

Van laboratorium tot praktijk: de MammaPrint

Het heeft enige tijd geduurd, maar het definitieve bewijs is nu dan toch geleverd: de MammaPrint is een betrouwbare diagnostische test voor vrouwen met een vroeg stadium hormoongevoelige borstkanker. Onderzoeker René Bernards en medisch oncoloog Gabe Sonke, beiden uit het Antoni van Leeuwenhoek, over deze belangrijke mijlpaal.

Het risico op uitzaaiingen voorspellen bij vrouwen met hormoongevoelige borstkanker. Het kan met de MammaPrint. Deze moleculaire test is ruim tien jaar geleden ontwikkeld door medewerkers van het Antoni van Leeuwenhoek. Met de MammaPrint is het mogelijk de activiteit van zeventig genen in het tumorweefsel in kaart te brengen en op basis daarvan een uitspraak te doen over het risico dat een patiënt met hormoongevoelige borstkanker loopt op uitzaaiingen. De uitslag van de test is van belang voor de keuze van de behandeling: wel of geen chemotherapie na de operatie. Dat de MammaPrint betrouwbaar is, werd kort geleden aangetoond in de MINDACT-studie: een Europees onderzoek onder maar liefst 6.693 patiënten, waarvan ruim 2.000 uit Nederland.

‘Vingerafdruk’

Bernards, sinds 1992 verbonden aan de afdeling Moleculaire Carcinogenese van het Antoni van Leeuwenhoek, maakte rond 1998 kennis met de techniek achter de MammaPrint: DNA-microarray. Met deze techniek is het mogelijk de activiteit van duizenden genen tegelijk te meten, naar genexpressiepatronen te zoeken, en op deze manier een ‘vingerafdruk’ van een tumor te maken. Bernards: “DNA-microarray stond nog in de kinderschoenen toen ik ermee ging werken. Tegelijkertijd waren de verwachtingen hoog gespannen en was er veel geld beschikbaar om met deze nieuwe techniek onderzoek te doen naar het menselijk genoom in relatie tot kanker. Men hoopte de kenmerken van individuele tumoren beter in kaart te kunnen brengen, wat weer belangrijk zou kunnen zijn voor een meer gepersonaliseerde behandeling van kanker.”

Pionieren

In de beginfase was het pionieren, vertelt Bernards. Er was namelijk nog geen apparatuur beschikbaar om de nieuwe techniek toe te kunnen passen. Ook moest er nog software ontwikkeld worden om een goede analyse te kunnen doen. Bernards en zijn collega Ron Kerkhoven konden echter een grote sprong voorwaarts maken toen een oud-collega van Bernards uit de Verenigde Staten zijn hulp aanbood. Hij had de techniek al verder ontwikkeld en kon DNA-microarrays van goede kwaliteit maken. Ook had hij de software ontwikkeld om genexpressiepatronen te herkennen. Laura van 't Veer, destijds hoofd van de afdeling Moleculaire Pathologie, en Marc van de Vijver, toenmalig hoofd pathologie, kwamen niet veel later met een idee voor een onderzoek. Zij wilden de techniek graag inzetten om antwoord te krijgen op de vraag welke vrouwen met een vroeg stadium van hormoongevoelige borstkanker nog chemotherapie nodig hebben na de operatie. Van 't Veer en Van de Vijver konden samples van bewaard tumorweefsel leveren, evenals gegevens over het ziekteverloop. Bernards: “Dat was het begin van de ontwikkeling van de MammaPrint.”

Goede voorspeller

Kort daarna ging Bernards' Amerikaanse collega, Stephen Friend, aan de slag. Hij bracht met behulp van DNA-microarray de erfelijke kenmerken van bewaard tumorweefsel van 117 patiënten in kaart. Bernards en Van 't Veer vergeleken de data vervolgens met gegevens over het ziekteverloop van de patiënt. “We vonden zeventig genen die kennelijk iets te maken hadden met de ontwikkeling van borstkanker”, vertelt Bernards. “Nadat we onze bevindingen gepubliceerd hadden in *Nature*, wilden we bewijzen dat die zeventig genen ook daadwerkelijk het verschil maken in overleving. Daarvoor analyseerden we bijna driehonderd tumoren uit onze databank. En wat bleek? Op basis van onze genentest konden we bijna feilloos voorspellen welke vrouwen een laag of een hoog risico op uitzaaiingen hadden.”

Vooruit kijken

Hoewel er na de validatie van de test nog in vele publicaties werd aangetoond dat deze een goede voorspeller was van het ziekteverloop, vond het Zorginstituut Nederland in 2007 dat er nog onvoldoende bewijs van hoge kwaliteit was om de test als een veilig diagnostisch hulpmiddel aan te merken. Bernards: "Dat kwam omdat het bewijs gebaseerd was op retrospectieve studies: onderzoeken waarin we achteruit keken. Om het definitieve bewijs te leveren voor de validiteit van de MammaPrint moesten we ook nog een studie doen waarin we vooruit keken. Dat werd de MINDACT-studie."

MINDACT-studie

De MINDACT-studie was een zogenaamde gerandomiseerde prospectieve studie, de 'gouden standaard' in onderzoeksland. Voor deze studie selecteerden de onderzoekers 6.693 patiënten. Van die groep bleken 1.550 patiënten een tumor te hebben die op basis van klassieke pathologie - weefselonderzoek onder de microscoop - als hoog risico werd geclassificeerd, maar op basis van DNA-microarray (de MammaPrint) in de laag risico groep werd ingedeeld. De helft van deze patiënten kreeg chemotherapie na de operatie, de andere helft kreeg geen chemotherapie. Bernards: "De studie laat in een grote groep patiënten zien wat ook al uit kleinere studies naar voren kwam: bij patiënten met hormoongevoelige borstkanker die volgens de MammaPrint een kleine kans op uitzaaiingen hebben, is aanvullende chemotherapie niet nodig. Hun kans op overleving is even goed met als zonder chemotherapie."

Kosten en baten

De uitkomst van de MINDACT-studie is van groot belang voor vrouwen met hormoongevoelige borstkanker, een vorm die bij 80% van de vrouwen met borstkanker voorkomt. Bernards: "Van de vrouwen met een klinisch hoog risico op uitzaaiingen, blijkt 46% volgens de MammaPrint een laag risico op uitzaaiingen te hebben. Dat betekent dat we in het meest gunstige scenario aan circa 2.500 vrouwen in Nederland geen chemotherapie na afloop van de operatie hoeven te geven. De kans om binnen vijf jaar uitzaaiingen te krijgen, is voor deze vrouwen met of zonder chemotherapie even groot, namelijk ongeveer 5%. Dat deze vrouwen na de operatie geen chemotherapie hoeven te ondergaan, heeft positieve gevolgen voor hun kwaliteit van leven. De bijwerkingen van chemotherapie blijven hen immers bespaard. Verder heeft het ook economische voordelen. Kostenbesparing natuurlijk, maar óók minder verlies aan arbeidsproductiviteit. Deze vrouwen zijn namelijk eerder klaar met hun behandeling en revalidatie, en kunnen hun werk dus eerder hervatten. Dat laatste wil ik graag benadrukken. Het komt in discussies over de kosten en baten van de MammaPrint veel te weinig naar voren."

45 Miljoen euro

De MINDACT-studie werd uitgevoerd in 111 landen, duurde tien jaar en heeft 45 miljoen euro gekost. Bernards: "Dat is iets om lering uit trekken. Voor het valideren van een diagnostische test moeten we nooit meer zo'n kostbare studie uitvoeren. We hadden een voorbeeld moeten nemen aan de Verenigde Staten. Daar keurde de Amerikaanse registratieautoriteit FDA de MammaPrint al in 2007 goed. Ze vond het niet nodig om nog meer bewijs te verzamelen in een prospectieve studie. Als we in Europa ook die visie hadden aangehangen, hadden we ons veel tijd en geld bespaard."

Nu definitief is aangetoond dat de MammaPrint veilig is, verwacht Bernards dat artsen de test vaker zullen aanbieden aan vrouwen die daarvoor in aanmerking komen. "De media-aandacht heeft inmiddels al geleid tot extra toevloed van samples voor de MammaPrint", vertelt hij. Verder hoopt de onderzoeker dat alle zorgverzekeraars de MammaPrint nu snel vanuit het basispakket gaan vergoeden en dat de test op termijn *standard of care* wordt.

Klinische praktijk

Het Antoni van Leeuwenhoek vond dat de resultaten uit de retrospectieve onderzoeken en uit de RASTER-studie (de kleinere prospectieve studie die aan de MINDACT studie vooraf ging) voldoende bewijs leverden om de test alvast in de klinische praktijk toe te passen. Daarom gebruikt internist-oncoloog Gabe Sonke de MammaPrint al enige jaren om chemotherapie waar mogelijk achterwege te laten bij hormoongevoelige borstkankerpatiënten. Nu uit de MINDACT-studie blijkt dat de MammaPrint breder kan worden ingezet, zal hij de test bij meer patiënten inzetten om aanvullende informatie over het gedrag van de tumor te krijgen. “Tot voor kort vroeg ik de MammaPrint alleen aan als de tumor kleiner was dan twee centimeter en er geen aangetaste lymfeklieren waren”, vertelt Sonke. “Uit de MINDACT-studie blijkt echter dat de test ook kan worden ingezet bij vrouwen met maximaal drie aangetaste lymfeklieren in de oksel en/of een tumorafmeting tot vijf centimeter.”

Meer duidelijkheid

In afwachting van de definitieve resultaten van de MINDACT-studie wordt de MammaPrint voorlopig nog niet toegepast bij vrouwen jonger dan 35 jaar, vrouwen met een grote tumor én aangedane lymfeklieren, vrouwen met een HER2 positieve tumor en vrouwen met een lobulaire tumor. “Voor deze groepen is nog meer duidelijkheid nodig.” Ook wanneer overwogen wordt om chemotherapie voorafgaand aan een operatie te geven, is een MammaPrint niet altijd geschikt. Sonke: “In zo’n situatie hebben we alleen een biopt van de tumor en de uitslag van scans, en weten we dus nog niet precies hoe groot een tumor is en hoeveel aangetaste lymfeklieren er zijn. We hebben afgesproken dat we in dit soort gevallen alleen een MammaPrint aanvragen als er op scans maar één aangedane lymfeklier te zien is.”

Eigen keuze

Vrouwen die volgens de MammaPrint een laag risico op uitzaaiingen hebben, kunnen dus veilig afzien van chemotherapie na de operatie. Ze hebben daardoor niet minder kans op genezing dan vrouwen die wel chemotherapie ondergaan. Willen ze toch chemotherapie, dan is dat volgens Sonke nog steeds mogelijk. “Als arts bespreek ik samen met de patiënt de uitslag van de MammaPrint en leg ik de voor- en nadelen van chemotherapie uit. Ik geef een advies, maar de patiënt heeft uiteindelijk een heel belangrijke stem hierin.”

Auteur: Annemaret Bouwman

Streamer pagina 2: “In het meest gunstige scenario hoeven we aan circa 2.500 vrouwen in Nederland geen chemotherapie te geven na hun operatie”