

Inzet van de MammaPrint-test heeft wel degelijk zin

# Nuttige aanvulling

prof. dr. René Bernards, hoogleraar moleculaire carcinogene aan het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (NKI-AvL), Amsterdam en Wetenschappelijk directeur bij Agendia bv, Amsterdam

prof. dr. Emiel Rutgers, chirurg, NKI-AvL; dr. Sabine Linn, internist, NKI-AvL; dr. Jelle Wesseling, patholoog, NKI-AvL; dr. ir. Koos van der Hoeven, internist, Medisch Centrum Alkmaar; dr. Jean Klinkenbijl, chirurg, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem; dr. Laura van 't Veer, patholoog, NKI-AvL en medewerker bij Agendia bv, Amsterdam.

Correspondentieadres:  
r.bernards@nki.nl;  
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Bernards en Van 't Veer zijn oprichters en werknemers van Agendia, het bedrijf dat MammaPrint op de markt brengt. De andere auteurs hebben geen belangenverstrengeling gemeld.

Inzet van MammaPrint, een test die het risico op uitzaaiingen bij borstkanker bepaalt, is wel degelijk zinvol en leidt niet tot kostenstijgingen. De argumenten van hen die het tegendeel beweren, berusten op misverstanden.

**S**mit, Nortier en Van de Velde stellen in Medisch Contact dat het grootschalig inzetten van de MammaPrint *microarray*-test voor borstkankerprognose niet zinvol is.<sup>1</sup> Wij menen echter dat deze test een waardevolle aanvulling is op het arsenaal van diagnostische hulpmiddelen.

Het analyseren van de patronen van genactiviteit in kanker met behulp van *microarray*-technologie kan belangrijke informatie verschaffen over het gedrag van tumoren, waaronder de mate van agressiviteit en gevoeligheid voor therapie.<sup>2</sup> Alom wordt aangenomen dat deze technologie steeds meer een sleutelrol zal spelen bij de behandeling van kanker. Mede

hierom is de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) in een vroeg stadium begonnen om toepassingen van deze technologie aan regels te binden. Een belangrijk argument daarvoor is dat het voor buitenstaanders vrijwel onmogelijk is om in te schatten of deze testen echt betrouwbaar zijn.

In juli 2007 heeft de FDA gepubliceerd aan welke normen deze moleculaire testen moeten voldoen.<sup>3</sup> MammaPrint is de eerste moleculair-diagnostische test die wereldwijd aan deze normen voldoet en officieel door de FDA is goedgekeurd voor gebruik bij de diagnostiek van borstkanker. Daarnaast is MammaPrint recentelijk opgenomen in de Nederlandse richt-



lijnen voor het behandelen van borstkanker met 'niveau 2' bewijsvoering. De Nederlandse richtlijncommissie volgt breed geaccepteerde evaluatiecriteria en in een recent artikel in Medische Oncologie wordt de positieve evaluatie van MammaPrint door de voorzitters van de commissie ook ondersteund.<sup>4</sup>

De FDA-goedkeuring en de opname van MammaPrint in Nederlandse richtlijnen ten spijt, stellen Smit c.s. dat er sprake is van een 'feilen' van de MammaPrint en dat grootschalig gebruik in de kliniek niet aan de orde kan zijn.<sup>1</sup> Voor wij op hun argumenten ingaan, is het belangrijk te onderstre-

pen dat er bij de diagnostiek van kanker twee vragen moeten worden beantwoord: wie heeft aanvullende behandeling nodig en welke therapie is het meest werkzaam? Bij diagnostische testen moet dus onderscheid worden gemaakt tussen prognostische testen (die het ziekteverloop voorspellen) en predictieve testen (die het behandelingsresultaat voorspellen).

#### Misverstand

Belangrijk argument van Smit c.s. is dat er een grote Europese studie gaande is (MINDACT, een studie van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) die de waarde van MammaPrint verder moet bewijzen en dat de resultaten daarvan – die nog 5 tot

10 jaar op zich laten wachten – moeten worden afgewacht.

Dit berust op een hardnekkig misverstand. MammaPrint is namelijk ontwikkeld op gegevens van patiënten bij wie meer dan 10 jaar geleden borstkanker werd vastgesteld.<sup>5</sup> In die tijd kreeg deze groep van lymfklierenegative patiënten meestal geen aanvullende therapie. Daardoor is MammaPrint een puur prognostische test die ziekteverloop voorspelt als verdere (adjuvante) behandeling achterwege blijft.

Het overgrote deel van de patiënten met deze vorm van borstkanker krijgt vandaag de dag na chirurgie een aanvullende therapie. Dit is uiteraard ook het geval in de MINDACT-studie.<sup>6</sup>

Het gevolg hiervan is dat een puur prognostische test anno 2008 niet meer prospectief kan worden gevalideerd. Prognose en predictie lopen door elkaar heen in een behandelde patiëntengroep. MINDACT is dus geen prospectieve validatie van MammaPrint, zoals Smit c.s. veronderstellen. MammaPrint is retrospectief gevalideerd door gebruik te maken van tumor-materiaal van een groot aantal onbehandelde borstkankerpatiënten. En in die studies bleek MammaPrint superieur in het voorspellen van het ziekteverloop aan alle conventionele clinicopathologische meetinstrumenten.

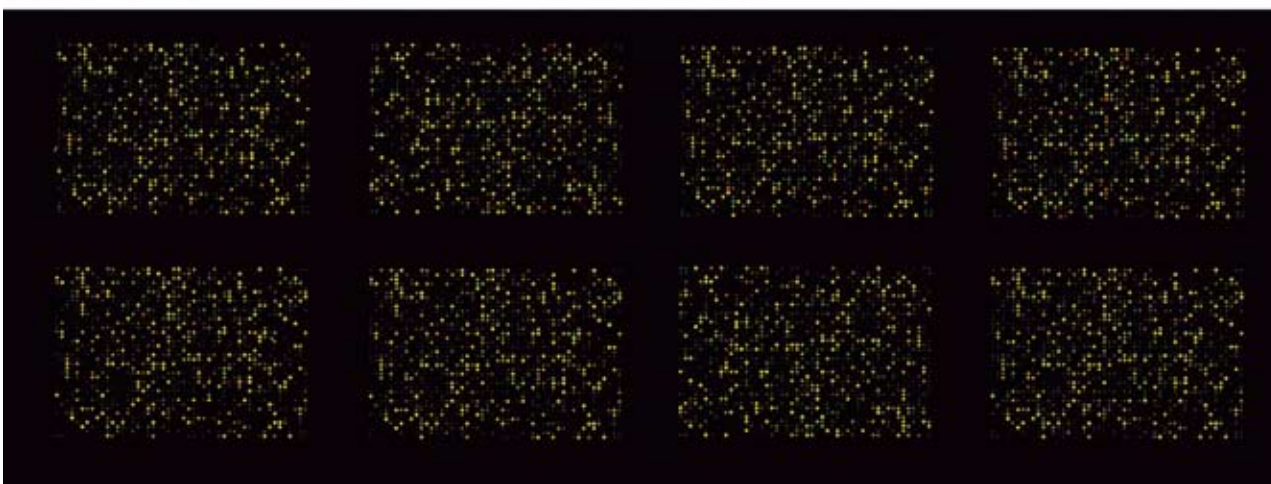
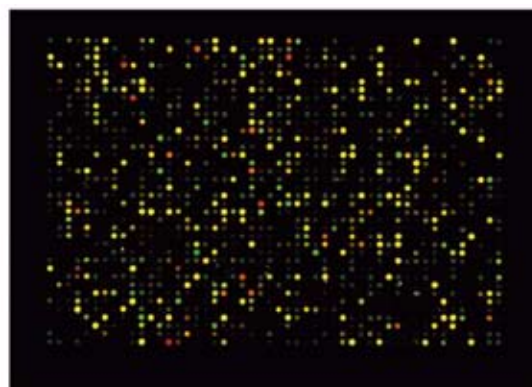
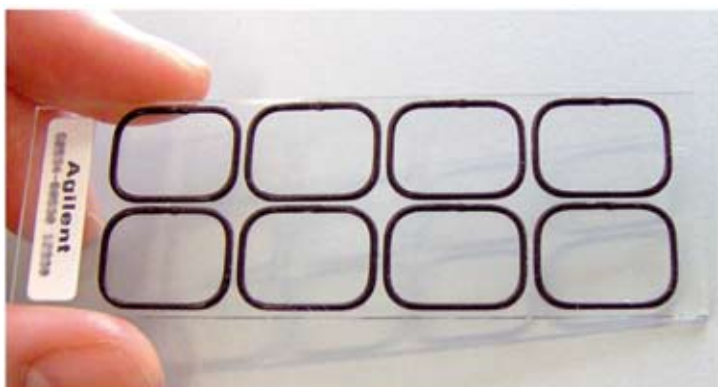
De prognostische waarde van MammaPrint bij primair mammacarcinoom staat dus niet ter discussie. Een gerandomiseerde klinische trial om de prognostische waarde van MammaPrint verder te toetsen, is uitgesloten. Het is immers onethisch patiënten onbehandeld te laten. De MINDACT-trial is dan ook niet ontworpen om de prognostische waarde van MammaPrint aan te tonen, dan wel prospectief te valideren, zoals Smit c.s. schrijven. MINDACT heeft tot doel om te beoordelen of het terecht is om patiënten met een laag risicoprofiel op basis van een MammaPrint-test chemotherapie te onthouden, zonder dat dit hun ziektevrije overleving in gevaar brengt. Sterker nog, MINDACT neemt de krachtige prognostische waarde van MammaPrint als uitgangspunt. Anders zou het ook onethisch zijn om patiënten in het kader van deze studie op basis van een MammaPrint-testresultaat chemotherapie te onthouden. Ten slotte stellen de auteurs dat het een 'gemiste kans' is dat in de MINDACT-studie niet andere genetische profielen kunnen worden getest. De studie-ontwerpers hebben dit in een vroeg stadium onderkend. Daarom ondergaan alle 6000 patiënten in de MINDACT-studie een *microarray*-test, waarbij de activiteit van alle 25.000 genen van de mens wordt gemeten.<sup>6</sup> Het zal dus mogelijk zijn alle bestaande en

## MammaPrint blijkt superieur in het voorspellen van het ziekteverloop

Het tumorbipt wordt in een buisje met RNA-retain-oplossing verzonden naar Agendia.

beeld: Agendia





Met de microarray-techniek wordt de activiteit van zeventig genen van een tumor gemeten. De kleur van de stippen geeft de activiteit van deze genen aan.

toekomstige diagnostische testen te valideren met de data uit deze studie.

#### Citaat

Waarom uiten Smit c.s. zich zo kritisch over het gebruik van MammaPrint? Zij stellen dat bij tweederde van de patiënten de MammaPrint-test hetzelfde resultaat geeft als de conventionele diagnostiek en – achteraf gezien – geen meerwaarde heeft. Dit is correct, maar daarmee gaan ze voorbij aan de essentie. Van belang is namelijk dat

bij één op de drie patiënten met borstkanker MammaPrint een andere uitslag geeft dan de conventionele diagnostiek, terwijl de gepubliceerde studies aantonen dat MammaPrint het vaker bij het rechte eind heeft.

Smit c.s. vergroten de misverstanden door ons onvolledig te citeren. Hierdoor suggereren ze dat wij zouden vinden dat alle patiënten bij wie borstkanker wordt geconstateerd zelf het initiatief moeten nemen om de MammaPrint-test aan te vragen. Het volledige citaat, in het aangehaalde persbericht van 18 juni 2008 luidt

als volgt: 'Bernards pleit ervoor dat alle patiënten bij wie borstkanker wordt geconstateerd *en voor wie MammaPrint duidelijkheid kan brengen op hoog of laag risico op uitzaaiingen*, ook zelf het initiatief nemen en om de test vragen'. De cursief afgedrukte bijzin die Smit c.s. weglaten, bevat de belangrijke nuancering dat wij ons realiseren dat er een aantal patiënten is voor wie de conventionele diagnostiek een helder antwoord geeft op het risico op uitzaaiingen. Voor deze groep is MammaPrint uiteraard niet nuttig. Dat bij tweederde van de patiënten de conventionele diagnostiek en de MammaPrint concordant zijn, wordt pas achteraf duidelijk. Daarom is de groep die moet worden getest, beduidend groter dan de een derde discordante patiënten. Voor de concordante groep is in elk geval het behandelplan helder: op twee onafhankelijke manieren is tot eenzelfde risico-inschatting gekomen. En dat waarderen patiënten zeer.

#### Twijfelen

Uiteraard moeten we wachten op de resultaten van de MINDACT-studie om er zeker van te zijn dat het weglaten van chemotherapie bij patiënten met een laag risicoprofiel op basis van een MammaPrint-test geen nadelige gevolgen

## MammaPrint heeft het vaker bij het rechte eind



Het aangehaalde MC-artikel over de MammaPrint vindt u onder de digitale versie van dit artikel op [www.medisch-contact.nl](http://www.medisch-contact.nl). Hier vindt u ook de literatuurlijst en een verwijzing naar richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van borstkanker.



**SAMENVATTING**

- MammaPrint is een moleculaire test om het risico op uitzaaiingen bij borstkanker te helpen bepalen.
- MammaPrint is goedgekeurd door de Amerikaanse FDA en opgenomen in de nieuwe Nederlandse richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van borstkanker en dus geschikt voor gebruik in de kliniek.
- Gebruik van MammaPrint bij borstkankerdiagnostiek zal leiden tot afname van de hoeveelheid adjuvante chemotherapie en is mede daardoor niet kostenverhogend.
- Gebruik van deze test is zinvol voor een groep borstkankerpatiënten bij wie de conventionele diagnostiek geen helder antwoord geeft.

heeft. Toch zijn er al patiënten bij wie we nu al twijfelen over het nut van adjuvante chemotherapie. Om daarover meer zekerheid te krijgen, heeft de extra informatie van de MammaPrint-test nu al toegevoegde waarde. Bij de groep patiënten met een laag risico op uitzaaiingen is het risico op recidief in de eerste vijf jaar na diagnose zo gering dat adjuvante chemotherapie weinig risicoreductie zal bewerkstelligen.

Daarnaast is MammaPrint vooral sterk voorspellend voor het optreden van uitzaaiingen in de eerste vijf jaar na diagnose.<sup>5</sup> Uit de Oxford-overview weten we dat adjuvante chemotherapie vooral het risico op recidief in de eerste vijf jaar na diagnose vermindert.<sup>7</sup> Het is dus heel waarschijnlijk dat de MammaPrint-hoogrisicogroep ook het meeste baat heeft bij adjuvante chemotherapie.

Smit c.s. stellen ook dat het gebruik van MammaPrint niet leidt tot een afname van de hoeveelheid chemotherapie. Zij refereren aan de RASTER-studie die door het College voor zorgverzekeringen wordt gesubsidieerd, waarin 427 borstkankerpatiënten in 16 Nederlandse ziekenhuizen een MammaPrint-test kregen en waarbij de uitkomst daarvan werd vergeleken met die van de oude NABON/CBO-richtlijnen.<sup>8</sup> Die studie liet inderdaad zien dat er geen afname was van de hoeveelheid chemotherapie.

Maar zoals de auteurs ook zelf opmerken, zijn er sinds 1 september 2008 nieuwe richtlijnen voor de behandeling van borstkanker van kracht die zullen leiden tot een aanzienlijke toename van het voorschrijven van adjuvante chemotherapie.

**Kosteneffectief**

Wij hebben het patiëntencohort van de RASTER-studie opnieuw geanalyseerd met deze nieuwe NABON/CBO-richtlijnen. Daaruit blijkt dat gebruik van MammaPrint zou leiden tot een afname van maar liefst 27 procent van het gebruik van adjuvante chemotherapie. Mede op basis hiervan hebben wij kosteneffectiviteitsstudies uitgevoerd die aantonen dat gebruik van MammaPrint kosteneffectief is en niet zal leiden tot de kostenverhoging waarvan de kop van het artikel van Smit c.s. gewag maakt. Alhoewel wij ons realiseren dat deze studies nog niet zijn gepubliceerd, draagt het ongefundeerd aannemen van het tegendeel niet bij aan een goede discussie. De aanzienlijke verbetering in kwaliteit van leven als minder chemotherapie wordt voorgeschreven, is voor patiënten ook een belangrijke verbetering. 

# Lezersoproep

## Vrouw tussen mannen, man tussen vrouwen

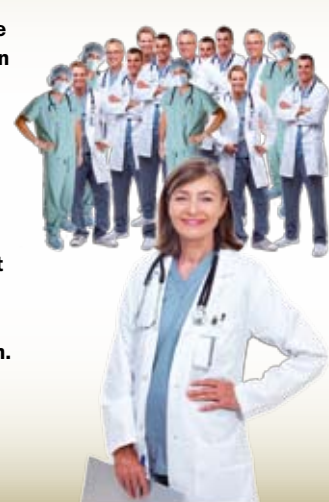
Het laatste nummer van 2008 is een glanzende glossy. Onderwerp dit jaar: vrouwen in de geneeskunde. Traditiegetrouw vragen wij uw medewerking om er een mooi nummer van te maken. Geef daartoe op een vrolijke, ernstige, luchtige of ironische, maar in ieder geval persoonlijke manier uw beeld van de vrouw als arts.

Bent u vrouw, schrijf dan bijvoorbeeld over uw contact met patiënten, collega's, opleiders of studenten. Of over die zorgverzekeraar die u consequent als heer blijft aanschrijven. Bent u man, beschrijf dan uw ervaringen met vrouwelijke collega's of geef weer hoe uw maatschap door de komst van vrouwen veranderde – of juist niet. Het zijn slechts suggesties: binnen dit ruime thema mag (bijna) alles!

Maak uw bijdrage niet langer dan 400 woorden en stuur deze uiterlijk 17 november naar [redactie@medischcontact.nl](mailto:redactie@medischcontact.nl). De beste verhalen komen in de glossy of op onze website te staan.

**De redactie van Medisch Contact**

*De redactie behoudt zich het recht voor bijdragen te redigeren en zo nodig in te korten.*



### Referenties:

1. Smit VTHBM, Nortier JWR, Velde CJH van de. Het feilen van een borstkankertest. Medisch contact. 2008; 63: 1470-73.
2. Veer LJ van 't, Bernards R. Enabling personalized cancer medicine through analysis of gene-expression patterns. Nature. 2008; 452: 564-70.
3. [www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1610.pdf](http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1610.pdf).
4. Venrooij T van. Opvallende aanbevelingen uit derziene richtlijn behandeling van het mammacarcinoom toegelicht. Medische Oncologie. 2008; 4: 55-7.
5. Veer LJ van 't, Dai H, Vijver MJ van de, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, Kooy K van der, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R, Friend SH. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature. 2002; 415: 530-6.
6. Cardoso F, Veer LJ van 't, Rutgers E, Loi S, Mook S, Piccart-Gebhart MJ. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. J Clin Oncol. 2008; 26: 729-35.
7. EBCTC Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005; 365: 1687-1717.
8. Bueno-de-Mesquita JM, Harten WH van, Retel VP, Veer LJ van 't, Dam FS van, Karsenberg K, Douma KF, Tinteren H van, Peterse JL, Wesseling J, Wu TS, Atsma D, Rutgers EJ, Brink G, Floore AN, Glas AM, Roumen RM, Bellot FE, Krimpen C van, Rodenhuis S, Vijver MJ van de, Linn SC. Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RASTER). Lancet Oncol. 2007; 8: 1079-87.