



TECNOLOGIA

MammaPrint® è un test in vitro, basato sulla tecnologia *microarray*, che consente l'analisi del profilo di espressione genica del campione di tessuto neoplastico prelevato chirurgicamente in donne trattate per tumore alla mammella. Il test è usato per predire il rischio individuale di metastasi. Il test classifica le pazienti in due categorie: basso e alto rischio di metastasi.

NOME COMMERCIALE DELLA TECNOLOGIA

MammaPrint®

PRODUTTORE / FORNITORE

Agendia (Olanda)

Uso

- terapeutico
- diagnostico
- altro: prognostico

CATEGORIA

Dispositivo medico diagnostico / prognostico *in vitro*.

AMBITO TERAPEUTICO O DIAGNOSTICO DI APPLICAZIONE

Oncologico (neoplasie della mammella).

PAZIENTI / CONDIZIONE CLINICA

La popolazione candidata al test, secondo le indicazioni approvate in Europa¹, è costituita da pazienti operate per tumore della mammella in stadio T1 o T2 (carcinoma infiltrante) con dimensioni del tumore inferiore a 5 cm, con linfonodo ascellare negativo (LN-) o positivo (LN 1-3) e qualsiasi stato del recettore degli estrogeni (ER+ o ER-). Negli Stati Uniti² il test è stato approvato solo per pazienti con linfonodo negativo. Le pazienti ER+ e LN- in terapia con il solo tamoxifene hanno un rischio assoluto di metastasi a 10 anni di circa il 15%³, mentre le pazienti LN 1-3 possono avere un rischio fino al 50% a seconda della combinazione di vari altri fattori di rischio³. Il produttore stima che "a 5-10 anni, fino al 30% delle pazienti con tumore della mammella in fase precoce svilupperà metastasi"⁴. L'aggiunta della chemioterapia adiuvante può ridurre il rischio assoluto di metastasi del 3% nelle pazienti con ER+ e LN negativo, e fino al 25% in quelle con ER- and LN positivo³.

DESCRIZIONE DELLA TECNOLOGIA

MammaPrint® è un test in vitro basato sulla tecnologia *microarray*. Esso prevede l'estrazione dell'RNA da campioni di tessuto di tumore mammario primario e processato in modo da consentire l'analisi del profilo di espressione di 70 geni critici implicati nei pathway molecolari coinvolti nella cascata di induzione del tumore metastatico della mammella.

LA SCHEDA

Breve presentazione di una tecnologia, per fornire elementi utili a decidere se intraprendere un esaustivo processo di valutazione.

Le informazioni riportate derivano da:

- › consultazione di materiale disponibile in rete fornito dal produttore, di registri nazionali e/o regionali correnti
- › ricerca di studi secondari su banche dati di HTA e di studi primari indicizzati su Medline.

! La scheda non rappresenta una valutazione definitiva della tecnologia.

AGGIORNATA AL

Novembre 2011

A CURA DI

ORI
Osservatorio
regionale
per l'innovazione



Agenzia
sanitaria
e sociale
regionale

v.le Aldo Moro 21 - BOLOGNA
tel 051 527 7450 - 7451
fax 051 527 7053
asrdlrgen@regione.emilia-romagna.it
http://asr.regione.emilia-romagna.it

Il campione di tumore è raccolto a temperatura ambiente entro 60 minuti dall'asportazione chirurgica ed inviato in un liquido che stabilizza l'RNA (il congelamento del tessuto non è richiesto) presso il laboratorio centralizzato dell'Agendia (Olanda), il quale elabora il campione di RNA estratto e fornisce i risultati. Come risultato definitivo viene attribuito un rischio individuale di metastasi: "alto rischio" (corrispondente a un rischio del 29% a 10 anni, senza nessun trattamento) o "basso rischio" (corrispondente a un rischio del 10% a 10 anni, senza nessun trattamento)⁵.

PAZIENTI BENEFICIARI

In Emilia-Romagna nell'anno 2005, il numero di casi incidenti di donne operate per tumore della mammella stadio T1-T2 era di 2 630 (1 950 con LN 0 e 680 con LN 1-3) (fonte: registro tumori Emilia-Romagna del 2005).

TRATTAMENTO/METODO STANDARD

Nella pratica clinica il medico propone la chemioterapia adiuvante stimando il rischio individuale di metastasi. Le informazioni utilizzate per questo processo decisionale includono dati clinici, patologici e molecolari. Di ausilio a tale processo possono essere alcuni strumenti - criteri raccomandati da linee guida o calcolatori automatizzati validati⁶⁻⁸ - i quali, sulla base della presenza o assenza dei fattori prognostici, aiutano il medico nell'attribuzione del rischio individuale di metastasi. Tali strumenti possono attribuire stime di rischi differenti per lo stesso paziente e inoltre non considerano tutti i fattori prognostici, e per tale motivo il medico non si avvale esclusivamente di essi.

PRINCIPALI BENEFICI ATTESI

MammaPrint® viene proposto come test più accurato, rispetto ai criteri raccomandati dalle linee guida e ai calcolatori automatizzati, nella stima del rischio individuale di metastasi e per una migliore identificazione dei pazienti a basso ed alto rischio. Tra i benefici attesi il produttore enfatizza la riduzione del numero di pazienti sottoposte a chemioterapia adiuvante non necessaria - e dei relativi eventi avversi - poiché erroneamente assegnate al gruppo di pazienti ad alto rischio⁹.

EVIDENZE DISPONIBILI E RISULTATI

Ricerca bibliografica

La ricerca sulle banche dati è stata effettuata utilizzando come parole chiave la descrizione della patologia (*Breast Neoplasms[mesh]*, *breast cancer*, *breast neoplasm*, *breast tumour*) e della tecnologia (*Gene Expression Profiling[mesh]*, *PAM50*, *Breast Bioclassifier*, *Theros H/I*, *Oncotype dx*, *Mapquant*, *MammaPrint*, *Mammostrat*). A febbraio 2010 sono state identificate 442 voci bibliografiche e ulteriori 115 nell'aggiornamento successivo (novembre 2011). Di questi 19 studi primari e 4 studi secondari sono stati selezionati e analizzati.

N° e tipo di studi

Sono stati inclusi 4 studi secondari (2 rapporti di HTA¹⁰⁻¹¹ e due revisioni sistematiche¹²⁻¹³ - che includono 9 studi primari) e 10 studi primari. La performance tecnica del test è stata valutata in 15 studi primari. Il valore prognostico del test (stima dell'hazard ratio) è stato esplorato in 11 studi e 7 studi hanno esplorato il valore predittivo individuale di classificazione del rischio (stima della sensibilità, specificità e accuratezza totale) sulla base del MammaPrint®. Questo ultimo gruppo include studi di coorte con bassa qualità metodologica a causa del disegno retrospettivo della coorte. Nessuno studio valuta l'"utilità clinica".

Risultati

PERFORMANCE TECNICA

Il test mostra una buona riproducibilità^{10,11} intra-laboratorio; viene rilevata invece una variabilità nella riproducibilità tra-laboratori della fase di RNA labelling. Per tale motivo il test è condotto attualmente in maniera centralizzata presso la ditta produttrice.

Sei studi (1 395 pazienti)¹⁶⁻²¹ segnalano un'indisponibilità di risultato del test nel 13%-28% dei casi. Il tempo mediano d'implementazione delle procedure è stimato a 1.2 mesi (intervallo 0.2-9.4 mesi) in quindici centri oncologici in Olanda²⁰.



Il valore prognostico della classificazione sulla base dei risultati del MammaPrint® è stato esplorato in 11 studi di coorte retrospettivi^{14,17,21-29} (per un totale di 2 174 pazienti). Molti di questi studi presentano un rischio di bias dovuto alla mancanza di cecità dell'operatore, incertezza sui pazienti persi al follow-up, eterogeneità della popolazione in studio (età, LN considerati, stato ER, prevalenza di metastasi). Considerando questi limiti i valori dell'hazard ratio prognostico possono essere sovra o sottostimati.

EFFICACIA – VALIDITA' CLINICA

Il valore predittivo individuale di metastasi e morte, in termini di sensibilità e specificità, della classificazione con MammaPrint® è stato valutato in 7 studi^{14,17,21,29,31-33}, che includono un totale di 882 pazienti (prevalentemente LN- e donne con età inferiore ai 60 anni). In 4 studi^{29,31-33} non viene riportato nessun confronto con il comparatore. Tre studi^{14,17,21}, che utilizzano come comparatore i criteri raccomandati da linee guida o calcolatori automatizzati validati, non evidenziano una differenza statisticamente significativa di accuratezza diagnostica tra il MammaPrint® e questi strumenti diagnostici. Negli studi sopra citati le stime dei valori di sensibilità per predire la metastasi variano dal 72% al 100% (mediana 90.5%) e quelle di specificità dal 21% al 77% (mediana 50.5%).

EFFICACIA – UTILITA' CLINICA

Non è disponibile alcuno studio

SICUREZZA

Il test MammaPrint® non comporta alcun rischio procedurale. Tuttavia, l'applicazione del test può causare problemi di interpretazione e comprensione dei risultati. Uno studio²⁰ effettuato su 77 donne sottoposte a MammaPrint® riporta i seguenti errori di interpretazione: tra il 50 e l'87% delle donne pensavano erroneamente che il test fosse totalmente affidabile, che la decisione sul trattamento avvenisse *sempre* sulla base dei risultati del test e che in caso di risultato positivo (classificazione ad alto rischio) il rischio di metastasi per i prossimi 10 anni fosse superiore al 50%. Un importante impatto psicologico negativo è stato documentato per le pazienti in caso di classificazione ad alto rischio o nessun risultato del test MammaPrint® indipendentemente dalla valutazione clinica.

COSTI

Il produttore dichiara che il costo del singolo test è di 2 675 euro³⁴

IMPATTO IPOTIZZATO

Aspetti clinici

La classificazione genetica ottenuta con MammaPrint® è un fattore di rischio prognostico indipendente per metastasi a distanza. Tuttavia il test non sembra avere una capacità predittiva individuale superiore a quella di altri strumenti disponibili, come i criteri raccomandati dalle linee guida o i calcolatori automatizzati. Inoltre MammaPrint® non è stato confrontato con la pratica clinica, che valuta il rischio di metastasi a distanza sulla base di diversi criteri e informazioni e non solo sulla base dei criteri raccomandati dalle linee guida o dai calcolatori automatizzati. Se il MammaPrint® fosse comparato con la pratica clinica il risultato atteso – riduzione del numero di pazienti erroneamente assegnate al gruppo ad alto rischio – potrebbe anche essere invertito. Dall'analisi dei dati del registro tumori della Regione Emilia-Romagna per l'anno 2005 delle 2630 donne con tumore della mammella candidate al MammaPrint®, 887 (33.7%) sono state classificate ad alto rischio di metastasi e trattate con chemioterapia adiuvante. Dalla simulazione effettuata sullo stesso campione di donne, utilizzando i valori di performance predittiva del MammaPrint® ed ipotizzando una probabilità pre-test per lo sviluppo di metastasi a distanza a 5-10 anni del 30%, risulta un numero atteso superiore di donne classificate ad alto rischio e quindi candidate a chemioterapia (intervallo tra 1 212 e 2 022 rispettivamente con la migliore e peggiore performance predittiva del MammaPrint®).

Aspetti economici

L'impatto dell'adozione del MammaPrint® sul bilancio del Servizio Sanitario Regionale è stato valutato moltiplicando il costo del test per la popolazione candidata. La stima di spesa è di € 7 035 250. Come costi aggiuntivi devono essere considerati quelli di estrazione e manipolazione dei campioni biologici e del servizio di consulenza genetica per la gestione e comunicazione dei risultati dei test.

In assenza di stime affidabili di accuratezza diagnostica non è possibile effettuare analisi più complesse che tengano conto dell'incremento o decremento dei costi del trattamento indotto dai risultati del test.



Aspetti organizzativi

Le procedure del test prevedono la selezione e preparazione rapida del tessuto tumorale dal pezzo operatorio da parte di un patologo esperto. E' necessaria pertanto la pronta disponibilità del servizio di patologia durante lo svolgimento degli interventi chirurgici, nonché l'organizzazione della logistica di trasporto del campione dall'asportazione fino al momento della spedizione. E' da considerare come necessario un intervento qualificato di consulenza genetica nella fase di comunicazione dei risultati del test.

Aspetti etico-sociali

Considerati i risultati dello studio²⁰ in cui sono state valutate le aspettative e il valore attribuito ai risultati del MammaPrint® da parte delle donne alle quali è stato applicato, si può presumere un forte impatto psicologico negativo su un numero rilevante di pazienti a causa della percentuale non trascurabile d'indisponibilità di risultato del test. Infine, data l'aspettativa e la fiducia che socialmente è diffusa nei confronti dei test genetici, c'è un alto rischio di diffusione di utilizzo del test a categorie di pazienti con carcinoma per le quali non è stato testato.

STUDI IN CORSO

E' in corso uno studio (MINDACT) il cui obiettivo principale è verificare se alle pazienti con cancro della mammella (LN 0-3) classificate a "basso rischio" - secondo prognosi molecolare con MammaPrint® - e "alto rischio" - secondo prognosi clinica con calcolatore automatizzato Adjuvant!Online - può essere risparmiata la chemioterapia adiuvante dopo intervento chirurgico senza influenzare la sopravvivenza libera da metastasi a distanza³⁵. Lo studio è iniziato nel 2006 e la sua conclusione è prevista nel 2019. A ottobre 2009 erano state arruolate 2 264 pazienti delle 6 000 previste. Secondo il protocollo, il disegno dello studio è quello di un trial randomizzato controllato di non inferiorità. L'ipotesi da verificare è che le pazienti non avviate alla chemioterapia (cioè seguendo l'indicazione di "basso rischio" secondo MammaPrint®) abbiano una sopravvivenza senza metastasi a distanza non inferiore a quella delle donne sottoposte a chemioterapia adiuvante con un margine di non inferiorità assoluta del 3% a 5 anni di follow up. A causa della scelta del comparatore, che non corrisponde alla migliore prassi corrente, i risultati di questo studio non aiuteranno a risolvere le incertezze per quanto riguarda il valore predittivo di MammaPrint®.

AUTORIZZAZIONE

Autorizzazione FDA: febbraio 2007

Marchio CE: 2005

DIFFUSIONE / PREVISIONI DI DIFFUSIONE

La diffusione del test nel mondo non è chiarita. Attualmente sono accreditati come partecipanti al MINDACT³⁶ non meno di 70 centri oncologici europei, di cui 6 in Italia (Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola; Ospedale Civile, Sondrio; Ospedale Carlo Poma, Mantova; Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova; Arcispedale Di S. Maria Nuova, Reggio Emilia; Ospedale Civile Rimini, Rimini). Non è attualmente ipotizzabile una previsione sulla diffusione del dispositivo.

SINTESI

La tecnologia, attraverso un esame del profilo di espressione genica del tessuto del tumore della mammella, attribuisce alle donne operate, con LN positivo da 0-3 e candidabili alla chemioterapia, un "alto" o "basso" rischio di recidiva. Il principale beneficio atteso è la corretta attribuzione di tale rischio e la riduzione del numero di pazienti erroneamente avviate alla chemioterapia. Tuttavia, considerati i dati disponibili sulla capacità predittiva individuale del test e applicando questi dati alla popolazione del registro tumori dell'Emilia-Romagna, il MammaPrint® potrebbe in realtà non portare ad alcun vantaggio rispetto ai benefici attesi, a fronte invece di una serie di limitazioni importanti, tra le quali la non trascurabile quantità di mancati risultati del test per motivi tecnici e la difficile gestione delle informazioni di tipo genetico, con possibili ripercussioni negative sulla condizione psicologica delle pazienti. Il trial randomizzato controllato in corso, che si pone come obiettivo quello di valutare l'impatto del test su esiti clinicamente rilevanti, presenta forti limitazioni, dal punto di vista del disegno e del razionale, per cui qualsiasi risultato sarà di difficile trasferibilità alla pratica clinica.



FONTI

1. www.agendia.com/pages/patient_eligibility_internationally/317.php (last access November 30th 2011).
2. www.agendia.com/pages/patient_eligibility_in_the_usa/34.php (last access November 30th 2011).
3. Kataja V, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncology*. 2009; 20(S4): iv10–iv14.
4. www.agendia.com/pages/prognosis_prediction/31.php (last access November 30th 2011).
5. www.agendia.com/pages/test_results/37.php (last access November 30th 2011).
6. Goldhirsch A, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncology* 2009; 20: 1319–1329.
7. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. 2010. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (last access November 30th 2011).
8. www.adjuvantonline.com (last access November 30th 2011).
9. Cardoso F, et al. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 729:735.
10. Marchionni L, et al. Impact of Gene Expression Profiling Tests on Breast Cancer Outcomes. Evidence Report/Technology Assessment No. 160. AHRQ Publication No. 08-E002. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2008.
11. Piper MA, et al. Gene Expression Profiling of Breast Cancer to Select Women for Adjuvant Chemotherapy. Assessment Program. 2008; Volume 22, No. 13.
12. Smartt P. A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer. Christchurch: Health Services Assessment Collaboration (HSAC). 2010.
13. Cuadros M, Llanos A. [Validation and clinical application of MammaPrint(R) in patients with breast cancer]. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:627-32.
14. Buyse M, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 8: 1183-92.
15. Bueno-de-Mesquita JM, 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.
16. Mook S, et al. Daily clinical practice of fresh tumour tissue freezing and gene expression profiling; logistics pilot study preceding the MINDACT trial. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 1201-8.
17. Ishitobi M, et al. Clinical Utility of the 70-gene MammaPrint Profile in a Japanese Population. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40:508-12.
18. Gevensleben H, Gohring UJ, Buttner R, Heukamp LC, Kunz G, Dimpfl T et al. Comparison of MammaPrint and TargetPrint results with clinical parameters in German patients with early stage breast cancer. *Int J Mol Med*. 2010;26:837-43.
19. Kunz G. Use of a genomic test (MammaPrint) in daily clinical practice to assist in risk stratification of young breast cancer patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283:597-602.
20. Retel VP, et al. Constructive Technology Assessment (CTA) as a tool in coverage with evidence development: the case of the 70-gene prognosis signature for breast cancer diagnostics. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009; 25: 73-83.
21. Bueno-de-Mesquita JM, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.Treat*. 2009; 117: 483-95.
22. Espinosa E, et al. Breast cancer prognosis determined by gene expression profiling: a quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction study. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7278-85.
23. Espinosa E, et al. Comparison of prognostic gene profiles using qRT-PCR in paraffin samples: a retrospective study in patients with early breast cancer. *PLoS One*. 2009; 4: e5911.
24. Knauer M, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 120: 655-61.
25. Mook S, 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*. 2009a; 116: 295-302.
26. Mook S, 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: 717-722.
27. Mook S, et al. Metastatic Potential of T1 Breast Cancer can be Predicted by the 70-gene MammaPrint Signature. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17: 1406-13.
28. van de Vijver MJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1999-2009.
29. van't Veer LJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002; 415: 530-6.
30. Straver ME, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 119: 551-8.
31. Li LF, et al. Integrated gene expression profile predicts prognosis of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 113: 231-7.
32. Thomassen M, et al. Prediction of metastasis from low-malignant breast cancer by gene expression



33. Wittner BS, et al. Analysis of the MammaPrint breast cancer assay in a predominantly postmenopausal cohort. Clin Cancer Res. 2008; 14: 2988-93.
34. www.mammaprint.it/risposte.html (last access November 30th 2011).
35. www.eortc.be/services/unit/mindact/MINDACT_websiteii.asp (last access November 30th 2011).
36. www.agendia.com/pages/mindact_participating_centers/244.php (last access November 30th 2011)

**Osservatorio
regionale
per l'innovazione**

*Agenzia sanitaria
e sociale regionale*

RESPONSIBLE

Luciana Ballini

CONTRIBUTORS

Maria Camerlingo

Tiziana Giovannini

Antonella Negro

Giampiero Pirini

Luca Vignatelli

Reproduction for non commercial use is allowed as long as the source from which it is taken, the date, and the author/translator names are indicated and no change is made to the text reproduced

Graphics
Giulia Guerzoni
ggguerzoni@gmail.com
Bologna

Il presente documento deve essere citato come:

L. Vignatelli, A. Negro, T. Giovannini, G. Pirini, F. Trimaglio, L. Ballini. MammaPrint@: *test in vitro per la valutazione del rischio individuale di sviluppo di metastasi in donne operate per tumore alla mammella. Short Report N.5* Agenzia sanitaria e sociale regionale – Regione Emilia-Romagna. Bologna, Novembre 2011.