



# Prognosetest voor van borstkanker wint

Begin dit jaar heeft de FDA de MammaPrint – een microarray test voor borstkanker – van het Amsterdamse bedrijf Agendia goedgekeurd. Dit betekent een doorbraak voor de microarray diagnostiek en voor de behandeling van borstkanker, iets wat één op de 10 vrouwen overkomt. De MammaPrint voorspelt de kans op terugkeer van borstkanker en daarmee of een aanvullende chemotherapie noodzakelijk is. Een prognosetest voor darmkanker volgt binnenkort.

**A**l een paar jaar is de MammaPrint commercieel verkrijgbaar, maar wordt door artsen nog schoorvoetend aangevraagd. “Meestal gebeurt dit nadat de patiënt er zelf om heeft gevraagd,” vertelt dr. Laura van 't Veer, Chief Operating Officer bij Agendia en Hoofd Moleculaire Pathologie NKI-AvL. “Maar er is een omslag merkbaar. De acceptatie van microarray diagnostiek neemt duidelijk toe.” Tijdens een drukbezochte workshop over de MammaPrint op de conferentie van de European Society of Medical Oncology zei 66 procent van de aanwezigen dat ze de test voor (een deel van) hun patiënten zouden willen inzetten. “Dat wil nog niet zeggen dat ze het doen.” Maar Van 't Veer begrijpt het wel: “Een moleculaire test vergt veel expertise en is niet even zelf te doen.” Bovendien wordt de test slechts voor individuele gevallen door de zorgverzekeraars vergoed. Agendia is daarom in gesprek met verzekeraars en overheid om de test op te nemen in het standaard zorgpakket, zodat elke patiënt er profijt van heeft. Gelukkig raken meer en meer artsen overtuigd van de toege-

voegde waarde van de test bij de diagnose en behandeling van borstkanker. “Eigenlijk ziet iedereen wel het nut van de moleculaire tests nu duidelijk is dat een tumor ontstaat door genafwijkingen. Wij hebben vastgelegd welke genen representatief zijn voor voorspelling van uitzaaiingen. Zo kijk je direct naar de oorzaak.” Dit maakt dat de MammaPrint beter uitzaaiing voorspelt dan de klassieke klinische diagnose die wordt gebaseerd op kenmerken als leeftijd van de patiënt, diameter van de tumor en actief delende cellen. Dit zijn allemaal secundaire parameters.

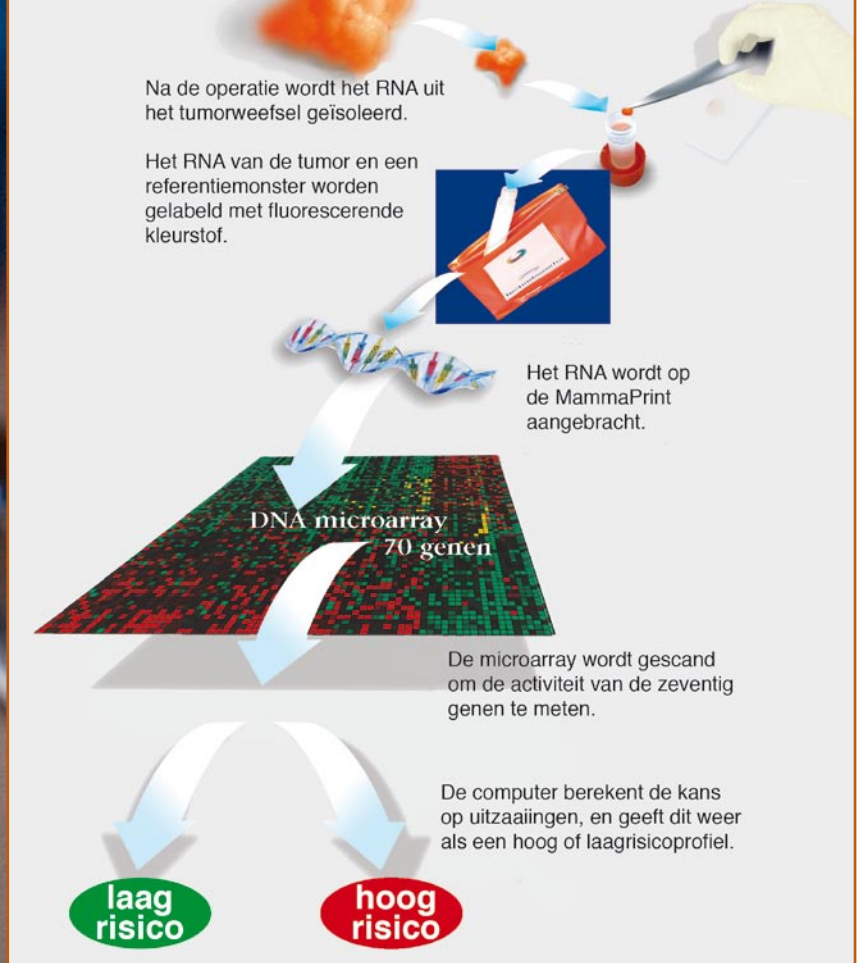
## **Uitslag binnen één week**

Eind 2006 is een groot Nederlands onderzoek afgerond naar de implementatie van de MammaPrint gefinancierd door het College voor Zorgverzekeringen. De studie heeft aangetoond dat de test betrouwbaar is, snel uit te voeren en dat het mogelijk is om tumorweefsel op de juiste manier te verzamelen en naar het centrale

**Klinische winst voor patiënten is groot**

# uitzaaiing acceptatie

Foto: Agendia



laboratorium van Agendia te sturen. "Ook moest de uitslag van de test binnen één week beschikbaar zijn. Die snelheid is belangrijk omdat een behandelplan binnen twee weken na de operatie moet worden vastgesteld."

De eindevaluatie moet nog plaatsvinden en dan zal ook de vraag

## Gebruik van microarrays zal veel goedkoper worden

of de microarray test kostenefficiënt is, worden beantwoord. In die uitkomst heeft Van 't Veer alle vertrouwen. "Biomarkers en genetische tests worden steeds belangrijker in het stellen van de diagnose, prognose en behandeling. Dat zien verzekeraars ook. Zo kun je te weten komen of een nieuwe therapie werkelijk aan de juiste patiënt wordt gegeven. Deze nieuwste therapieën kosten al gauw 40.000 euro per jaar."

De MammaPrint kost nu nog 1.800 euro, maar in de toekomst zal het gebruik van microarray's voor diagnostiek veel goedkoper worden, voorspelt ze. Een groot deel van de kostprijs zit namelijk in de ingrediënten. Er zijn ook plannen om de ziekenhuizen zelf

de test te laten uitvoeren. "We denken daarvoor aan een soort blackbox-test waar de prognose direct uitrolt. Daarvoor zijn we al in overleg met diagnostische bedrijven die dergelijke technologie in huis hebben. De diagnostiek kan drastisch moderniseren," aldus Van 't Veer.

### Voor de menopauze

De test is nog niet voor iedereen geschikt, maar de doelgroep wordt steeds groter. De leeftijdslimiet van 55 jaar is al verlegd naar 61 jaar. De MammaPrint wordt nog verder ontwikkeld zodat ook oudere patiënten kunnen worden gediagnosticeerd en patiënten waarbij in één tot drie lymfeklieren uitzaaiingen zijn ontdekt. Van 't Veer: "De test is eerst ontwikkeld voor vrouwen vóór de menopauze, omdat bij deze groep een hoger percentage agressieve tumorvormen voorkomt. Om ze zo goed mogelijk te behandelen krijgen ze eerder chemotherapie voorgeschreven. Dat is een zware behandeling met veel nare bijwerkingen. Wij willen een groep identificeren waarbij dit echt noodzakelijk is. Soms is bijvoorbeeld hormoontherapie al effectief genoeg om de eerste vijf jaar of

**De MammaPrint maakt gebruik van DNA-microarrays: een glasplaat waarop een verzameling van genen is geprint. Elke plek op de plaat bevat een uniek DNA-fragment waarvan de sequentie bekend is.**

langer geen uitzaaiingen te krijgen. Een recente publicatie geeft aan dat chemotherapie bovendien de kans op hart- en vaatziekten weer kan verhogen. Vrouwen die de chemokuur onnodig hebben gehad, kunnen er dus zelfs een extra risico bij krijgen."

### Startup naar succes

De grote farmaceutische en diagnostische bedrijven, waar Van 't Veer en collega's de resultaten destijds presenteerden, reageerden nogal terughoudend en afwachtend op de nieuwe techniek. "Meestal omdat ze zelf niet de expertise in huis hebben. Wij hebben dat wel. Daarom besloten we het zelf te doen en hebben het bedrijf Agendia opgericht. De klinische winst voor patiënten is zo groot dat we de test zo snel mogelijk beschikbaar willen hebben. Het is duidelijk dat voor dit soort ontwikkelingen een start-up



**Onderzoekers ontwikkelen diagnostische tests die de kans op uitzaaiing voorspellen op basis van genexpressie profilering. Deze tests kunnen oncologen helpen bij het afstemmen van de behandeling op de specifieke situatie van individuele kankerpatiënten.**

nodig is. Er is veel wetenschappelijke input nodig om er een commerciële test van te maken.”

Het succes van deze stap is niet meer te stuiten sinds afgelopen februari de MammaPrint werd goedgekeurd door de FDA. Het was *breaking news* en de *opening story* in alle tv nieuwsprogramma's. Daarmee is het de eerste diagnostische test van dit type die door de FDA is goedgekeurd. “De FDA vond dat de test zodanige invloed op de behandeling heeft dat het onder hun verantwoordelijkheid van veiligheid en effectiviteit viel. De goedkeuring maakte de FDA zelf bekend via een persfilm. Een mooier promotie kun je je haast niet bedenken.”

#### **Nieuwe microarray's**

Het driejarige Agendia heeft inmiddels vijftig werknemers in dienst en haar tweede diagnostische test op de markt gebracht: de CupPrint. Cup staat voor Cancer of Unknown Primary. Deze test

## **De diagnostiek kan drastisch moderniseren**

helpt om uitzaaiingen te identificeren wanneer er geen aanwijsbare primaire tumor is. Bij ongeveer vijf procent van de tumoren is dit het geval. “Voor de behandeling is dat heel belangrijk. Elke tumor heeft zijn eigen kenmerken. Wordt bijvoorbeeld een tumor in de schildklier aangetroffen met een actieve oestrogenreceptor dan is deze afkomstig van een borsttumor en goed hormonaal te behandelen.” Eind dit jaar komt Agendia met een derde microarray product: de ColoPrint, een prognostische test voor uitzaaiing van darmkanker. Bij patiënten met een stadium 2 tumor waarbij geen uitzaaiing in de lymfeklieren zijn ontdekt, heeft chemotherapie nauwelijks effect

en wordt daarom niet gegeven. Drie op de 100 patiënten zou er slechts baat bij hebben. “Met de ColoPrint kunnen we een groep identificeren die een hoogrisico op uitzaaiingen heeft, waardoor chemotherapie ineens wel een effectieve behandeloptie wordt.”

Een volgende stap is een test die niet alleen het risico van uitzaaiingen voorspelt maar ook welke chemo- of hormoontherapie het meest effectief is. “Je kijkt dan bijvoorbeeld niet naar 70 genen maar naar 500 tegelijk, geïntegreerd in één test. Tijdens een grootschalige Europese studie onder de naam MINDACT trial waaraan 6000 borstkankerpatiënten deelnemen gaan we hiervoor gegevens verzamelen en de microarray test verder valideren.” Op de resultaten hoeven we volgens Van 't Veer niet zo heel lang te wachten: over vijf jaar kan een therapietest al realiteit zijn. ●

Astrid van de Graaf

## **BIOMARKERS EN KANKER**

Begin maart presenteerde de KWF Kankerbestrijding het rapport 'Biomarkers en kankerbestrijding'. Het rapport geeft een overzicht van de toepassing van biomarkers bij onderzoek, preventie, diagnostiek en de behandeling van kanker. “Het gaat om specialistische kennis die niet overal beschikbaar is. Met het rapport willen we iedereen op de hoogte stellen van de ontwikkelingen en bewust maken van de mogelijkheden,” zegt dr. Laura van 't Veer, voorzitter van de werkgroep van de signaleringscommissie Kanker. In toenemende mate spelen biomarkers namelijk een rol bij het op maat behandelen van patiënten. Van 't Veer: “Een illustratief voorbeeld is de genezing van een longkankerpatiënte die uitbehandeld was verklaard. Zij kwam bij ons voor een second opinion. Met kennis die net beschikbaar was konden we een afwijking

in het gen van de groeifactorreceptor EGFR opsporen die te behandelen was met erlotinib. Deze longtest kon hier toevallig gedaan worden, maar niet elk ziekenhuis is gespecialiseerd om dit soort moleculaire tests uit te voeren.”

Om het toepassen van biomarkers in de praktijk te stimuleren geeft de commissie in het rapport een reeks aanbevelingen. Enerzijds moet de beschikbaarheid van biomarkers worden verbeterd, anderzijds de ondersteuning van het gebruik door voorlichting, informatie en communicatie en door betere integratie en distributie van patiëntgegevens via een nieuwe ICT-infrastructuur.

Wat de beschikbaarheid betreft doet de commissie onder meer een beroep op de industrie om bij een nieuw geneesmiddel tegen kanker gelijk te zorgen voor een gevalideerde biomarkertest

om de behandeling te onderbouwen.

Medische beroepsverenigingen en richtlijncommissies kunnen een steentje bijdragen door effectief bewezen biomarkers voor diagnostiek en behandeling van kanker in hun richtlijnen op te nemen, zodat alle patiënten met kanker hier baat bij hebben. Ook moeten de biomarkertests worden opgenomen in het vergoedingssysteem.

Het rapport is te downloaden via: [www.kwfkankerbestrijding.nl](http://www.kwfkankerbestrijding.nl).

