

## STAND VAN ZAKEN

# Nut van genexpressieprofielen voor prognose borstkanker

Caroline A. Drukker, Marjanka K. Schmidt, Thijs van Dalen, Jacobus J.M. van der Hoeven, Sabine C. Linn en Emiel J.T. Rutgers

**Genexpressieprofielen, die informatie geven over hoe borstkanker zich ontwikkelt bij een individu, zoals het 70-geneprofiel, hebben hun intrede gedaan in de dagelijkse klinische praktijk.**

**Meerdere retrospectieve validatiestudies hebben de prognostische waarde van het 70-geneprofiel (Mammaprint) aangetoond.**

**De prospectieve, observationele RASTER-studie laat een uitstekende ziektevrije 5-jaarsoverleving zien voor patiënten die klinisch een hoog risico maar volgens het 70-geneprofiel een laag risico hebben, en die geen adjuvante chemotherapie kregen, namelijk 98,4%.**

**Met name voor patiënten vanaf 45 jaar met een oestrogeenreceptor(ER)-positieve, HER2-negatieve tumor, van 1-2 cm, graad 2 is er nu ook prospectief bewijs dat het 70-geneprofiel kan bijdragen aan de besluitvorming om al dan niet adjuvante chemotherapie te adviseren.**

**D**e daling in de mortaliteit van het mamma carcinoom in de afgelopen decennia wordt toegeschreven aan vroegere detectie door invoering van landelijke screeningsprogramma's, toegenomen bewustzijn bij patiënten waardoor sneller medische hulp wordt gezocht, maar vooral door verbetering van en frequenter gebruik van adjuvante systemische behandelmogelijkheden.<sup>1,2</sup> De selectie van patiënten die in aanmerking komen voor adjuvante chemotherapie (ACT) wordt gebaseerd op klinisch-pathologische factoren, zoals leeftijd, tumor-grootte, lymfklierstatus, histologische graad, en de status van de oestrogeen-receptor (ER) en humane epidermale-groefactorreceptor type 2 (HER2).<sup>2</sup> Aan de hand van deze factoren wordt een inschatting gemaakt van het risico om een recidief te ontwikkelen, op basis waarvan richtlijnen de indicatie voor ACT bepalen.

De huidige richtlijn 'Mammacarcinoom' van het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON) uit 2012 geeft aan dat ACT alleen gerechtvaardigd is als er een absoluut overlevingsvoordeel kan worden behaald van meer dan 5% in de eerste 10 jaar.<sup>3</sup> Voor de individuele patiënt blijft het echter moeilijk om een accurate risico-inschatting te maken, omdat patiënten met dezelfde klinisch-pathologische factoren een verschillend ziektebeloop kunnen hebben.<sup>4</sup> Daardoor krijgen veel vrouwen ACT, terwijl ze er waarschijnlijk geen baat bij hebben. Een meer op het individu gerichte risico-inschatting en behandeladvies kan zowel overbehandeling, met de bijbehorende en soms ernstige toxiciteit, als onderbehandeling voorkómen.<sup>4</sup>

Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam.

Afd. Oncologische Chirurgie: drs. C.A. Drukker, arts-onderzoeker; prof.dr. E.J.T. Rutgers, chirurg.

Afd. Moleculaire Pathologie: dr. M.K. Schmidt, epidemioloog (tevens: afd. Psychosociaal onderzoek en Epidemiologie);

prof.dr. S.C. Linn, medisch oncoloog (tevens: afd. Medische Oncologie).

Diakonessenhuis, afd. Chirurgie, Utrecht.

Dr. T. van Dalen, chirurg.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Klinische Oncologie, Leiden.

Prof.dr. J.J.M. van der Hoeven, medisch oncoloog.

Contactpersoon: prof.dr. E.J.T. Rutgers (e.rutgers@nki.nl).

**TABEL 1** Overzicht van bekende genexpressieprofielen en hun kenmerken

kenmerk	Mammaprint	Rotterdam signature	Pam50
assay	70-genenprofiel	76-genenprofiel	55-genenprofiel
analyse op de markt gebracht door weefselpreservatie cohort waarop test is ontwikkeld	Micro-array Agendia (Amsterdam, NL) vries of paraffine 78 pt, T1-2N0, < 55 jr ER +/-	Micro-array niet verkrijgbaar vries 115 pt, ER+, NO	qRT-PCR ARUP Laboratories (Salt Lake City, USA) vries of paraffine 189 pt, ER+/-, HER2 +/-, T1-2N0-1
validatie-cohort	295 pt, T1-2N0-1, < 53 jr, ER +/-	171 pt, ER+/-, NO	761 pt voor prognose, 133 pt voor predictie, ER+/-, HER2 +/-, T1-2N0-1
weergave van uitslag	hoog/laag risico	hoog/laag risico	continue variabele
initiële klinische doelgroep	prognose van T1-2N0 pt, ER+/-, < 61 jr	prognose van NO pt	prognose van NO pt, ER+, behandeld met hormonale therapie
additionele informatie	mRNA levels ER, PR en HER2 (TargetPrint), intrinsieke subtypes (Blueprint)	n.v.t.	n.v.t.
prognostische waarde in andere subgroepen	tot 3 pos. lymfklieren, 55-70 jr, HER2+	ER+, NO pt behandeld met tamoxifen	n.v.t.
studies prognostische waarde	van de Vijver et al. (NEJM 2002); Buysse et al. (JNCI 2006); Bueno-de-Mesquita et al. (BCRT 2008); MINDACT-studie	Foekens et al. (JCO 2006); Desmedt et al. (Clin Cancer Res 2007)	Parker et al. (JCO 2009); Nielsen et al. (Clin Cancer Res 2010)
studies predictieve waarde	Knauer et al. (BCRT 2010); MINDACT-studie	n.v.t.	Martin et al. (BCRT 2013)

qRT-PCR = 'quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction', pt = patiënten, n.v.t. = niet van toepassing

## GENEXPRESSIEPROFIELEN

Een mogelijkheid om de nauwkeurigheid van de risico-inschatting en het daaraan gekoppelde behandeladvies te verbeteren is het gebruik van genexpressieprofielen.<sup>4</sup> Bekende genexpressieprofielen zijn: het 70-genenprofiel, het 76-genenprofiel, PAM50, MapQuant Dx, EndoPredict, de Breast Cancer Index en het 21-genenprofiel van Oncotype DX. Informatie over groepen patiënten waarvoor de prognostische waarde van deze testen is gevalideerd, is te vinden in tabel 1.

Het 70-genenprofiel (Mammaprint) bepaalt de activiteit van de geselecteerde genen door de hoeveelheid 'messenger'-RNA (mRNA) te meten. Met een algoritme wordt de indexscore van het 70-genenprofiel berekend, die ligt tussen -1 en 1.<sup>5</sup> Een hoog risico is gedefinieerd als een indexscore  $\leq 0,4$ ; een laag risico als een indexscore  $> 0,4$ . Hoe de testuitslag van een 70-genenprofiel wordt weergegeven is te zien in de figuur.

De prognostische waarde van het profiel is uitgebreid gevalideerd in meerdere retrospectieve studies.<sup>5-7</sup> De test kon aanvankelijk alleen op ingevroren tumorweefsel worden uitgevoerd, maar nu ook op in formaline gefixeerde paraffinecoupes.<sup>8</sup> De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft het toepassingsgebied van het 70-genenprofiel als prognostische marker goedgekeurd voor vrouwen met een mammacarcinoom in stadium 1 of 2, < 5 cm en een negatieve axillaire lymfklierstatus.<sup>9</sup> Momenteel vindt een prospectieve evaluatie plaats van het al dan niet voorschrijven van chemotherapie op basis van het 70-genenprofiel (de predictieve waarde) in de multicentrische, gerandomiseerde MINDACT-studie.<sup>10</sup> Er zijn 6.694 patiënten geïncludeerd in de MINDACT-studie, waarvan 2092 in 21 Nederlandse ziekenhuizen. De inclusie is per juli 2011 gesloten. In de studie is er, in geval van discordantie tussen de klinische risico-inschatting op basis van de 'Adjuvant!Online'-richtlijn ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)) en het 70-genenpro-

Oncotype Dx	EndoPredict	Breast Cancer Index	MapQuant Dx
21-genen 'recurrence score'	11-genenprofiel	2-genenratio HOXB13 en IL17R en moleculaire graad index (MGI)	97-genen- (micro-array) of 8-genen- (qRT-PCR) profiel
qRT-PCR Genomic Health (Redwood City, USA) vries of paraffine 447 pt, ER+ uit NSABP B-20 studie (uit arm die alleen tamoxifen kreeg)	qRT-PCR Sividon Diagnostics (Keulen, DU) paraffine 964 pt, ER+, HER2-	qRT-PCR Biotheranostics (San Diego, USA) paraffine 588 pt, ER+, NO, behandeld met tamoxifen voor 2-genen ratio. 410 pt ER+, NO voor MGI	Micro-array / qRT-PCR Ipsogen (Marseille, FR) vries of paraffine 64 pt, ER+
668 pt, ER+ uit NSABP B-14 studie (behandeld met tamoxifen) continue variabele verdeeld in 3 groepen; hoog, intermediair en laag risico prognose van ER+, NO pt behandeld met tamoxifen mRNA levels ER, PR en HER2	1702 pt, ER+, HER2-, behandeld met tamoxifen (2 series) continue variabele verdeeld in 2 groepen; hoog en laag risico (EP-score) prognose van ER+, HER2- pt behandeld met tamoxifen EP clin score wordt verkregen door combinatie EP-score met klin. path. factoren	265 pt, ER+, NO, behandeld met tamoxifen continue variabele verdeeld in 3 groepen; hoog, intermediair en laag risico prognose van ER+, NO pt behandeld met tamoxifen n.v.t.	597 pt, ER+ Genomic Grade Index (GGI) laag of GGI hoog-gradig moleculaire gradering van ER+, graad 2 pt n.v.t.
ER+ en 1-3 pos. lymfklieren. Postmenop. ER+ pt, behandeld met aromatase-remmers Paik et al. (NEJM 2004); Paik et al. (JCO 2006)	ER+ tumoren in postmenopauzale vrouwen Filipits et al. (Clin Cancer Res 2011); Dubsky et al. (Ann of Oncol 2013)	mogelijk ook voorspellend voor late metastasen Zhang et al (Clin Cancer Res 2013)	ER+ pt behandeld met aromatase-remmers Sotiriou et al. (JNCI 2006); Reyat et al. (PlosOne 2012)
Paik et al. (JCO 2006)	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.

fiel, gerandomiseerd tussen behandeling conform de Adjuvant!Online-richtlijn of conform het 70-genenprofiel.<sup>10</sup> Het 70-genenprofiel wordt in Nederland veel toegepast en het merendeel van de Nederlandse zorgverzekeraars vergoedt dit. In andere landen wordt het 21-genenprofiel ook veel gebruikt.

Het 21-genen profiel van OncotypeDX kent, naast een hoog en laag risico, ook een intermediaire risico-uitslag. De metastasevrije overleving na 10 jaar van de laag-, intermediair- en hoog-risicogroep waren in het cohort waarop de test ontwikkeld is respectievelijk 93,2% (95%-BI: 90,1-96), 85,7% (95%-BI: 79,7-91,7) en 69,5% (95%-BI: 62,6-76,4).<sup>11</sup> De test is gevalideerd bij 668 lymfklier-negatieve, ER-positieve patiënten die in de NSABP-B14-studie met tamoxifen waren behandeld.<sup>12</sup> Het 21-genenprofiel is niet getest bij ER-negatieve tumoren, noch bij onbehandelde patiënten.

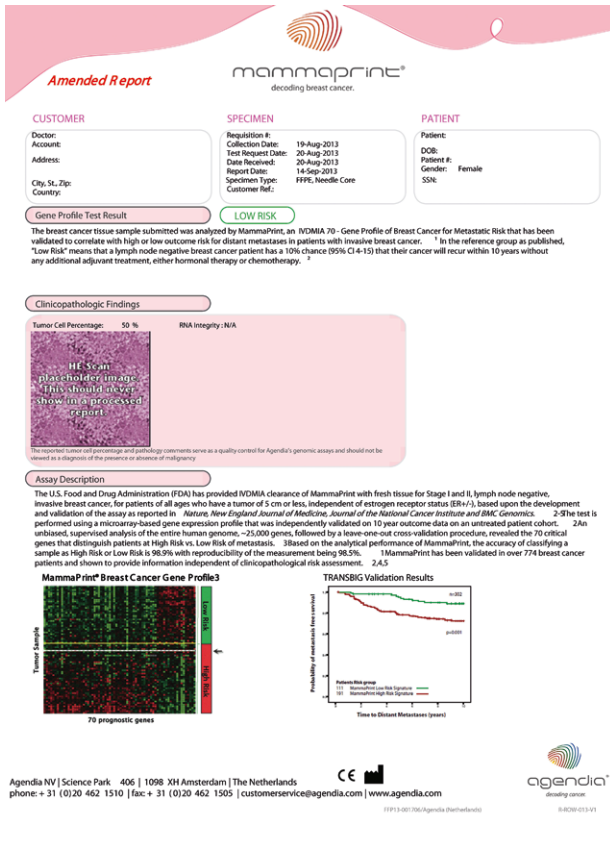
In Nederland is de afgelopen jaren vooral ervaring met het 70-genenprofiel opgedaan. Hieronder geven wij een

overzicht van een aantal patiëntengroepen voor wie het 70-genenprofiel kan bijdragen aan de besluitvorming om al dan niet aanvullende chemotherapie te geven, zoals gerapporteerd in de recente literatuur. De mate van bewijs van de gepubliceerde studies is weergegeven in 4 categorieën (categorie A t/m D) (tabel 2).<sup>13</sup>

## KLINISCH NUT IN SUBGROEPEN

### LEEFTIJD

Steeds meer postmenopauzale vrouwen komen in aanmerking voor ACT ondanks dat deze groep vaker gunstige biologische tumorkenmerken heeft.<sup>14,15</sup> In een studie onder 148 systemisch onbehandelde patiënten van 55-70 jaar met een T1-2NoMo-tumor, behandeld in het Nederlands Kanker Instituut (NKI) in de periode 1984-1995, werd achteraf het 70-genenprofiel bepaald in bevroren monsters. Van deze patiënten had 18% adjuvante hormonale therapie (AHT) gehad en niemand ACT. Er bleek



**FIGUUR** Voorbeeld van een resultaatformulier van het 70-genenprofiel.

een significant verschil in borstkankerspecifieke overleving na 5 jaar tussen patiënten met een laag risico volgens het 70-genenprofiel (99%; standaardfout (SE): 1%) en een hoog risico (80%, SE: 5%;  $p = 0,036$ ) (categorie C).<sup>14</sup> Op basis van het genexpressieprofiel zou bij de eerste groep veilig kunnen worden afgezien van ACT.

Ook in een cohort van 100 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 62 jaar en T1-2NoMo-tumoren, behandeld in het Massachusetts General Hospital in de periode 1985-1996, had het 70-genenprofiel een zeer goede negatief voorspellende waarde. Van deze patiënten kreeg 15% van de laagrisicogroep ( $n = 27$ ) en 23% van de hoogrisicogroep ( $n = 73$ ) ACT.<sup>15</sup> Na een mediane follow-upduur van 11,3 jaar ontwikkelde 1 patiënt met een laag risico volgens het 70-genenprofiel afstandsmetastasen (categorie D).

#### TUMORGROOTTE

Ondanks dat in vele richtlijnen is opgenomen dat kleinere tumoren samenhangen met een goede prognose,<sup>16</sup> zien we in de praktijk dat kleine tumoren ook kunnen metastaseren.<sup>17</sup> Recent werd naar het 70-genenprofiel gekeken van 964 patiënten met een T1-tumor (< 2 cm).<sup>18</sup>

In de groep met een laag risico ( $n = 525$ ) was 10% behandeld met ACT en in de groep met een hoog risico ( $n = 439$ ) 37%. De borstkankerspecifieke overleving na 10 jaar van patiënten met een laag risico was 91% (SE: 2%) en 72% (SE: 3%) bij patiënten met een hoog risico (hazardratio (HR) voor borstkankerspecifieke sterfte na 10 jaar: 4,22; 95%-BI: 2,70-6,60;  $p < 0,001$ ). Op basis van het genexpressieprofiel (hoog risico) zou bijna de helft van de patiënten wél in aanmerking komen voor ACT bij de overwegend kleine tumoren (categorie D).

#### ER-STATUS

Het 70-genenprofiel is zowel voor ER-positieve als -negatieve tumoren gevalideerd.<sup>5</sup> ER-positieve tumoren hangen samen met een gunstiger 5-jaarsprognose en hebben vaker een laag risico volgens het 70-genenprofiel.<sup>5</sup> ER-negatieve tumoren zijn geassocieerd met een minder gunstige 5-jaarsprognose, doordat deze vaker een hogere proliferatie vertonen en er geen effect te zien is van adjuvante hormonale therapie. In verzamelde validatiestudies is gevonden dat 3-6% van de patiënten met ER-negatieve tumoren toch een laag risico heeft volgens het 70-genenprofiel. Er zal verder onderzoek moeten plaatsvinden om te kijken of ACT bij deze subgroep van ER-negatieve patiënten veilig achterwege gelaten kan worden.

#### HER2-STATUS

Een andere ongunstige prognostische factor is overexpressie van HER2. Vrijwel alle patiënten met een HER2-positief mammacarcinoom worden behandeld met ACT in combinatie met trastuzumab.<sup>3</sup> Trastuzumab is een duur middel, dat een lange behandelduur vraagt van een jaar en in combinatie met ACT gepaard gaat met een klein, maar niet verwaarloosbaar risico op ernstige cardiale toxiciteit in de eerste jaren na behandeling. Uit de HERA-studie, waarin 1 of 2 jaar behandeling met trastuzumab vergeleken werd met observatie bij 1698 HER2-positieve patiënten, is gebleken dat 72,2% (HR: 0,76; 95%-BI: 0,66-0,87;  $p < 0,0001$ ) van de patiënten 4 jaar ziektevrij bleven na ACT zonder trastuzumab.<sup>19,20</sup> In een recente studie identificeert het 70-genenprofiel een laagrisicogroep met een relatief goede overleving bij de 89 patiënten met HER2-positieve tumoren die niet behandeld zijn met ACT en/of trastuzumab.<sup>21</sup> Deze patiënten hadden een metastasevrije overleving na 10 jaar van 84% in geval van een laag risico volgens het 70-genenprofiel, wat op zich nog steeds zal leiden tot behandeling met ACT en trastuzumab. Maar voor patiënten die naast een laag risico een zogeheten hoog endocriene responsieve tumor (ER > 50%) hadden en die noch trastuzumab, noch ACT hadden gekregen, was de metastasevrije overleving na 10 jaar 100% (categorie D).<sup>21</sup>

**TABEL 2** Categorieën voor mate van bewijs wetenschappelijk onderzoek<sup>13</sup>

categorie	omschrijving
A	Prospectieve, gecontroleerde studie, gericht op het onderzoeken van de betreffende tumormarker, waarbij de patiënt prospectief geïnccludeerd, behandeld en gevolgd wordt. Ook weefsel wordt ten tijde van inclusie verzameld en geanalyseerd. De studie heeft genoeg power om de hypothese over de betreffende marker te toetsen. Het is onwaarschijnlijk dat het toeval de resultaten beïnvloedt, waardoor validatie gewenst, maar niet vereist is.
B	Prospectieve studie, niet specifiek gericht maar wel te gebruiken voor het onderzoeken van de betreffende tumormarker, waarbij de patiënt prospectief geïnccludeerd wordt en behandeld en gevolgd volgens de standaard. Ook weefsel wordt ten tijde van inclusie verzameld en geanalyseerd. De studie heeft genoeg power om de therapeutische vraag te beantwoorden, maar niet om de hypothese over de betreffende marker te toetsen. Er is vooraf een plan t.a.v. de statistische analyses om deze vragen te beantwoorden. Het is meer waarschijnlijk dat het toeval de resultaten beïnvloedt, waardoor een of meer validatiestudies nodig zijn.
C	Prospectieve observationele registratie. Patiënten zijn prospectief geïnccludeerd in de registratie, maar behandeling en follow-up gaan volgens de standaard. Ook weefsel wordt ten tijde van inclusie verzameld, maar achteraf geanalyseerd. De studie heeft niet genoeg power om de hypothese over de betreffende marker te toetsen. Er is vooraf een plan t.a.v. de statistische analyses om deze vragen te beantwoorden. Het is vrij waarschijnlijk dat het toeval de resultaten beïnvloedt, waardoor opeenvolgende validatiestudies nodig zijn.
D	Geen prospectief aspect in de studie. Geen prospectieve registratie. Weefsels worden verzameld en retrospectief geanalyseerd. De studie heeft prospectief niet genoeg power. Er is vooraf geen plan t.a.v. de statistische analyses om deze vragen te beantwoorden. Het is vrij waarschijnlijk dat het toeval de resultaten beïnvloedt, waardoor opeenvolgende validatie-studies nodig zijn.

**LYMFKLIERSTATUS**

De aanwezigheid van axillaire lymfkliermetastasen is veelal een indicatie voor ACT, maar er zijn ook patiënten die zonder ACT een goede overlevingskans hebben.<sup>22</sup> Een onafhankelijke validatiestudie werd uitgevoerd in een groep van 241 patiënten met een operabel mammapcarcinoom en 1-3 positieve lymfklieren, behandeld in het NKI of het European Institute of Oncology in Milaan.<sup>23</sup> Van de patiënten met een laag risico volgens het 70-genenprofiel ( $n = 99$ ) werd 41% behandeld met ACT en van de patiënten met een hoog risico ( $n = 142$ ) 67%. De metastasevrije overleving na 10 jaar was 91% (SE: 4%) in de laag-

risicogroep en 76% (SE: 4%) in de hoogrisicogroep ( $p = 0,001$ ). De borstkankerspecifieke overleving na 10 jaar in dit cohort was 96% (SE: 2%) in de laagrisicogroep en 76% (SE: 4%) in de hoogrisicogroep ( $p < 0,001$ ).

Met een multivariate HR van 7,17 (95%-BI: 1,81-28,43;  $p = 0,005$ ) is het 70-genenprofiel significant beter in het voorspellen van de overleving dan de bekende klinisch-pathologische factoren bij deze patiënten.<sup>22</sup> Het lastige van deze studie is dat een substantieel deel van de patiënten adjuvant systemisch behandeld is, waardoor het onduidelijk blijft wat de prognose van deze lymfklierpositieve patiëntengroep zou zijn geweest zonder ACT. Toch lijkt het binnen deze groep mogelijk om op basis van tumorload en genexpressieprofiel genuanceerd te denken over de indicatie voor ACT (categorie C).

**AANVULLING OP KLINISCHE RICHTLIJNEN**

Bij 7-40% van de patiënten zijn veel van de gebruikte klinisch-pathologische richtlijnen, zoals de NABON-richtlijn, Adjuvant!Online, de St. Gallen-richtlijn en de Nottingham Prognostic Index (NPI), discordant met het 70-genenprofiel.<sup>23</sup> Het profiel geeft aanvullende prognostische informatie bij een concordante laag-risico-inschatting volgens de NABON 2004, St. Gallen en NPI of in geval van discordantie tussen de verschillende richtlijnen.<sup>24</sup> Indien een patiënt een hoog risico op afstandsmetastasen heeft volgens de 3 richtlijnen, geeft het 70-genenprofiel geen aanvullende informatie.

**HET GRIJZE GEBIED**

In Nederland wordt bij gemiddeld 13.200 vrouwen per jaar een invasief mammapcarcinoom gediagnosticeerd. Van deze patiënten zijn er jaarlijks ongeveer 1400 patiënten van 40-70 jaar oud die een T1-tumor ( $< 2$  cm) hebben, graad 2, en een negatieve lymfklierstatus of alleen micro-metastasen in de oksel, zonder afstandsmetastasen. In 2008 ontving 15% van deze patiënten ACT. In 2010, na aanpassing van de richtlijn uit 2008, is dit percentage bijna verdubbeld naar 27% (tabel 3). De huidige tendens is om bij twijfel een patiënt met ACT te behandelen. De vraag is of al deze patiënten ook daadwerkelijk profijt hiervan hebben. Immers, een groot deel van deze patiënten krijgt ook zonder ACT nooit metastasen.

Naast het uitvoerige retrospectieve bewijs dat het 70-genenprofiel toegevoegde prognostische waarde heeft, zijn er nu ook de resultaten van de prospectieve RASTER-studie (categorie B).<sup>25</sup> Deze observationele studie, waarbij het 70-genenprofiel gebruikt werd in de besluitvorming om al dan niet adjuvant systemisch te behandelen, includeerde in de periode 2004-2005 427 patiënten,  $< 61$  jaar, met een T1-3NoMo mammapcarcinoom (70% T1, 29% T2, 1% T3). De resultaten na 5-jaar

## LEERPUNTEN

- **Genexpressieprofielen geven belangrijke aanvullende informatie over het risico op metastasen bij patiënten met borstkanker.**
- **Het 70-genenprofiel kan ingezet worden als hulpmiddel om de prognose en de overlevingswinst die met adjuvante systemische therapie verkregen kan worden in te schatten bij zowel pre- als postmenopauzale patiënten, met of zonder aangedane axillaire lymfklieren en voor zowel HER2-positieve als -negatieve tumoren.**
- **Vooral voor patiënten met oestrogeenreceptor(ER)-positieve, HER2-negatieve tumoren van 1-2 cm, graad 2 kan het 70-genenprofiel bijdragen in de besluitvorming om al dan niet adjuvante chemotherapie te adviseren, naast adjuvante hormonale therapie.**

follow-up laten zien dat patiënten met een laagrisicoprofiel, van wie 15% behandeld is met ACT, een uitstekende metastasevrije overleving na 5 jaar hebben van 97% ten opzichte van 92% in de hoogrisicogroep, van wie 85% behandeld is met ACT.<sup>25</sup> Binnen de gehele patiëntengroep classificeerde het 70-genenprofiel 22% minder patiënten als 'hoog risico' dan de NABON-richtlijn uit 2012. Binnen de groep patiënten met T1-tumoren (n = 301) was een reductie van 18% te zien (ongepubliceerde data). Dit percentage discordantie tussen de klinische risicoschatting en het 70-genenprofiel wordt ook in de MINDACT-studie gezien.<sup>10</sup> De discordante groep bestond voornamelijk uit patiënten met een ER-positieve, HER2-negatieve tumor van 1-2 cm, graad 2. Dit is juist de groep bij wie volgens gegevens van de Nederlandse Kanker Registratie de afgelopen jaren een forse stijging in behandeling met adjuvante systemische therapie wordt gezien door de recente aanscherping van de landelijke NABON-richtlijn (zie tabel 3). Voor deze groep kan het

**TABEL 3** Aantal patiënten met borstkanker dat adjuvant systemische therapie (AST) kreeg in Nederland in 2008, 2009 en 2010. Het gaat om patiënten van 40-70 jaar met een tumor < 2 cm, graad 2, en een negatieve lymfklierstatus of alleen micrometastasen in de oksel, zonder afstandsmetastasen (T1N0i-/M0).

AST	2008; n (%)	2009; n (%)	2010; n (%)
geen	1064 (62)	666 (36)	670 (37)
hormonale therapie	387 (23)	632 (34)	653 (36)
chemotherapie (met of zonder hormonale therapie)	263 (15)	550 (30)	496 (27)
totaal	1714	1848	1819

70-genenprofiel dan ook het meest bijdragen in de besluitvorming om al dan niet adjuvant systemisch te behandelen. Ook werd een metastasevrije overleving van 100% gezien in de groep die ACT noch AHT had gehad bij een laag risico volgens het 70-genenprofiel, terwijl de huidige NABON-richtlijn deze patiënten als hoog risico had geclassificeerd.<sup>25</sup>

Deze resultaten suggereren dat ACT veilig achterwege gelaten kan worden bij een patiënte in dit grijze gebied in geval van een laag risico volgens het 70-genenprofiel. Voor het veilig achterwege laten van AHT zijn langere follow-updata nodig, omdat twee derde van de recidieven in de ER-positieve groep tussen 5 en 20 jaar follow-up optreedt.<sup>2</sup>

Ondanks dat er in de eerder genoemde RASTER-studie niet gerandomiseerd was, geeft de studie wel belangrijke inzichten in het gebruik van het 70-genenprofiel in de dagelijkse praktijk.

## CONCLUSIE

Naast retrospectief is er nu ook het eerste prospectieve bewijs uit de RASTER-studie dat het 70-genenprofiel additionele informatie geeft voor patiënten bij wie er, ondanks minder gunstige klinisch-pathologische factoren, toch twijfel blijft bestaan over de geschatte winst van ACT. Daarnaast zullen de resultaten van de MINDACT-studie mogelijk uitsluitsel geven of ACT veilig achterwege gelaten kan worden bij een laag risico volgens het 70-genenprofiel. Op basis van het huidige overzicht lijkt de toegevoegde waarde van het 70-genenprofiel het grootst voor patiënten voor wie het stellen van de indicatie voor adjuvante chemotherapie op basis van patiënt- en tumorkenmerken niet eenduidig is. Het gaat hier om patiënten van 45-55 jaar oud met een tumor van 1-2 cm, graad 2, ER-positief en HER2-negatief. Voor andere patiëntengroepen kan in individuele gevallen het 70-genenprofiel als extra hulpmiddel ingezet worden bij de besluitvorming omtrent het nut van adjuvante systemische therapie.

De Nederlandse Kankerregistratie, beheerd door IKNL, verstrekke de data over het gebruik van adjuvante systemische therapie in Nederland. Stella Mook en Laura van 't Veer leverden een belangrijke bijdrage aan dit manuscript.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 11 december 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2014;158:A7001

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

## LITERATUUR

- 1 Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJ, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130:725-34.
- 2 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365:1687-717.
- 3 Richtlijn Mammacarcinoom 2012. Nationaal Borstkanker Overleg Nederland NABON. Integraal Kankercentrum Nederland; 2012.
- 4 Mook S, van 't Veer LJ, Rutgers EJ, Piccart-Gebhart MJ, Cardoso F. Individualization of therapy using MammaPrint: from development to the MINDACT Trial. *Cancer Genomics Proteomics.* 2007;4:147-55.
- 5 Van de Vijver MJ, He YD, van 't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1999-2009.
- 6 Buyse M, Loi S, van 't Veer L, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1183-92.
- 7 Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117:483-95.
- 8 Sapino A, Roepman P, Linn SC, et al. MammaPrint molecular diagnostics on Formalin Fixed Paraffin Embedded tissue. *J Mol Diagn.* [ter perse]
- 9 FDA Label – USFDA Clearance. 2009. [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf10/k101454.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/k101454.pdf), geraadpleegd op 23-3-2014.
- 10 Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. *Eur J Cancer.* 2011;47:2742-9.
- 11 Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:2817-26.
- 12 Tang G, Shak S, Paik S, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127:133-42.
- 13 Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1446-52.
- 14 Mook S, Schmidt MK, Weigelt B, et al. The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 and 70 years of age. *Ann Oncol.* 2010;21:717-22.
- 15 Wittner BS, Sgroi DC, Ryan PD, et al. Analysis of the MammaPrint breast cancer assay in a predominantly postmenopausal cohort. *Clin Cancer Res.* 2008;14:2988-93.
- 16 Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:966-78.
- 17 Foulkes WD, Reis-Filho JS, Narod SA. Tumor size and survival in breast cancer—a reappraisal. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7:348-53.
- 18 Mook S, Knauer M, Bueno-de-Mesquita JM, et al. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1406-13.
- 19 Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:236-44.
- 20 Untch M, Gelber RD, Jackisch C, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol.* 2008;19:1090-6.
- 21 Knauer M, Cardoso F, Wesseling J, et al. Identification of a low-risk subgroup of HER-2-positive breast cancer by the 70-gene prognosis signature. *Br J Cancer.* 2010;103:1788-93.
- 22 Mook S, Schmidt MK, Viale G, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116:295-302.
- 23 Bueno-de-Mesquita JM, van Harten WH, Retel VP, et al. 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.
- 24 Bueno-de-Mesquita JM, Sonke GS, van de Vijver MJ, Linn SC. Additional value and potential use of the 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer in daily clinical practice. *Ann Oncol.* 2011;22:2021-30.
- 25 Drukker CA, Bueno-de-Mesquita JM, Retel VP, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer.* 2013;133:929-36.