

Inledning

Mer än 7 000 kvinnor i Sverige drabbas årligen av bröstcancer. Behandlingen omfattar operation av bröst och lymfkörtlar, ofta följt av strålbehandling och kompletterande (adjuvant) hormonbehandling och/eller behandling med cytostatika. Adjuvant behandling är en viktig orsak till att överlevnaden har ökat. Men de olika behandlingsformerna är förenade med risker och biverkningar.

Svårigheten är att kunna förutse vilka kvinnor som botas av enbart operation samt till vem och på vilket sätt adjuvant behandling ska ges för att minska risken för återfall. En möjlighet till förbättrad behandling skulle kunna vara en mer specifik kartläggning av tumörens egenskaper och sjukdomens prognos med så kallade genprofiltest. Dessa mäter RNA-nivåer i tumörvävnad och tanken är att testen ska kunna användas för att förbättra den prognostiska träffsäkerheten, förbättra behandlingsval och förbättra hälsan hos patienter med bröstcancer.

Här sammanfattar och kommenterar SBU en rapport från Agency for Healthcare Research and Quality (USA) där man sammanställt det vetenskapliga underlaget för betydelsen av genprofiltest vid bröstcancer.

Kommenterad rapport

Marchionni L, Wilson RF, Marinopoulos SS, Wolff AC, Parmigiani G, Bass EB, Goodman SN. Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes. Evidence Report/Technology Assessment No. 160. (Prepared by The Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under contract No. 290-02-0018). AHRQ Publication No. 08-E002. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.

Publikationsdatum: Januari 2008
Senaste sökdatum: Februari 2007

SBU:s kommentar

- I Sverige används genprofiltest vid bröstcancer enbart i forskningssyfte.
- Idag finns det inga resultat från studier där genprofiltest används som en primär intervention och där utfall såsom livskvalitet och/eller dödlighet mäts. Två pågående randomiserade multicenterstudier, TAILORx och MINDACT utvärderar Oncotype DX respektive MammaPrint. Utfallsmått i båda studierna är bl a sjukdomsfri överlevnad. Studierna beräknas vara klara år 2014 respektive år 2019. Liknande prospektiva studier med patientrelevanta utfallsmått, t ex sjukdomsfri överlevnad, saknas för de idag traditionella prognostiska faktorerna, TNM¹-klassificering och traditionella biomarkörer.
- Syftet med den amerikanska rapporten var att utvärdera användbarheten av genprofiltest för att förbättra den prognostiska träffsäkerheten, förbättra behandlingsval och förbättra hälsan hos patienter med bröstcancer. På grund av otillräckligt vetenskapligt underlag fokuserade man i praktiken på den analytiska och kliniska validiteten² hos tre kommersiellt tillgängliga genprofiltest – MammaPrint, Oncotype DX och Breast Cancer Profiling. Enligt SBU:s bedömning av rapporten är de viktigaste resultaten följande:
 - Det behövs fler studier som förtydligar värdet av nya genprofiler utöver befintliga genprofiler och/eller traditionella biomarkörer. Även värdet av att kombinera nya och traditionella biomarkörer bör utvärderas.
 - Av de tre testen finns det starkast dokumentation för att Oncotype DX kan ge vägledning vid val av behandling vid bröstcancer.

¹ Tumour (lymph)Node Metastasis.

² Analytisk validitet – analytisk säkerhet, t ex ett testresultats tillförlitlighet. Klinisk validitet – kliniskt värde, om en metod är kliniskt relevant och värdefull.

- Idag kan många faktorer, t ex biomarkörer, analyseras och det ökar chansen för att hitta samband mellan olika faktorer och sjukdomstillstånd. Men den stora mängden analyser innebär även en ökad risk för slumpmässiga fynd. Det behövs stora, homogena och väldokumenterade material för validering. Introduktion av tester för klinisk användning vid bröstcancer bör ske i nära samarbete mellan forskning och sjukvård. Patientens reaktion på sjukdom och behandling måste också beaktas.
- Inom fältet för analyser av genuttryck finns det ingen gold standard³. Det är därför svårt att göra en definitiv utvärdering av genprofiltest.

Sammanfattning av originalrapporten

Om studierna

I originalrapporten inkluderades engelskspråkiga studier publicerade tidigast år 1990. Tumörvävnad från kvinnliga bröstcancerpatienter analyserades med de kommersiella genprofiltesten Oncotype DX, MammaPrint och Breast Cancer Profiling. Utgångspunkten var att undersöka testernas analytiska och/eller kliniska validitet.

Analytisk validitet

För Oncotype DX inkluderades nio studier och för MammaPrint och Breast Cancer Profiling tre studier vardera. Exempel på vad som utvärderades:

- variabilitet och reproducerbarhet (t ex upprepade analyser av RNA från samma patient med ett eller olika tumörpreparat, utförda över en längre tidsperiod i samma eller olika laboratorium/laboratorier)
- jämförelse mellan fryst och formalinfixerad paraffin-inbäddad vävnad
- genuttryck av specifika gener jämfört med motsvarande proteinuttryck.

Klinisk validitet

Med klinisk validitet menas här förmågan hos genprofiltesten att korrekt förutsäga risken för återfall

och förmågan att dela upp patienter i olika riskklasser (diagnostisk säkerhet). För Oncotype DX inkluderades fem studier, för MammaPrint fyra studier och för Breast Cancer Profiling inkluderades sex studier.

I studierna jämfördes resultaten med det faktiska antalet återfall. Resultat från testen (eller de underliggande genprofilerna) jämfördes även med etablerade riskmodeller⁴.

Resultat – analytisk validitet

Oncotype DX

- Variabilitet vid upprepade analyser av RNA från samma eller olika formalinfixerade paraffin-inbäddade prover från samma patient, analyserade över tid, gav överlag bra reproducerbarhet med en standardavvikelse på 3 RS⁵-enheter.
- Bra korrelation fanns mellan analys av RNA från frusen och formalinfixerad paraffininbäddad vävnad ($r=0,91$, $p<0,0001$), och god överensstämmelse mellan genuttryck på RNA- och proteinnivå för de 16 cancergenerna. För t ex östrogenreceptorn (ER) låg Cohens kappavärde⁶ mellan 0,80 och 1,0.

Reproducerbarheten inom och mellan laboratorier för MammaPrint respektive Breast Cancer Profiling var hög.

Resultat – klinisk validitet

Två större retrospektiva studier ger stöd för att Oncotype DX och dess RS⁷-värden kan användas för att förutsäga återfallsrisk hos patienter med lymf-körtelnegativ, östrogenreceptorpositiv bröstcancer som behandlats med tamoxifen (antiöstrogen):

- RS <18 (låg risk för återfall i cancer) – 10-års återfallsrisk var 6,8 respektive 6,3 procent i de båda studierna
- RS >18<31 (intermediär risk) – 10-års återfallsrisk var 14,3 respektive 9,1 procent i de båda studierna
- RS >31 (hög risk) – 10-års återfallsrisk var 30,5 respektive 39,5 procent i de båda studierna.

³ Gold standard är en referensmetod vars resultat anses ligga så nära sanningen som möjligt.

⁴ Etablerade riskmodeller – t ex St. Gallen och Adjuvant! Online, www.adjuvantonline.com/index.jsp.

⁵ En algoritm används för att räkna ut en Recurrence Score (RS, skala 1–100), risk för återfall i cancer, från uttrycket av 16 cancergener. RS <18 indikerar låg risk, RS ≥31 hög risk, medan RS 18–30=intermediär risk.

⁶ Cohens kappavärde används för att mäta likheten mellan olika testresultat. Total överensstämmelse $k=1$ och ingen överensstämmelse $k=0$.

⁷ En algoritm används för att räkna ut en Recurrence Score (RS, skala 1–100), risk för återfall i cancer, från uttrycket av 16 cancergener. RS <18 indikerar låg risk, RS ≥31 hög risk, medan RS 18–30=intermediär risk.

I den ena studien kunde man även se att återfallsrisken sjönk till 11,9 procent vid behandling med tamoxifen och kemoterapi (jämfört med 39,5 procent för enbart tamoxifen) i högrisk-RS-gruppen.

Det finns även indikationer att RS har betydelse utöver den prediktion som etablerade riskmodeller kan ge.

Studierna på MammaPrint bygger på heterogena patientmaterial och enbart på patienter <60 år. Resultaten tyder på att testet kan vara bättre på att förutsäga en 5-årig återfallsfri överlevnad än de etablerade riskmodeller som man jämfört med.

Det saknas ännu stöd för att Breast Cancer Profiling har ett kliniskt värde, trots utvärdering i stora material. Testets prediktiva förmåga har varit motsägelsefull, stark i vissa studier och svag eller obefintlig i andra.

Hälsoekonomi

I den amerikanska rapporten har författarna funnit tre kostnadseffektsmodeller där genprofiltesten Oncotype DX och MammaPrint har analyserats. Författarnas slutsats är att evidensen är otillräcklig för att göra en hälsoekonomisk bedömning.

SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s kvalitetsbedömning av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter (AMSTAR). Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt. De ingående studierna är dock inte systematiskt kvalitetsvärderade.

Behandling av bröstcancer

Den vanligaste behandlingen av bröstcancer är operation. Målet är att avlägsna lokaliserad bröstcancer med marginal. Den vanligaste formen av kirurgi är numera bröstbevarande kirurgi (sektor-sektion). Andra former av kirurgi är lumpektomi (liten del av bröstet), partiell mastektomi (stor del av bröstet) och mastektomi (hela bröstet). Samtliga ingrepp kombineras med undersökning/borttagning av lymfkörtlar i armhålan.

Beroende på tumörens egenskaper förbehandlas ibland patienter med hormonell behandling (tamoxifen, aromatashämmare) och/eller med cytostatika, ibland kombinerat med antikroppen trastuzumab. Men det vanligaste är att dessa behandlingar ges efter operation, då även strålbehandling ges. Man har visat i upprepade studier att dessa åtgärder signifikant minskar risken för återfall och ökar överlevnaden. I exempelvis Stockholm är det endast några få procent av patienterna som enbart opereras.

För att läsa mer om behandling av bröstcancer, se lästips.

Genprofiltester vid bröstcancer

Oncotype DX (Genomic Health Inc) är en kommersiell Realtids-RT-PCR baserad på analys av 16 gener. Generna har valts ut bland 250 publicerade gener involverade i bröstcancer, vars uttryck korrelerar med återfall i flera studier av patienter behandlade med adjuvant tamoxifen. Uttrycket av de 16 cancer-generna (som normaliseras mot 5 referensgener) analyseras i tripplett. Tekniken baseras på RNA extraherat ur formalinfixerad paraffinbäddad tumörvävnad.

De 16 cancer-generna inkluderar kända biomarkörer i bröstcancer, t ex östrogen- (ER) och progesteron-receptorn (PR), HER2, Ki67 och BCL2.

En algoritm används för att räkna ut ett värde, Recurrence Score (RS, skala 1–100), från uttrycket av de 16 cancer-generna, som korrelerar med risken för återfall i cancer. RS <18 indikerar låg risk, RS ≥31 hög risk, medan RS 18–30=intermediär risk.

MammaPrint (Agendia) utgår från en microarray-studie och publicerad signatur bestående av 70 gener. Det är en kommersiell tvåkanals microarray-test som kräver RNA extraherat från färsk eller frusen tumörvävnad¹. Patienter delas in i två riskgrupper genom att korrelera den individuella genuttrycksprofilen till en låg- och högriskprofil med bestämda korrelationsnivåer.

Breast Cancer Profiling (BCP eller H/I; Quest Diagnostic): baseras på ett index (ratio) av uttrycket av två gener – HOXB13² och IL17BR³, normaliserad mot referensgener, analyserade med Realtids RT-PCR av RNA extraherat från formalinfixerad paraffinbäddad vävnad.

1. Färsk eller frusen tumörvävnad har en kortare hållbarhet än fixerad tumörvävnad vilket ställer högre krav på provtagningslogistik.
2. HOXB13 tillhör familjen homeoboxgener. Genen kodar för en transkriptionsfaktor, är högt konserverad bland ryggradsdjur och är essentiell för den embryonala utvecklingen hos ryggradsdjur.
3. IL17BR är en gen som kodar för cytokinreceptorn IL-17 receptor B.

Bröstcancer och prognostiska faktorer

Patologisk och klinisk TNM*-klassificering (tumörstorlek, spridning i lymfkörtlar och fjärrmetastasering) av bröstcancer används för indelning i sjukdomsstadium och är en viktig prognostisk faktor. Histopatologisk bedömning av invasivt växtsätt (utanför mjölkgångarna) samt histologisk typ och gradering utförs också rutinmässigt på alla bröstcancerpatienter. I Nottingham Prognostic Index (NPI) kombineras histologisk grad med antalet positiva lymfkörtlar och tumörstorlek till en prognostisk modell.

Bland traditionella biomarkörer finns östrogen- och progesteronreceptorn (ER respektive PgR) samt tillväxtfaktorreceptorn HER2 (kallas även ERBB2). Status av ER, PgR och HER2 har prognostisk betydelse men är framför allt användbara som behandlingsprediktiva markörer, där de förutser tumörens känslighet för hormonell eller målriktad terapi. Ytterligare en traditionell biomarkör är Ki67 som används för att mäta celltillväxt.

Exempel på etablerade riskmodeller är St Gallen's protokoll och Adjuvant! Online. St Gallen's protokoll tar hänsyn till lymfnodspredning, tumörstorlek, menopaus, samt ER-, PgR- och HER2-status. Adjuvant! Online erbjuder prognostiska beräkningar utifrån bl a patientens ålder, tumörstorlek och histologisk grad. Syftet med båda protokollen är att besvara frågor gällande patientens risk för återfall och dödsfall, samt förväntade relativa och absoluta fördelar med olika behandlingar.

¹: Tumour (lymph)Node Metastasis.

Genprofilering

Microarray-tekniken har utvecklats under det senaste decenniet som en flexibel metod för att parallellt analysera ett stort antal nukleinsyror. Metoden genererar stora datamängder för varje prov vilket kräver datorbaserad analys. Exempel på analyser är RNA-uttryck av olika gener, skillnader i antal genkopior, variation på nukleotidnivå (SNP-arrays) över hela genomet och epigenetisk* variation.

För analys av enskilda eller ett mindre antal geners uttryck kan andra tekniker användas, som t ex Northern blot och reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) med kvantitativ (realtids) mätning.

¹: Förändringar i DNA-funktion som är oberoende av förändringar i nukleotidsekvensen.

Lästips

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews, *BMC Med Res Methodol* 2007; 7:10.

Nationella riktlinjer, Svenska bröstcancergruppen.

Nationella riktlinjer för behandling av bröstcancer, kolorektal cancer och prostatacancer, Socialstyrelsen.

St Gallen's konsensusmöte.

Adjuvant!, Inc. Adjuvant! Online.

Projektgrupp**Sakkunnig**

Åke Borg, professor, Avdelningen för onkologi,
Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds
Universitet, Lund

Granskare

Jonas Bergh, professor, Institutionen för onkologi-
patologi, överläkare vid Onkologiska kliniken,
Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset,
Solna

Ulf Kristoffersson, docent, överläkare vid Genetiska
kliniken, Universitetssjukhuset i Lund, Lund

Projektledare

Pernilla Östlund, SBU

Hälsoekonom

Lars-Åke Marké, SBU

Kommenterad rapport

Marchionni L, Wilson RF, Marinopoulos SS, Wolff AC,
Parmigiani G, Bass EB, Goodman SN. Impact of gene
expression profiling tests on breast cancer outcomes.
Evidence Report/Technology Assessment No. 160.
(Prepared by The Johns Hopkins University Evidence-
based Practice Center under contract No. 290-02-
0018). AHRQ Publication No. 08-E002. Rockville, MD:
Agency for Healthcare Research and Quality. January
2008.

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit senare.

SBU Kommenterar publicerad: 2010-10-26
Originalrapporten publicerad: Januari 2008
Rapporten kan hittas på www.sbu.se/genprofil_brostdcancer.

Läs fler SBU Kommenterar på www.sbu.se

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU
Programchef: Jan Liliemark, SBU
Grafisk produktion: Åsa Isaksson, SBU

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering
Box 3657, 103 59 Stockholm • Olof Palmes Gata 17
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
E-post: info@sbu.se • www.sbu.se