

# Erste mammacongres

28 januari 2010



Harderwijk

De MammaPrint: -wanneer-  
hebben we er echt iets aan?

Emiel Rutgers



# Prognose inschatting: waarom en hoe?

## Waarom?

- De patient: ‘Dokter, hoe zijn mijn kansen, wordt ik beter?’
- De dokter: de kans op over- en onderbehandeling zo klein mogelijk te maken
- De zorgbetalers: hoe houden we de kosten in de hand?



# Prognose inschatting: waarom en hoe?

## En hoe?

- Richtlijn 2008 adviseert ‘adjuvant-online!’
- St Gallen 2009 laat veel in het midden.
- Traditionele prognosticators: grootte, graad (MAI), N-status.
- De nieuwe op tumorbiologie geënte multipel-geen tests



# Prognose inschatting?

- Grootte: subjectief, afh. van vele factoren, veel tumoren zijn 10 of 20mm
  - Graad: I & III wel overeenkomst tussen pathologen: graad II veel minder (kappa +/- 65%)
  - N-status: SN? Pathologie protocol?  
Micrometa's?
- Veel subjectiviteit, maar we doen het ermee.

En de predictie:

ER

PgR

HER-2



## En de predictie?

- ER/PgR: 10-15% verschil tussen lokaal & perifeer lab. Vrijdag chirurgie met weekend over voor preparaat=drama (door rotting en denaturatie).
- Her-2? Ook 10% verschil tussen de verschillende labs.

# Prognose inschatting: hoe?

## HOOFDSTUK 5: RISICOPROFILERING

- “Adjuvant!” ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)) is een handzaam en gevalideerd instrument voor de predictie van prognose van individuele patiënten en de reductie van absolute recidief- en sterftekans door adjuvante systemische therapie. Om die reden zijn de aanbevelingen voor de adjuvante systemische behandeling in deze richtlijn gebaseerd op de tabellen die met “Adjuvant!” zijn gegenereerd (zie hoofdstuk 6: adjuvante systemische therapie).



# Prognose inschatting: hoe?

## HOOFDSTUK 5: RISICOPROFILERING

- De beschikbare commerciële genexpressieprofielen worden bij voorkeur in studieverband toegepast.





# Prognose inschatting: hoe?

## Indicatie en advies adjuvante systemische therapie:

- **N+** Alle patiënten, tenzij 70+ met een hormoonreceptor negatieve tumor
- **Ongunstig N0:** - leeftijd < 35 jaar behalve een graad I tumor  $\leq 1$  cm - leeftijd  $\geq 35$  jaar met een tumor van 1,1-2 cm **en** tevens graad II of hoger-leeftijd  $\geq 35$  jaar met een tumor > 2 cm en graad 1-3



# ST. GALLEN 2009

Patient selection for adjuvant treatment according to *risk* and *endocrine responsiveness*

Low risk	N0 and T1 G1 ER/PR+ Her2- Age $\geq$ 35
Intermediate	Everything in between
High risk	N (1-3) and ER/PR- or Her2+ N (4+)



# ST. GALLEN

Patient selection for adjuvant treatment according to *risk* and *endocrine responsiveness*

	Highly responsive	Incompletely	Non-responsive
Her2 -	ET ± CT (risk)	ET ± CT (risk)	CT
Her2 +	ET + CT + Tr	ET + CT + Tr	CT + Tr



## Dus, wat doen we nu?

- Triple –ve: ‘altijd’ chemo
- N+, tumor > 3 cm: neoadjuvant chemo
- HER-2 ++++ / ER- / PgR -: altijd chemo + Trastuzumab
- De rest: HELP, RISK ASSESSMENT!

> Maar hoe?

# Prognose inschatting....

Vraagtekens:

1. Vertelt AdjuvantOnline! wel alles?
2. Graad?
3. Tumorgrootte heilig?
4. N-status?

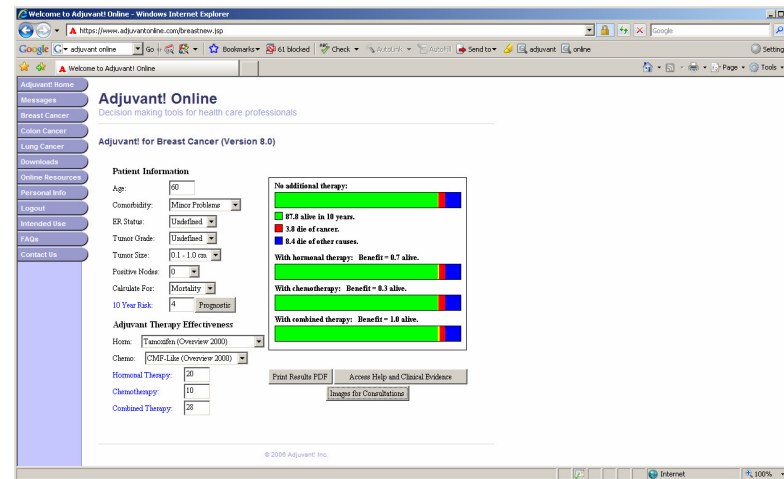


# Adjuvant! Online

~

*Wanneer helpt het en wanneer niet*

Stella Mook



# Huidige praktijk – CBO Adjuvante chemotherapie?



**Patiënt 1**  
42 jaar  
2.2 cm IDC  
Graad II  
ER+ (30%); PR-  
(0%)  
SN = negatief

**Patiënt 2**  
68 jaar  
2.2 cm IDC  
Graad II  
ER+ (100%); PR+  
(100%)  
SN = negatief



**Beide patiënten chemotherapie**

# Casus 2

## Adjuvant! Online

Decision making tools for health care professionals

### Adjuvant! for Breast Cancer (Version 8.0)

#### Patient Information

Age:

Comorbidity:

ER Status:

Tumor Grade:

Tumor Size:

Positive Nodes:

Calculate For:

10 Year Risk:

#### Adjuvant Therapy Effectiveness

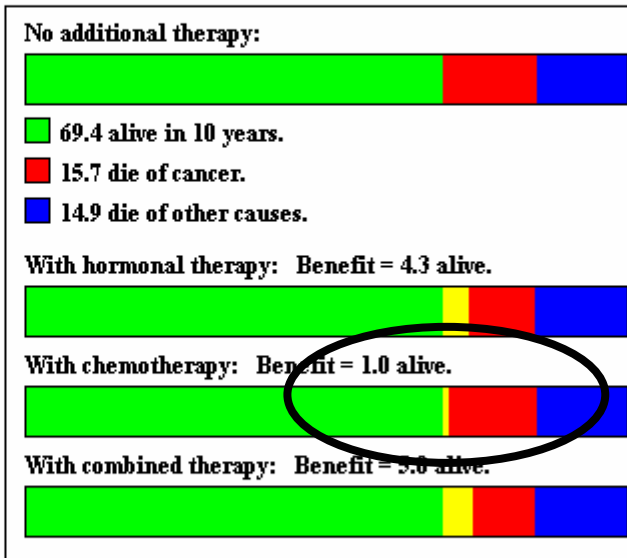
Horm:

Chemo:

Hormonal Therapy:

Chemotherapy:

Combined Therapy:



**Benefit chemo =  
4.8%**

**Benefit chemo =  
1.0 %**



# Validation Adjuvant in Nederlandse borstkanker patiënten

- Doel: zijn Adjuvant! voorspellingen van prognose en treatment benefit accuraat in Nederlandse patiënten
- Eindpunten: overall survival, breast cancer-specific survival

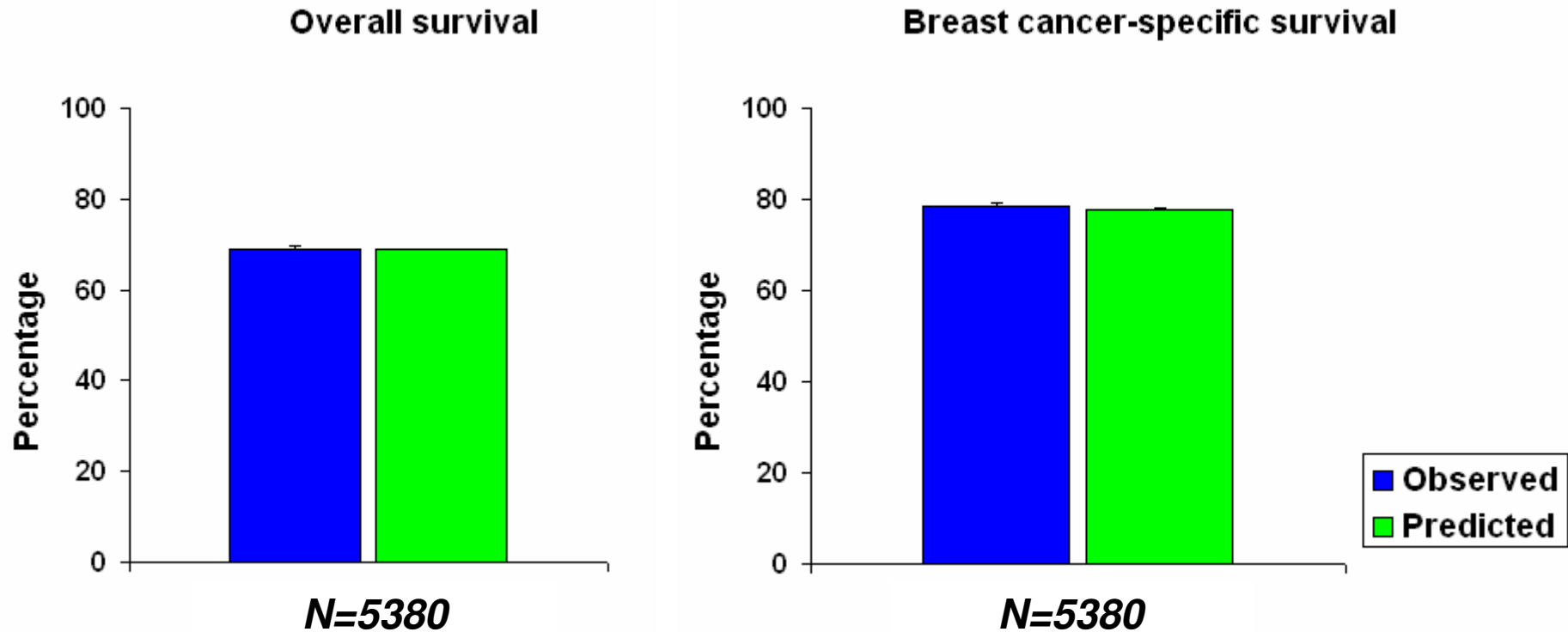
# AVL validatie cohort

- Selectie criteria:
  - Behandeld in het NKI-AVL
  - Gediagnosticeerd tussen 1987-1998
  - Primair mammacarcinoom
  - Unilateral
  - T1-T3, M0
  - Okselklier status bekend
  - Geen neoadjuvant therapie
  - Geen bilateraal mammacarcinoom



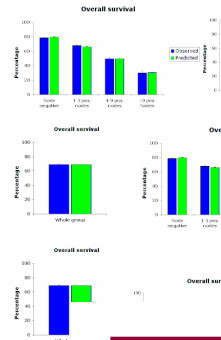
**5380 patiënten**

# Gehele groep

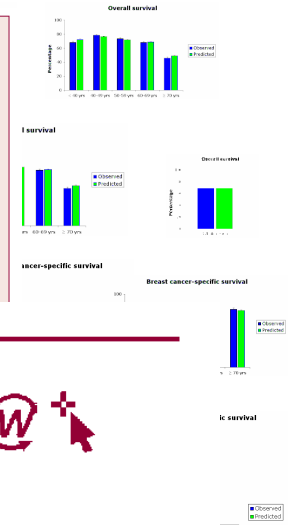


**Adjuvant! voorspeldt OS & BCSS accuraat in de gehele groep**

# Predicted versus observed



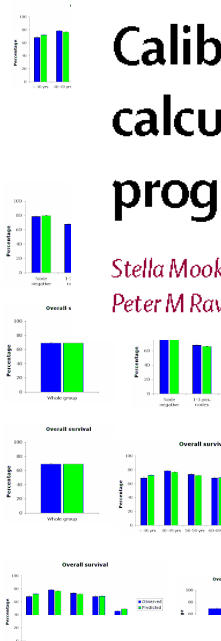
	Number (%)	Overall survival				Breast-cancer-specific survival			
		Adjuvant! predicted	Observed (SE)	Predicted - observed (95% CI)	p value	Adjuvant! predicted	Observed (SE)	Predicted - observed (95% CI)	p value
All patients	5380 (100)	69.1	69 (0.6)	0.1 (-1.08 to 1.28)	0.87	77.8	78.6 (0.6)	-0.8 (-1.98 to 0.38)	0.18
Year of diagnosis									
1987-89	1169 (21.7)	67.6	67.7 (1.4)	-0.1 (-2.85 to 2.65)	0.94	76.4	77.0 (1.3)	-0.6 (-3.15 to 1.95)	0.64
1990-93	2017 (37.5)	69.2	67.8 (1.0)	1.4 (-0.56 to 3.36)	0.16	78.1	77.7 (1.0)	0.4 (-1.56 to 2.36)	0.69
1994-97	2194 (40.8)	69.8	70.8 (1.0)	-1.0 (-2.96 to 0.96)	0.32	78.4	80.3 (0.9)	-1.9 (-3.67 to -0.14)	0.04
Type of surgery									



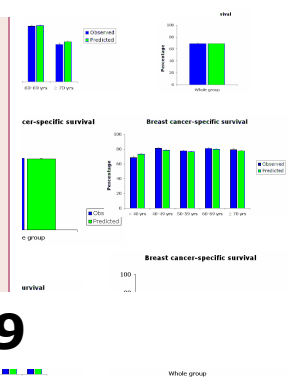
## Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study



Stella Mook,\* Marjan K Schmidt,\* Emiel J Rutgers, Anthonie O van de Velde, Otto Visser, Sterre M Rutgers, Nicola Armstrong, Laura J van't Veer, Peter M Ravdin

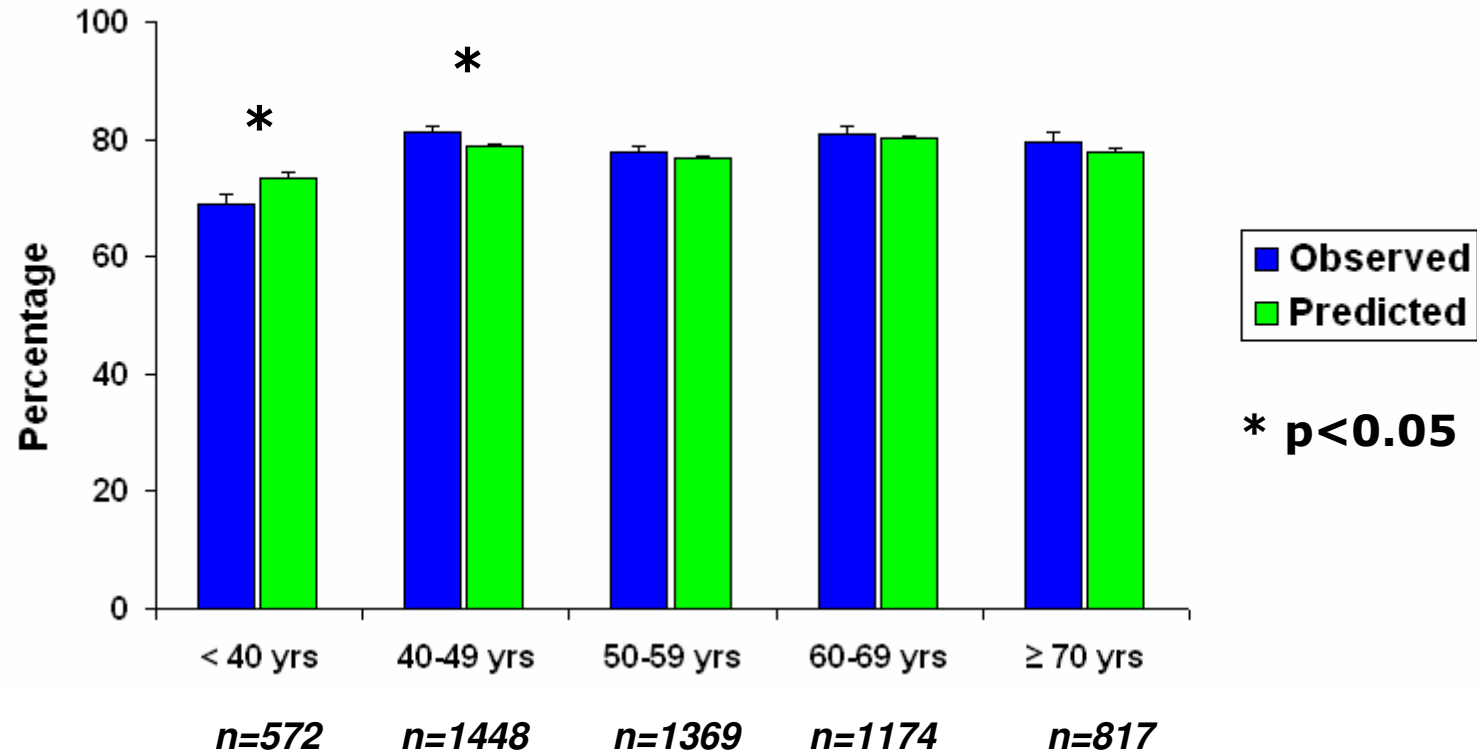


Tubular	114 (2.1)	88.8	95.6 (1.9)	-6.8 (-10.56 to -3.04)	0.0005	95.2	100 (0.0)	-4.8 (-4.80 to -4.79)	<0.0001
Mucinous	76 (1.4)	74.0	65.6 (5.5)	8.4 (-2.56 to 19.36)	0.13	87.6	88.1 (4.0)	-0.5 (-8.47 to 7.47)	0.90
Medular	68 (1.3)	74.5	80.9 (4.8)	-6.4 (-15.98 to 3.18)	0.19	79.4	86.4 (4.2)	-7.0 (-15.38 to 1.38)	0.10
Others	134 (2.5)	67.5	64.1 (4.2)	3.4 (-4.91 to 11.71)	0.42	78.8	76.7 (3.8)	2.1 (-5.42 to 9.62)	0.58
Tumour size (mm)									
1-10	724 (13.5)	85.5	85.2 (1.3)	0.3 (-2.25 to 2.85)	0.82	93.2	93.4 (0.9)	-0.2 (-1.97 to 1.57)	0.82
11-20	2177 (40.5)	77.7	76.1 (0.9)	1.6 (-0.17 to 3.37)	0.07	86.3	83.9 (0.8)	2.4 (0.83 to 3.97)	0.003
21-50	2244 (41.7)	58.6	59.9 (1.0)	-1.3 (-3.26 to 0.66)	0.19	67.8	71.0 (1.0)	-3.2 (-5.16 to -1.24)	0.001
>50	235 (4.4)	39.4	39.9 (3.2)	-0.5 (-6.80 to 5.80)	0.88	47.7	53.5 (3.4)	-5.8 (-12.50 to 0.90)	0.09



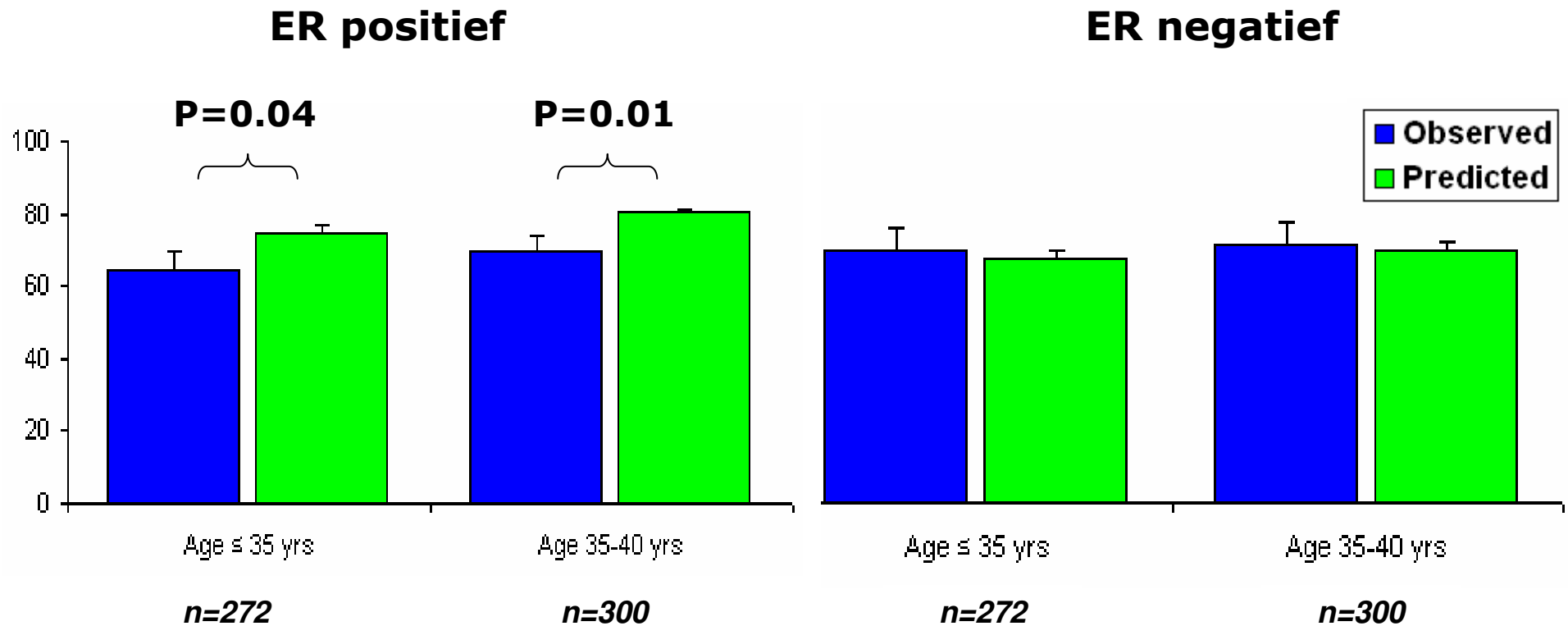
Lancet Oncology, Published online October 5, 2009

# Leeftijd – Breast cancer-specific survival



Adjuvant! overschat BCSS in jongere patiënten

# Leeftijd < 40 jaar



Adjuvant! overschat BCSS in jongere patiënten met ER positieve tumoren

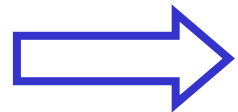
# Discriminatory accuracy

- Adjuvant!
  - C-index\* = 0.71
  - Relatieve toename predictive accuracy\* = 13% (SE 1%)
- Cox model met klinisch-pathologische factoren:
  - C-index\* = 0.72
  - Relatieve toename predictive accuracy\* = 16% (SE 2%)

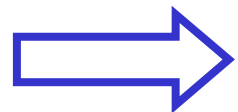
Harrell et al. Stat Med 1996; 15:361-387  
Schemper et al. Biometrics 2000; 56:249-255  
\* Bootstrapped, calculation in R

# Adjuvant & MammaPrint

- Pooled database n=1696:
  - Van de Vijver et al: 295 ptn → < 53 jaar, LN- en LN+
  - TRANSBIG: 302 ptn → < 60 jaar, LN-, geen adj. syst. behandeling
  - Bueno-de-Mesquita: 123 ptn → < 55 jaar, LN-
  - Mook: 241 ptn → < 71 jaar, 1-3 pos nodes
  - Mook: 148 ptn → 55-71 jaar, LN-
  - Kok: 160 ptn → adj. tamoxifen, LN- en LN+



**Voldoende follow-up, leeftijd < 71 jaar, pN0-1, géén adjuvante chemotherapie**



**852 patiënten**



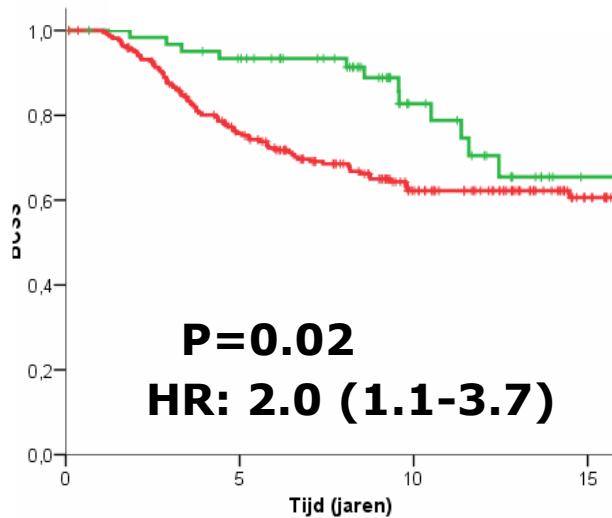
# Preliminary resultaten

3 groepen obv predicted BCSS door Adjuvant!

- MammaPrint low risk
- MammaPrint high risk

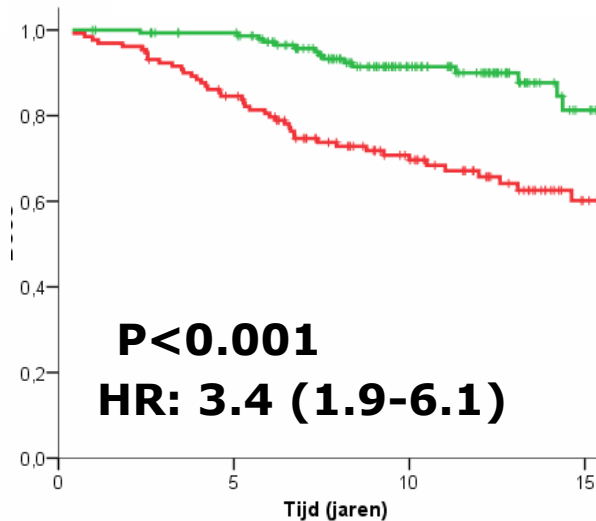
Pred. BCSS < 81.2%

**N=285**



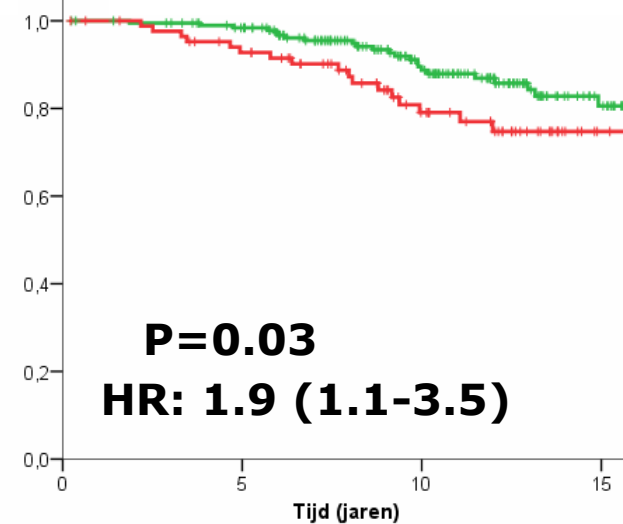
Pred. BCSS = 81.2–89.5%

**N=284**



Pred. BCSS > 89.6%

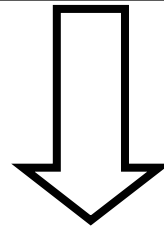
**N=283**



# Adjuvant! & 70-gene profile (MammaPrint) (n=852)

## Adjuvant

- C-index = 0.70
- ↑ predictive accuracy = 7%



## Adjuvant! + MammaPrint

- **C-index = 0.71**
- **↑ predictive accuracy = 11%**

# Hoe verder?

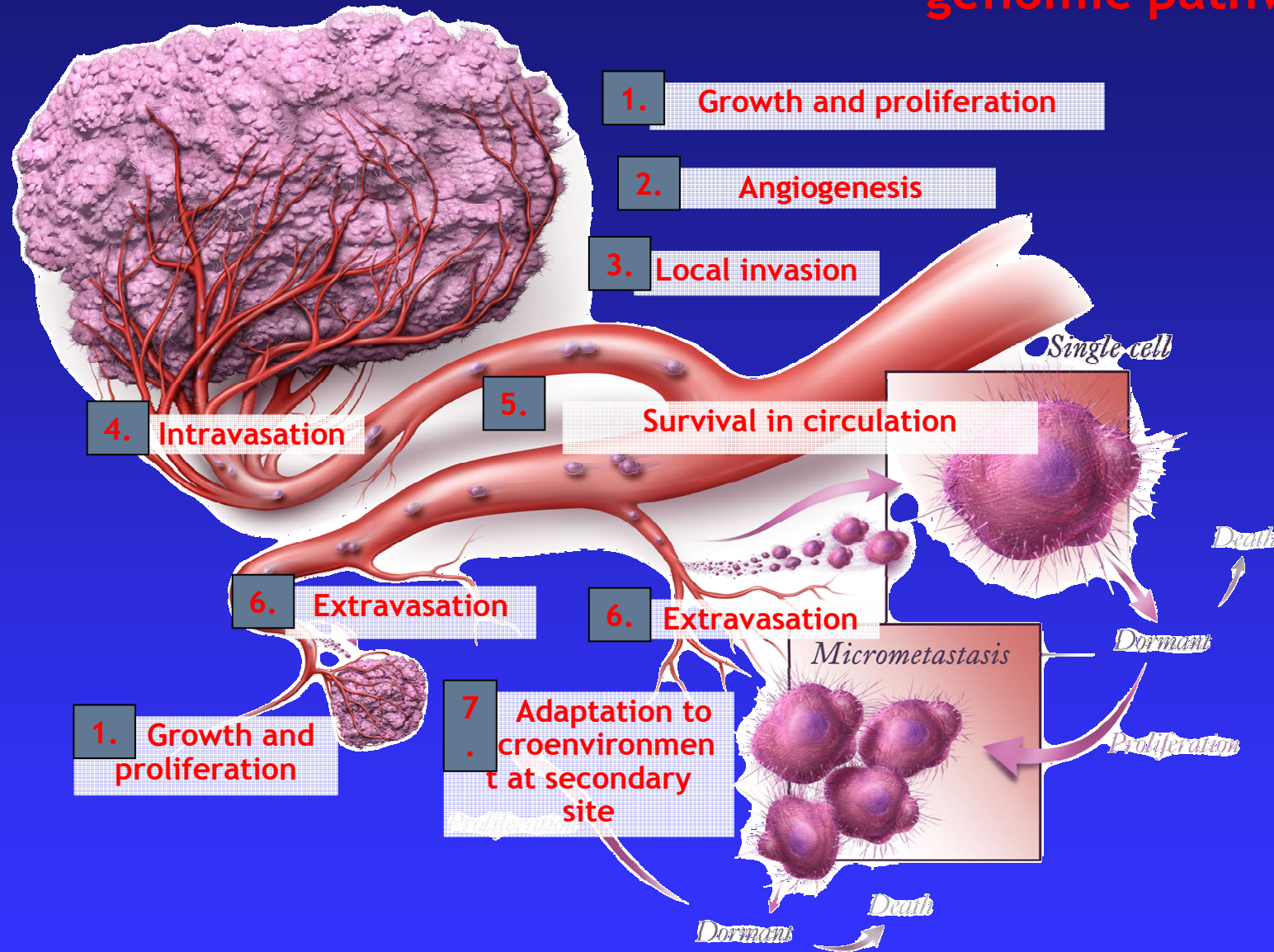
- Aanvullende informatie tumor biology → MammaPrint
  - Toevoegen aan Adjuvant! model
    - MammaPrint
    - Andere pathologische kenmerken (HER2, angi-invasion)
    - Screendetected ja/nee
- Verbetering discriminatory accuracy en daarmee dus de voorspelling voor de individuele patiënt

# 70-genen MammaPrint

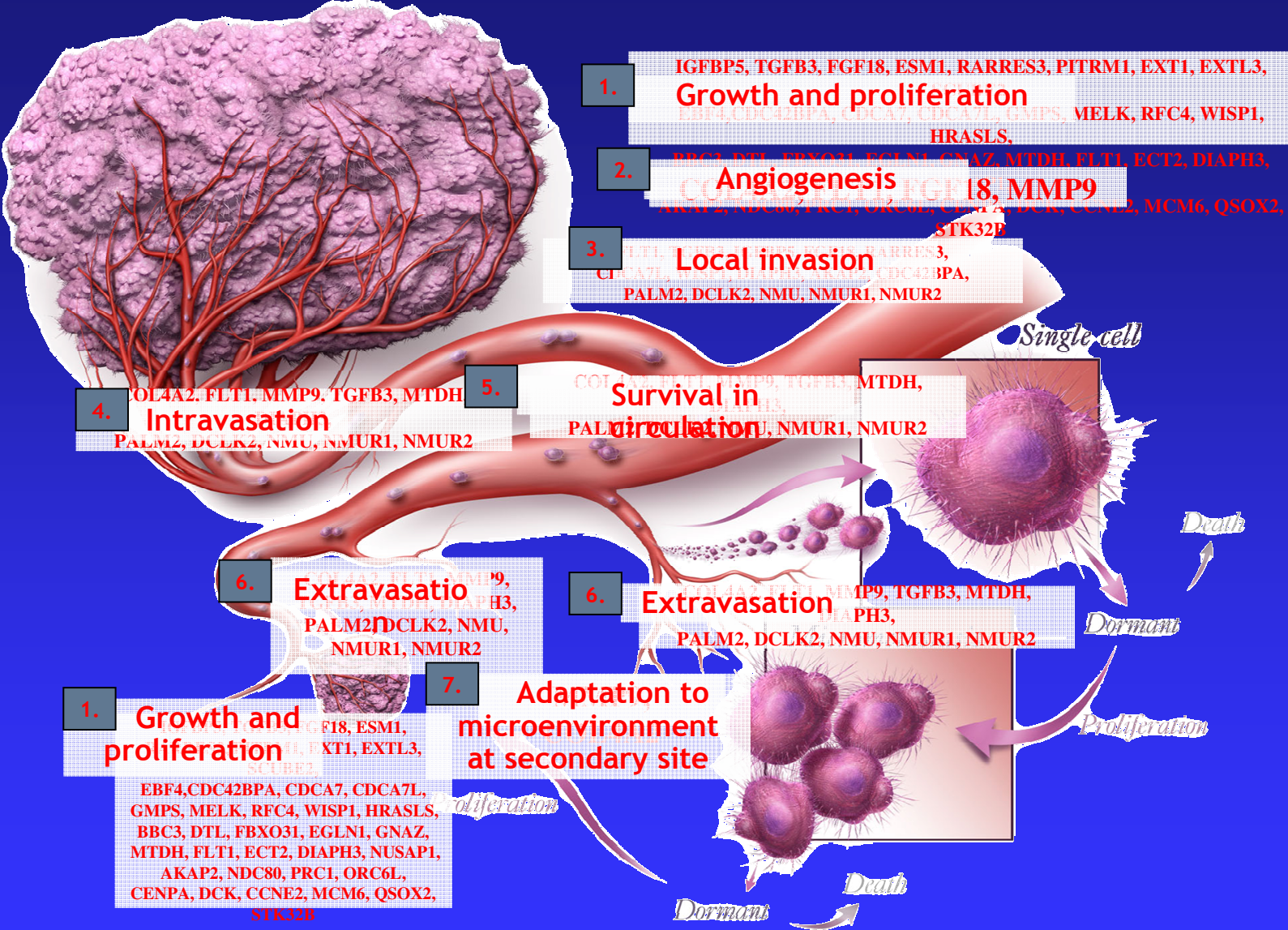
---

- Is niet zomaar een nieuwe prognostische factor
- Is van meet af aan ontworpen om het potentieel (de genetische opmaak) van een -borst-kankercel om 'succesvol' te metastaseren vast te leggen.

# MammaPrint interrogates critical genomic pathways



# MammaPrint interrogates critical genomic pathways



# Prognostische waarde van 70-genen assay

---

- Plausibel
- Beter dan conventionele criteria (multivariaat-analyse)
- Gevalideerd in meerdere onafhankelijke series
- Assays met verwante methoden geven soortgelijke resultaten (*Rotterdam index, Oncotype Dx en anderen*)

# Intermediate Risk Treatment Advice

	Highly endocrine responsive	Incompletely endocrine responsive	Endocrine non-responsive
HER2-negative	ET (consider adding CT according to risk)	ET (consider adding CT according to risk)	CT
HER2-positive	ET + Trastuzumab + CT	ET + Trastuzumab + CT	ET + Trastuzumab + CT

- St Gallen 2009: The panel accepts the use of validated molecular based tools, if readily available, as an adjunct to high quality standard histopathologic assessment in patients with ER+ breast cancer when the doctor and the patient are uncertain or ambivalent about the administration of adjuvant chemotherapy. Optimally the test should be used in clinical trials.

- Yes 80%
- No 18%
- unknown 3%



NABON

VKC

Richtlijn Mammacarcinoom 2008

Richtlijn  
Mammacarcinoom  
2008

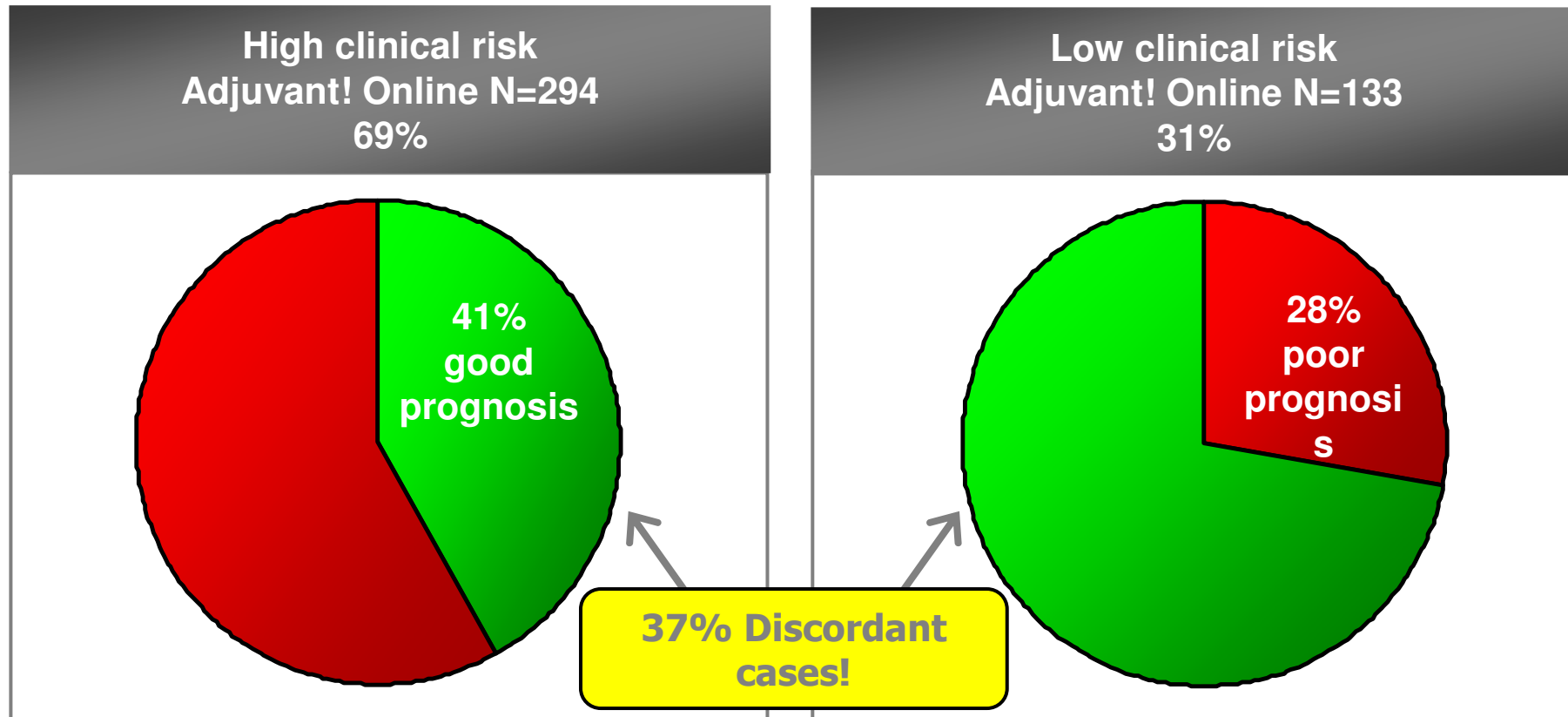
## Niveau 2

Van verschillende genexpressie profielen is aangetoond dat ze bij patiënten met negatieve oksellymfeklieren beter de subgroepen met een gunstige of ongunstige prognose kunnen onderscheiden

*B Buyse 2006, Chang 2003, Desmedt 2007, Foekens 2006, Huang 2003, Paik 2004, Paik 2006, Sotoriou 2003, van 't Veer 2002, van de Vijver 2002, Wang 2005*

De Nederlandse  
Kanker Vereniging  
ancolive

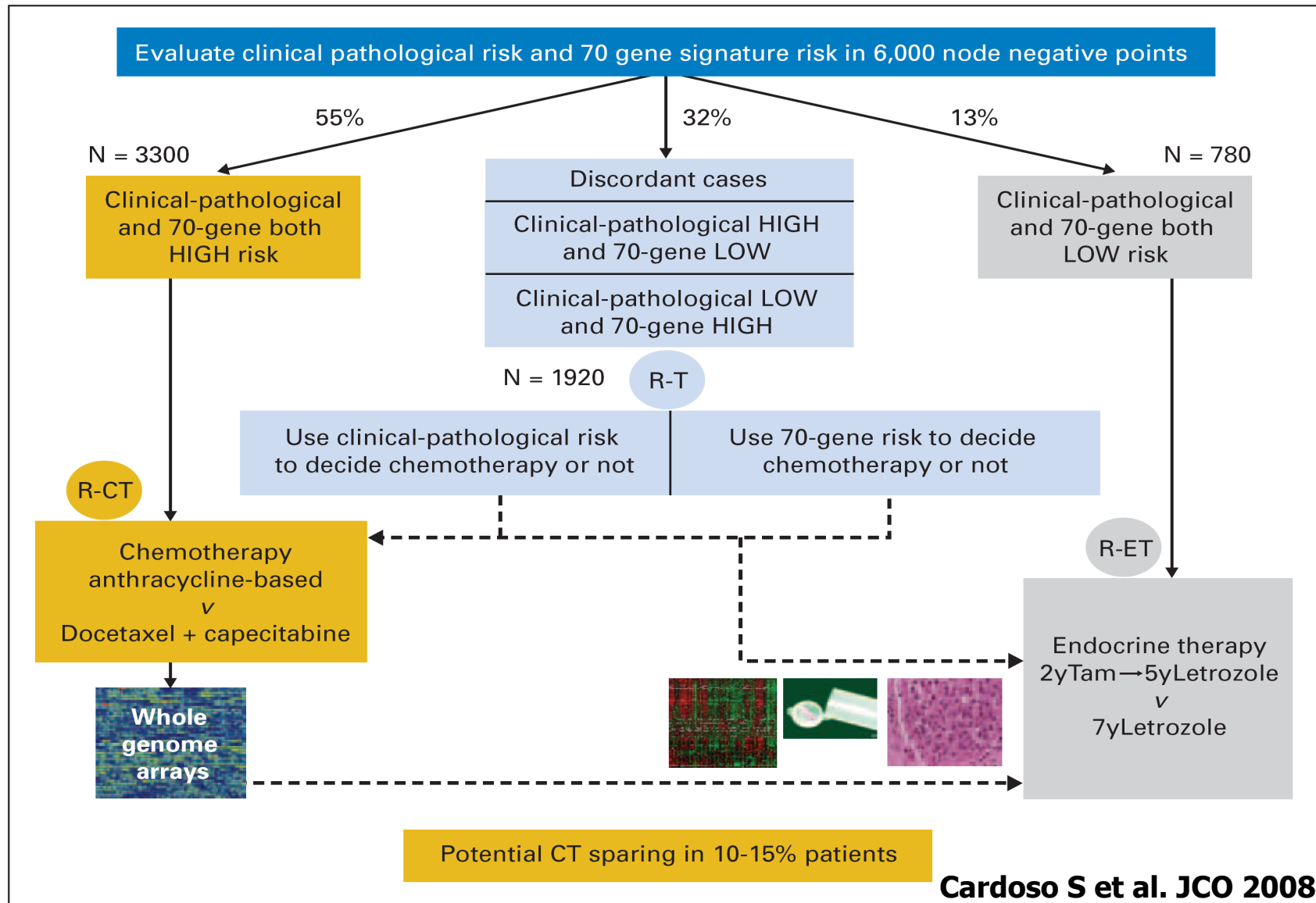
# Prospectively validated in 16 Dutch community hospitals: RASTER



**In one third of all cases, MammaPrint prediction differs from the common guidelines**

Bueno-de-Mesquita et al., *Use of a 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RASTER)*,

# Prospective Trial of 70-Gene Assay MINDACT Trial



# MINDACT trial

- Is not to validate the prognostic value of the 70-gene MammaPrint
- Will tell us if chemotherapy is rightfully withheld to patients with a MP good prognosis who would have been advised chemotherapy on the basis of current clinical criteria within strict limits: 5 yrs breast cancer specific survival of 93-95%.

# Breast Cancer Specific Survival (5 yrs) Endocrine vs Endocrine-Chemo within MammaPrint low and high risk (0-3LN)

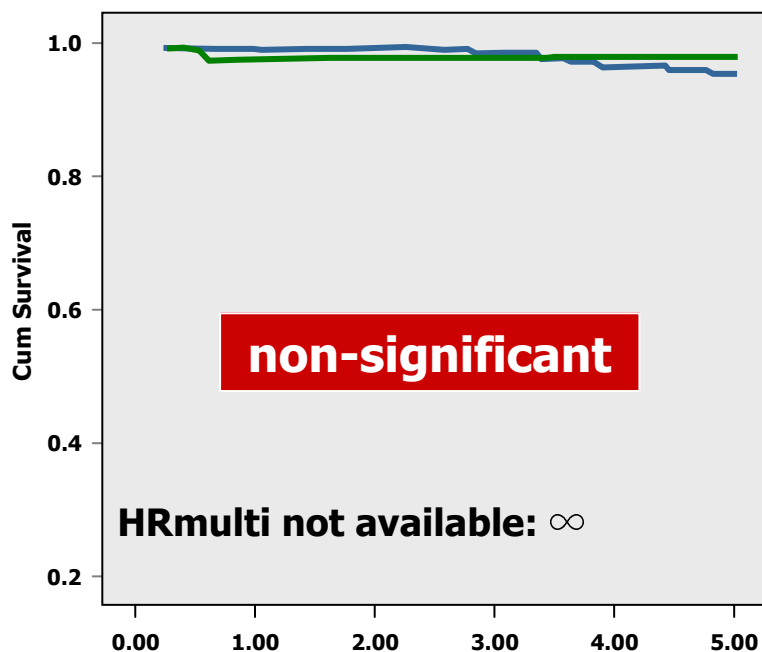
**MammaPrint Low risk (n=268)**

99% Endocrine & Chemo (n= 78)



Benefit 3%

96% Endocrine (n=190)



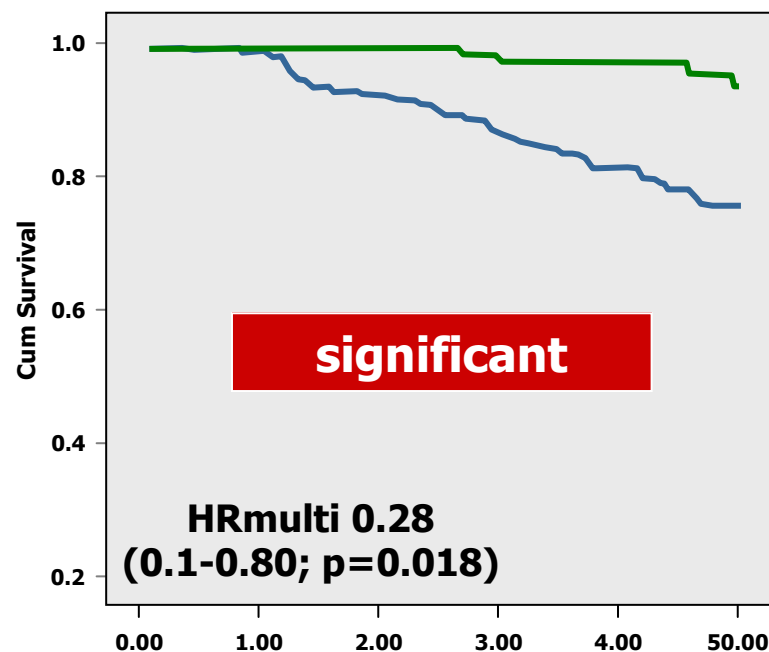
**MammaPrint High risk (n=307)**

94% Endocrine & Chemo (n= 148)



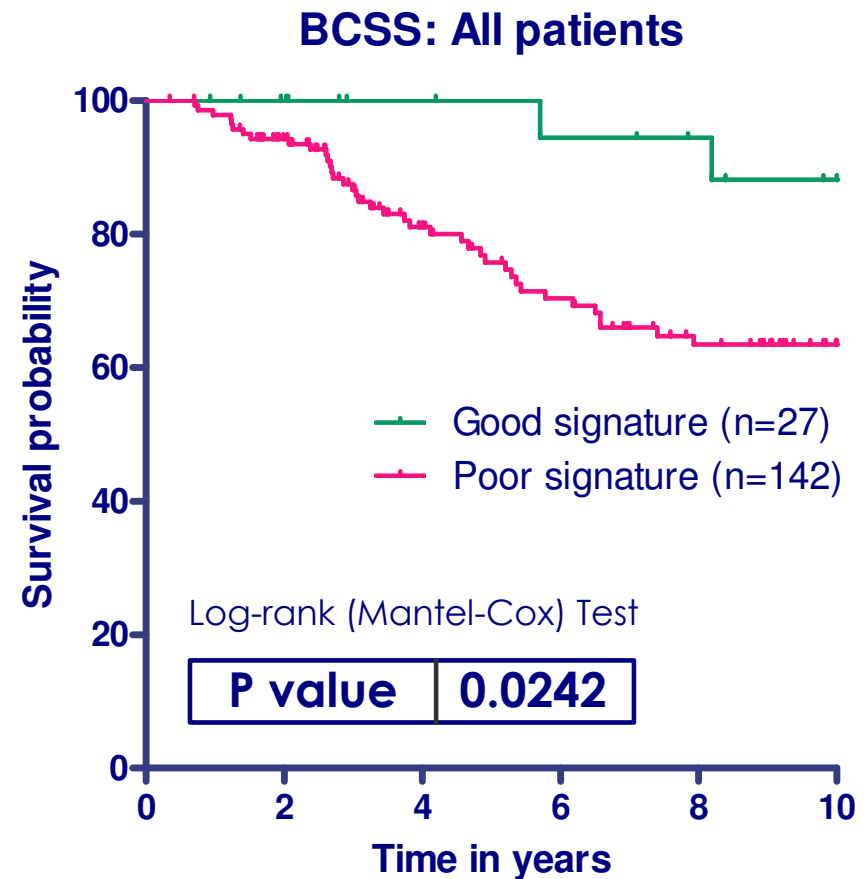
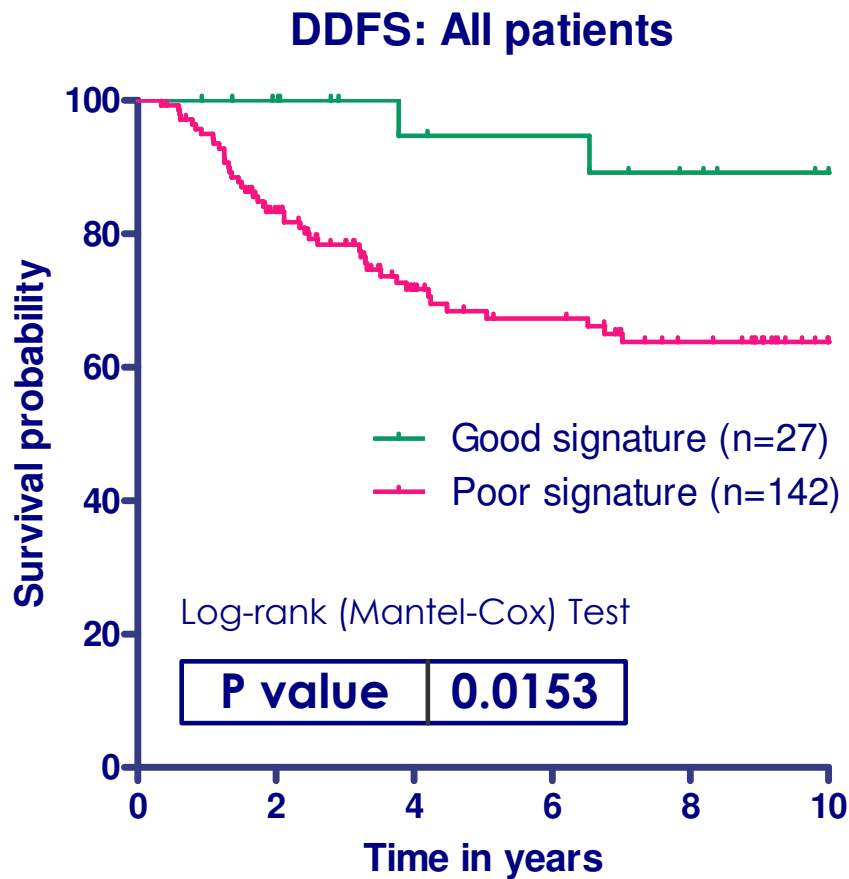
Benefit 18%

76% Endocrine (n=159)



# ER+ve cancer & Chemotherapy

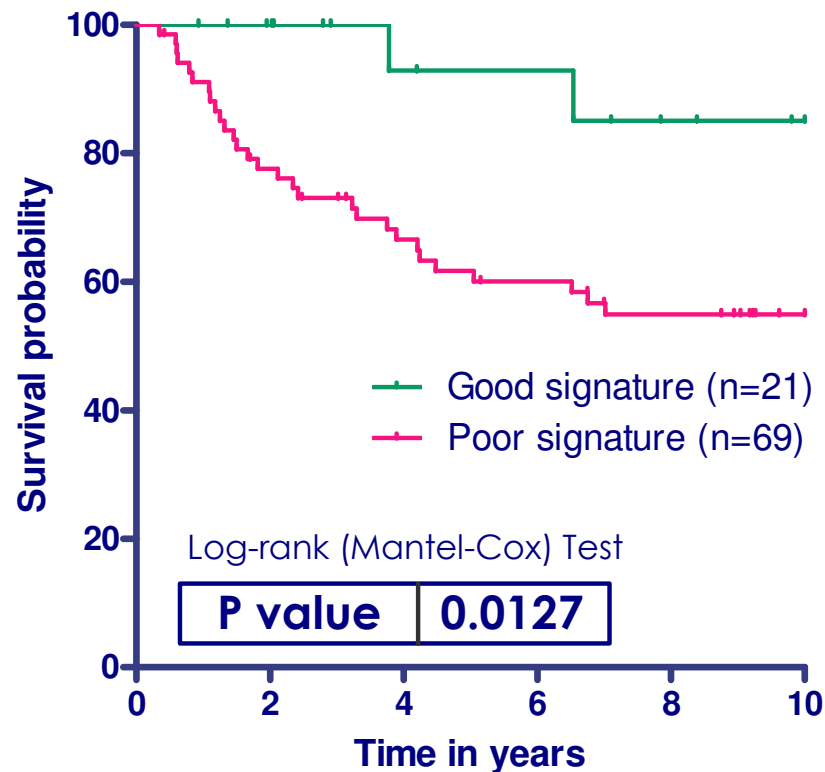
- And in HER2 amplified cancers?



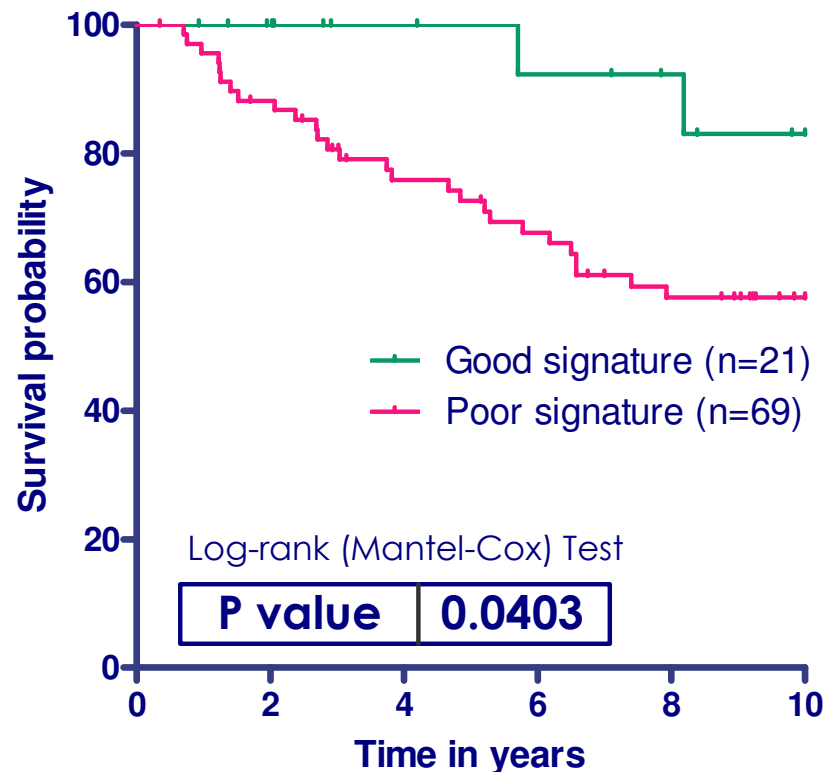
**Figure 1:**  
**Distant disease-free survival (LEFT) and breast cancer-specific survival (RIGHT) according to the 70-gene signature for all 169 Her2-positive breast cancer patients.**

***Michael Knauer et al***

### DDFS: without chemotherapy/trastuzumab



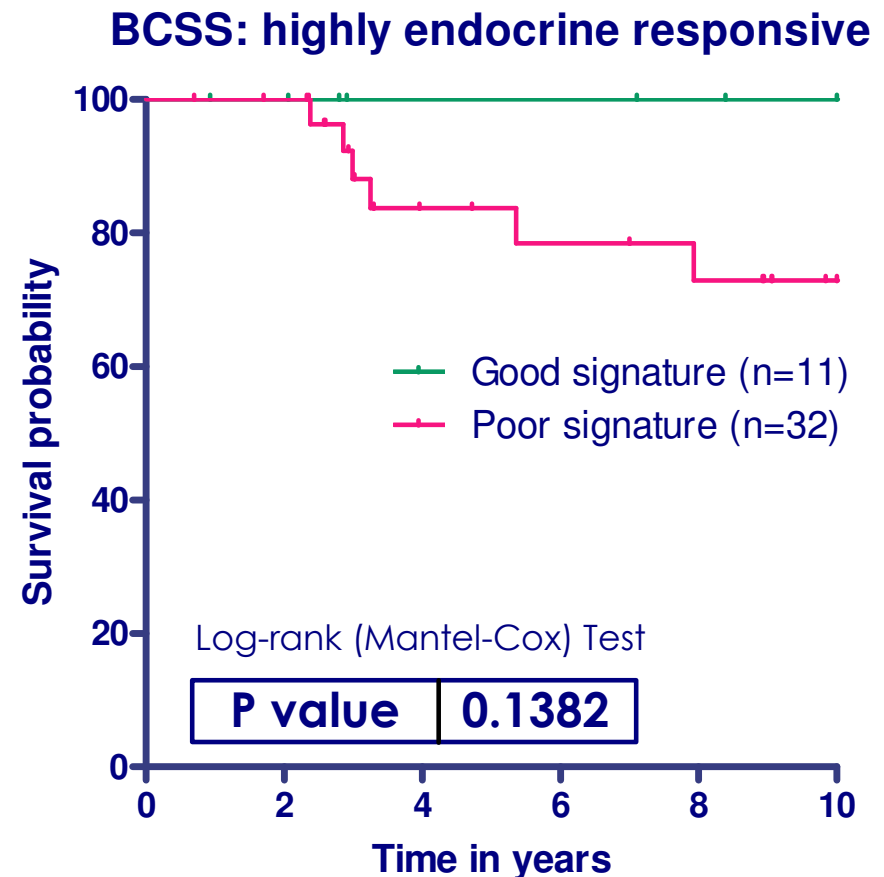
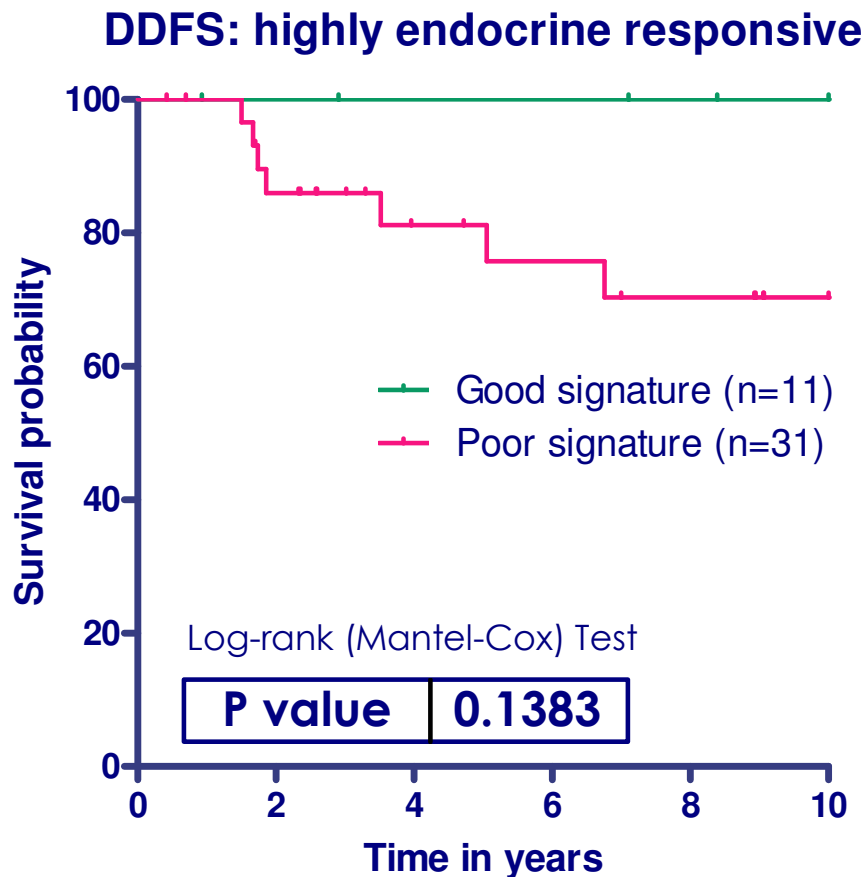
### BCSS: without chemotherapy/trastuzumab



**Figure 2:**  
**Distant disease-free survival (LEFT) and breast cancer-specific survival (RIGHT) according to the 70-gene signature for 90 patients without adjuvant chemotherapy or trastuzumab.**

***Michael Knauer et al***





**Figure 3:**  
**Distant disease-free survival (LEFT) and breast cancer-specific survival (RIGHT) according to the 70-gene signature for 42 patients with highly endocrine-responsive tumors according to the St.Gallen criteria. Out of 11 low risk patients, 7 were untreated, 4 received chemotherapy and one of those received trastuzumab.**

***Michael Knauer et al***

## Indicatie en advies adjuvante systemische therapie:

- **N+** Alle patiënten, tenzij 70+ met een hormoonreceptor negatieve tumor
  - **Ongunstig N0:** - leeftijd < 35 jaar behalve een graad I tumor  $\leq 1$  cm - leeftijd  $\geq 35$  jaar met een tumor van 1,1-2 cm en tevens **graad II** of hoger- leeftijd  $\geq 35$  jaar met een tumor > 2 cm en graad 1-3
- Is Mammaprint een dure graadmeter?



# Mammaprint en Graad

- De 70- genen profiel Database

# POOLED DATABASE MAMMAPRINT

Construction of a pooled database in MS Access in order to answer new questions

- 2198 patient records
- 1702 patients with 70-gene profile
- 7 partially published studies:

295 patient-series van de Vijver et al. (NEJM study)

299 patient-series Buyse et al.

427 patient-series Bueno-de-Mesquita et al. (RASTER)

123 patient-series Bueno-de-Mesquita et al. (validation)

241 patient-series Mook et al. (1-3 positive lymph nodes)


148 patient-series Mook et al. (aged > 55, in preparation)

280 patient series Kok et al. (adjuvant tamoxifen, in preparation)



# TUMORSIZE

1701 patients analyzed from pooled database  
Median follow-up 7.00 years  $\pm$  5.24 (0.01 – 25)

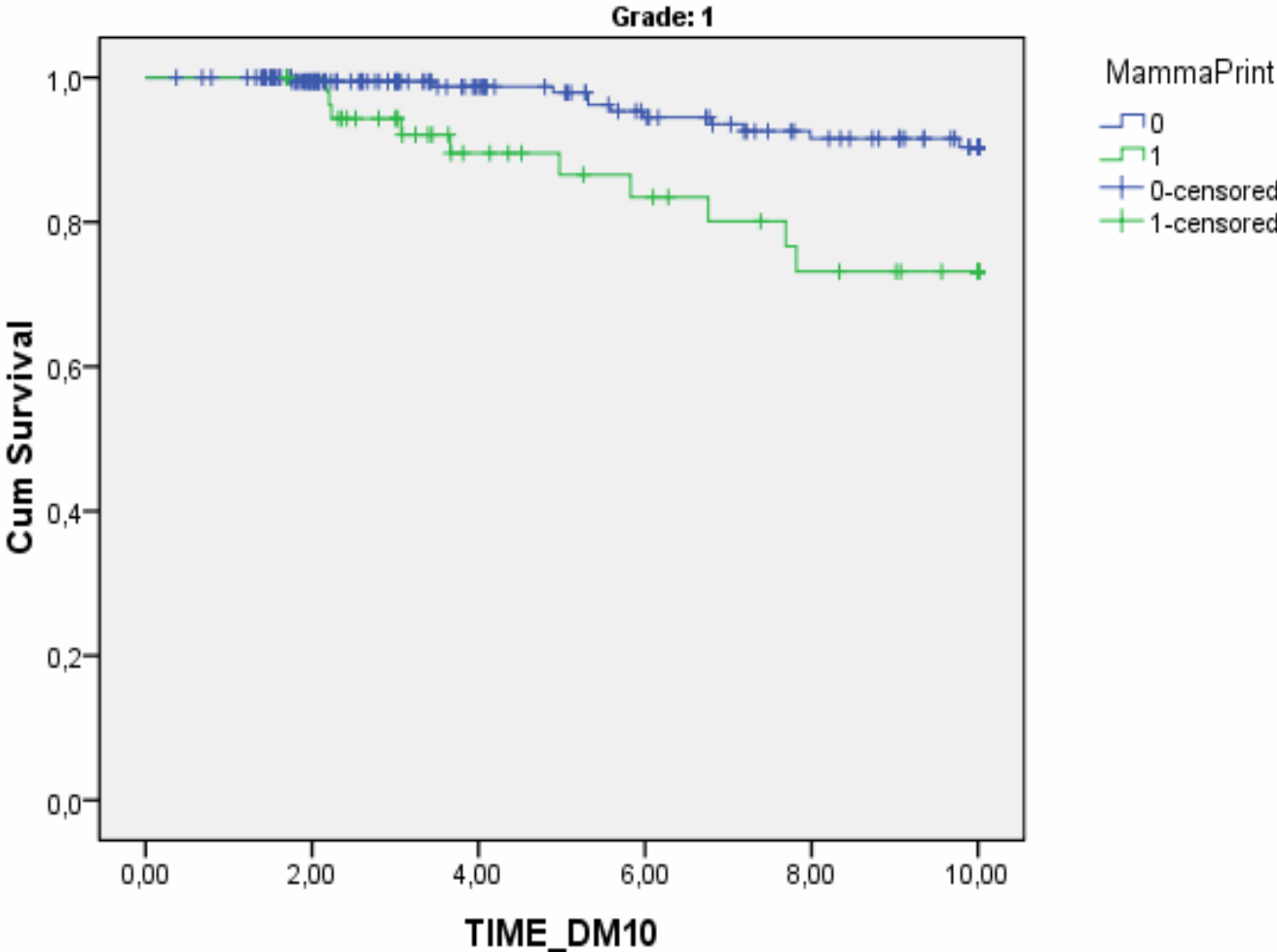
T1a	6
T1b	133
T1c	828
T1	967
T2	723
T3	11
 Total	1701

0-10mm	139
11-20mm	828
21-30mm	549
31-40mm	129
41-50mm	45
>50mm	11
Total	1701

<b>Patients (n=965)</b>	<b>Characteristic</b>	<b>n (%)</b>
<b>Age</b>	<b>≤ 50 years</b>	<b>509 (53%)</b>
	<b>&gt; 50 years</b>	<b>456 (47%)</b>
<b>Tumor size</b>	<b>T1a/b</b>	<b>140 (14%)</b>
	<b>T1c</b>	<b>825 (86%)</b>
<b>Lymph node status</b>	<b>Node negative</b>	<b>716 (74%)</b>
	<b>Node positive</b>	<b>241 (25%)</b>
	<b>n.a.</b>	<b>8 (1%)</b>
<b>Histological grade</b>	<b>Grade 1</b>	<b>280 (29%)</b>
	<b>Grade 2</b>	<b>412 (43%)</b>
	<b>Grade 3</b>	<b>262 (27%)</b>
	<b>n.a.</b>	<b>11 (1%)</b>
<b>Estrogen receptor status</b>	<b>Positive (≥10%)</b>	<b>808 (84%)</b>
<b>Progesterone receptor status</b>	<b>Positive (≥10%)</b>	<b>554 (57%)</b>
<b>Her2-status</b>	<b>Positive</b>	<b>91 (9%)</b>
<b>Adjuvant treatment</b>	<b>No adjuvant therapy</b>	<b>562 (59%)</b>
	<b>Endocrine therapy</b>	<b>182 (19%)</b>
	<b>Chemotherapy</b>	<b>100 (10%)</b>
	<b>Both</b>	<b>117 (12%)</b>

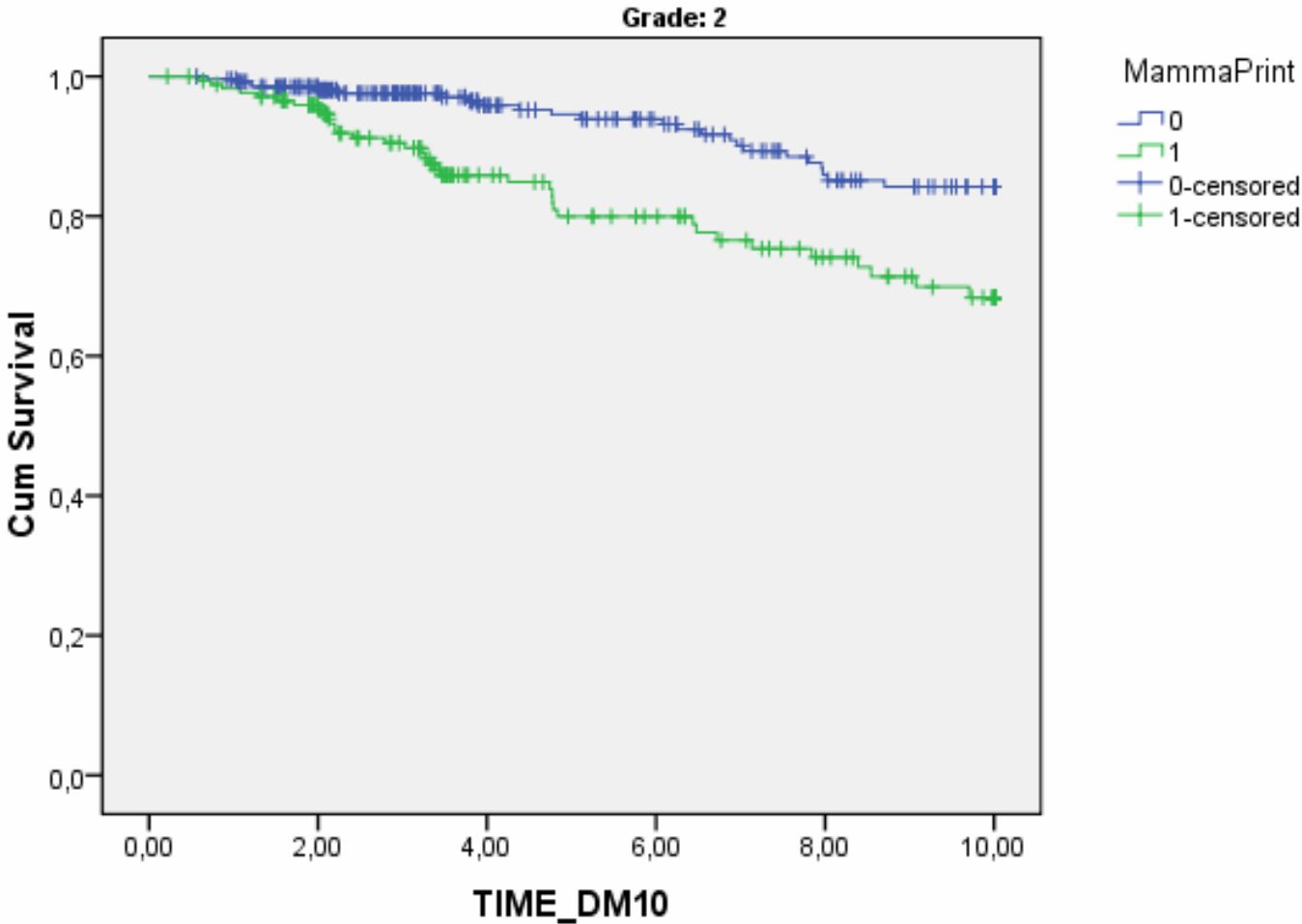
# DDFS NO

## Survival Functions



# DDFS N0

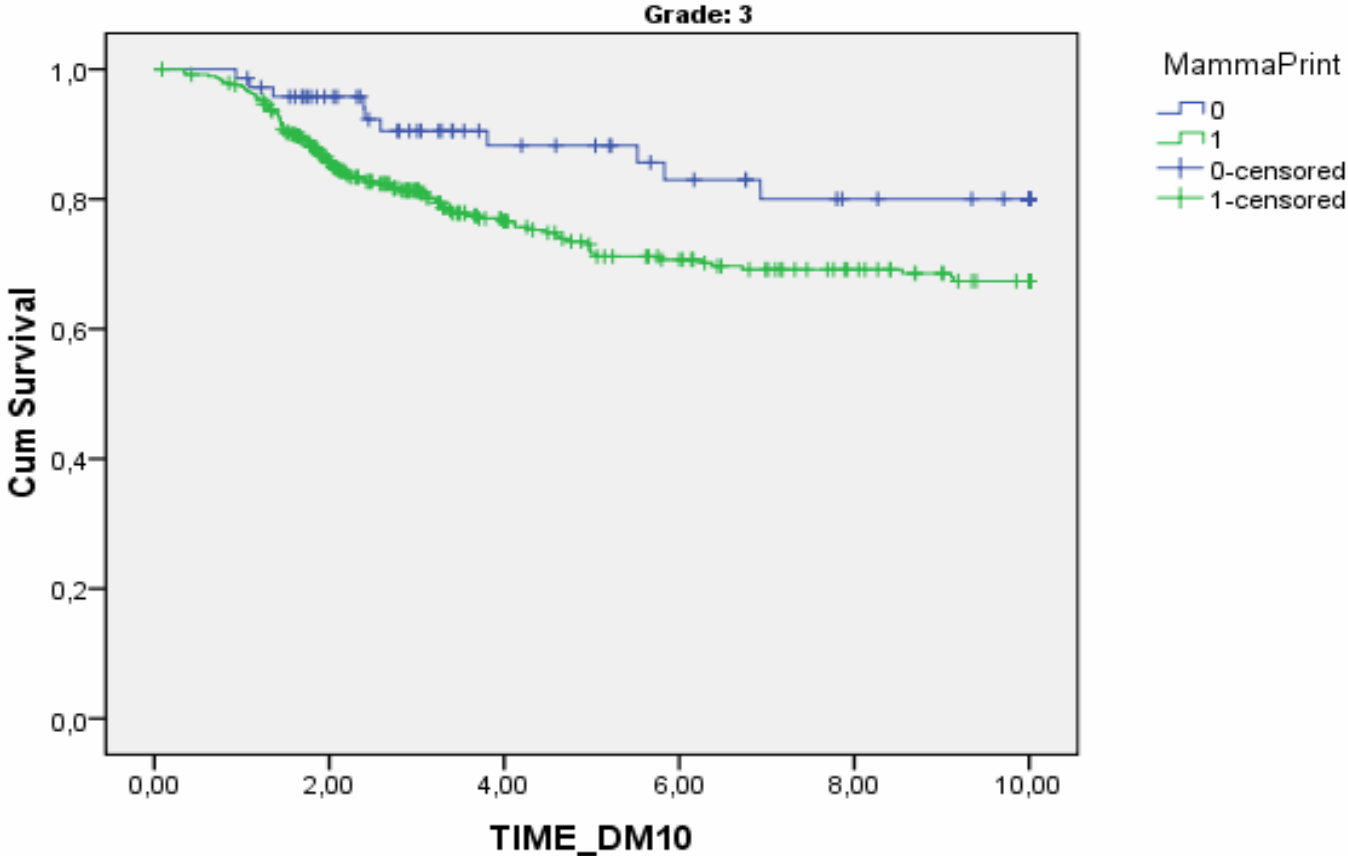
## Survival Functions





# DDFS NO

## Survival Functions



# MammaPrint en Graad

- Voor elke graad onderscheidt MP goed
- MP is dus niet gelijk aan een goede gradering van de patholoog.

## Indicatie en advies adjuvante systemische therapie:

- **N+** Alle patiënten, tenzij 70+ met een hormoonreceptor negatieve tumor
  - **Ongunstig N0:** - leeftijd < 35 jaar behalve een graad I tumor  $\leq 1$ cm - leeftijd  $\geq 35$  jaar met een tumor van 1,1-2 cm en tevens graad II of hoger- leeftijd  $\geq 35$  jaar met een tumor > 2 cm en graad 1-3
- Dus < 1 cm N0 is altijd gunstig?

# Patient inclusion criteria:

**T1 breast cancer**

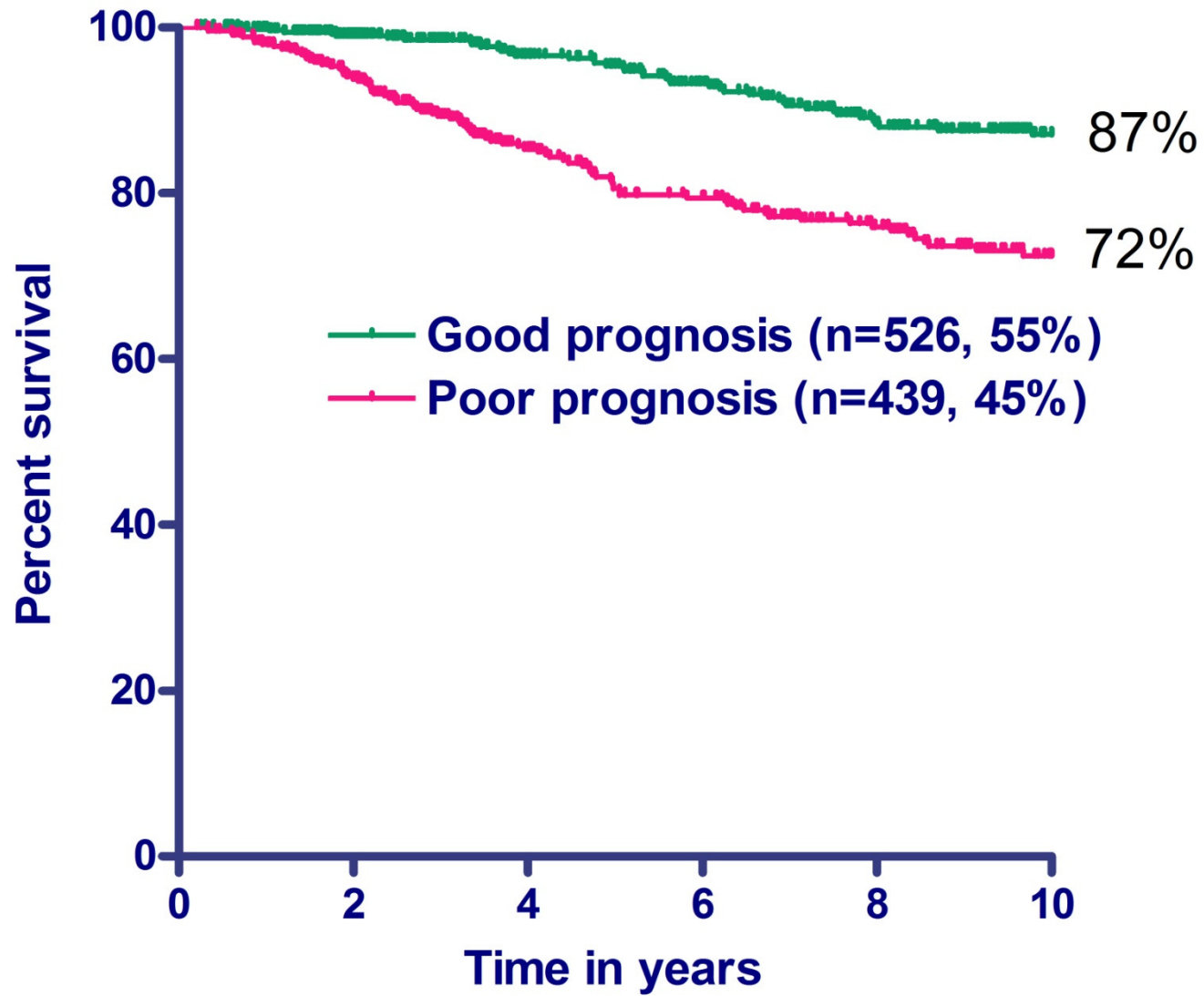
**Irrespective of**

- Age
- Nodal status
- ER, PR, Her2-status

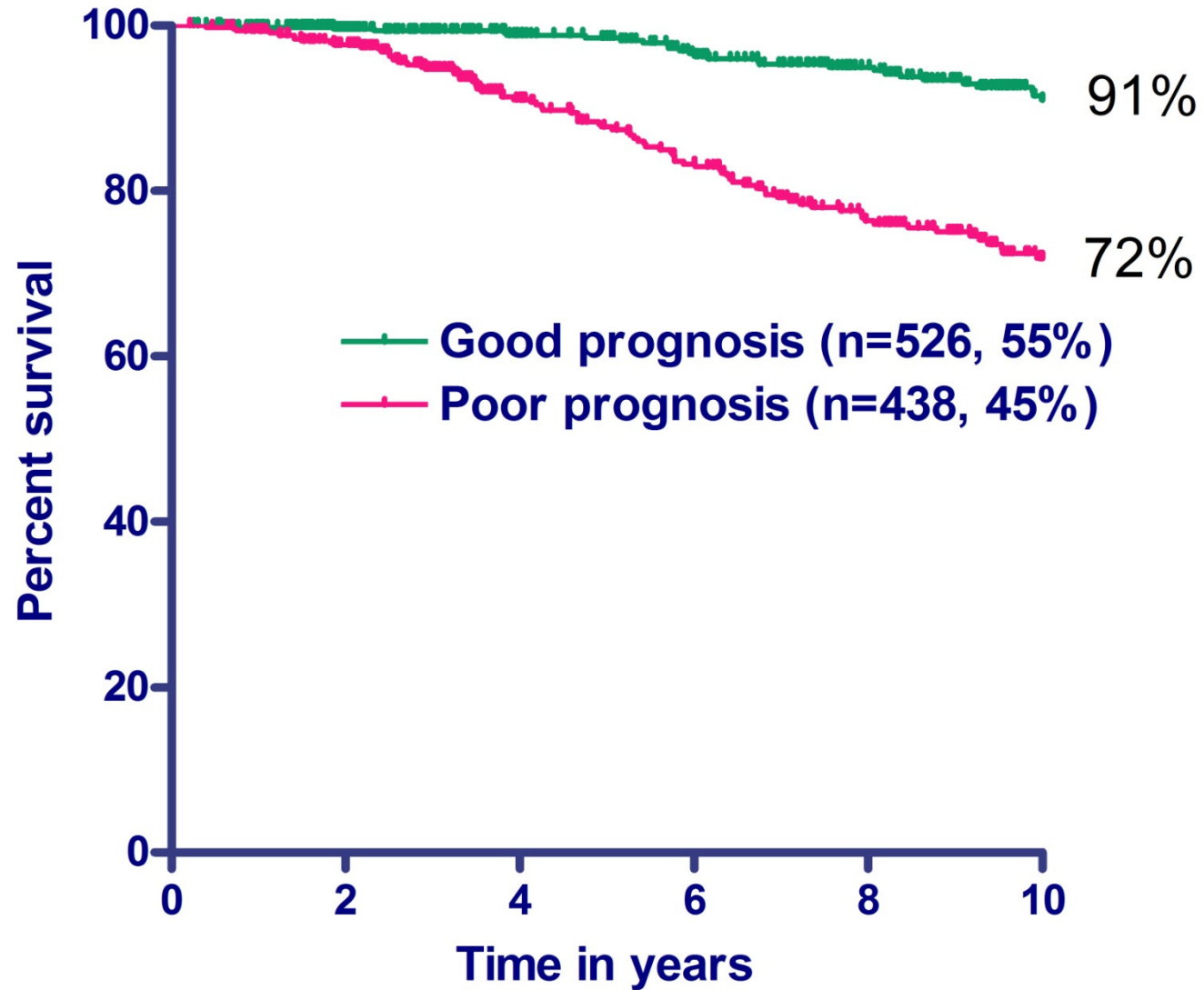
**=> 965 patients**

**Median follow-up 7.1 years (0.2-25.2)**

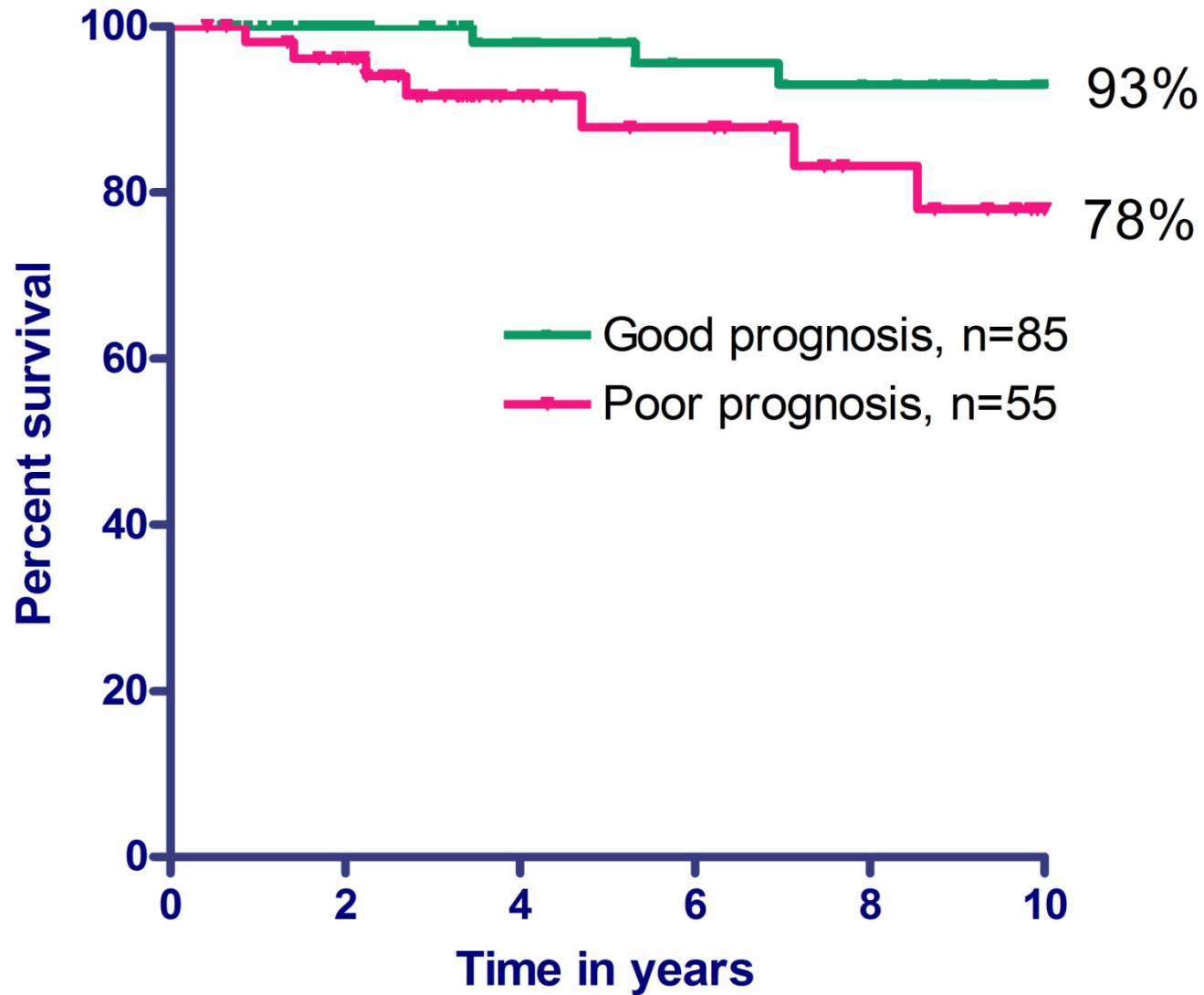
## Distant disease-free survival (n=965)



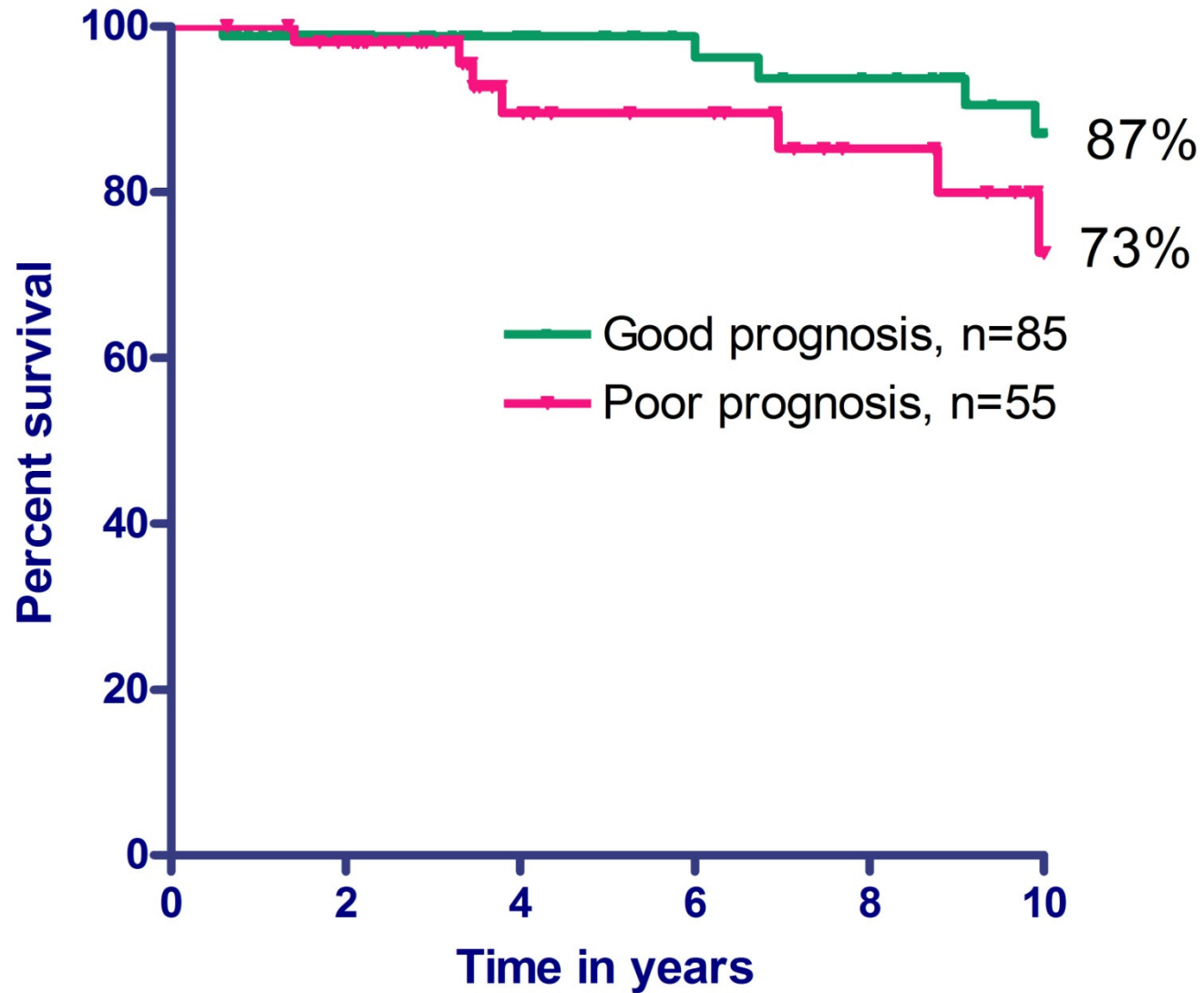
## Breast cancer-specific survival (n=965)



### DDFS: T1 a/b (n=140)



**BCSS: T1 a/b  
(n=140)**





## Multivariate Analysis: BCSS for T1 tumors

	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Age <50 vs. >50	0.83 (0.55-1.27)	0.39
Grade 1/2 vs. 3	1.34 (0.87-2.09)	0.19
Node positive vs. negative	1.92 (1.08-3.43)	0.03
ER-positive status	0.73 (0.46-1.16)	0.18
Adjuvant endocrine therapy	0.53 (0.29-0.98)	0.04
Adjuvant chemotherapy	0.48 (0.26-0.89)	0.02
MammaPrint	3.47 (2.09-5.75)	<0.01



- Een aanzienlijk deel van de hele kleine tumoren kunnen dus het potentieel te metastaseren tot uitvoering brengen
- MammaPrint kan helpen die patienten te selecteren met een kleine tumor (<1cm) en een flink risico op metastasering met de dood tot gevolg
- Het is heel aannemelijk dat juist deze patienten wel kunnen profiteren van adjuvante chemotherapie.

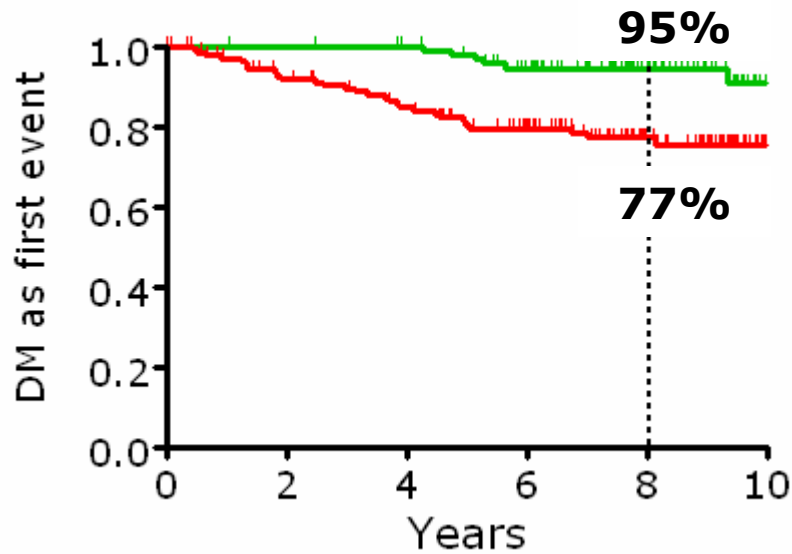
And Node +ve Breast Cancer?

- Always indication for chemotherapy?

70-gene Profile and Prognosis in Breast Cancer with 1-3 Axillary Lymph Node Metasases  
*S. Mook et al., Breast Cancer Res Treatm 2008.*

**— Good profile (n=99)**  
**— Poor profile (n=142)**

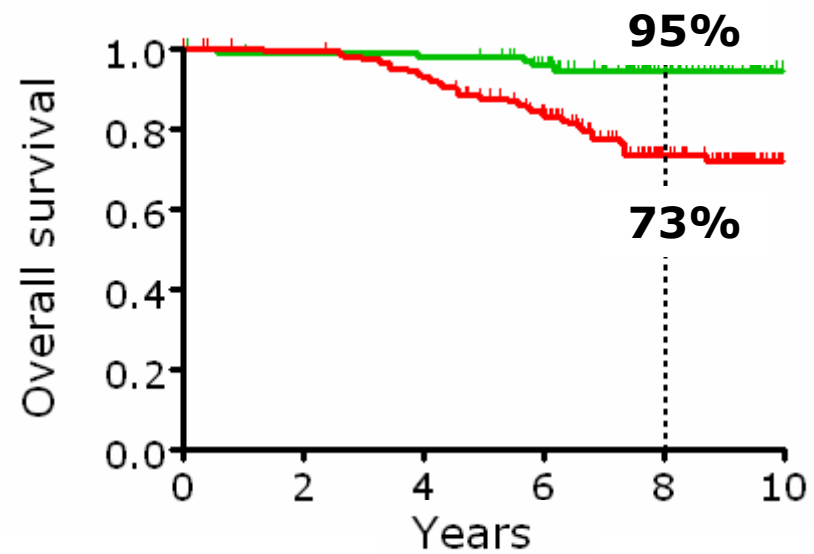
**Distant metastases as first event**



**HR 4.1**

**(95%CI 1.7 – 10.0), p=0.002**

**Overall survival**



**HR 5.4**

**(95%CI 2.1 – 13.8), p<0.001**

# Independent prognostic marker

## Multivariate model for overall survival

	HR	95% CI		P value
<b>70-gene profile (poor vs. good)</b>	<b>5.4</b>	1.60	17.88	0.006
<b>Age (years)</b>	1.0	0.96	1.05	ns
<b>Tumor diameter (&gt; 2cm versus <math>\leq</math> 2 cm)</b>	1.9	0.87	4.08	ns
<b>No. of positive nodes</b>				
2 versus 1	0.6	0.25	1.60	ns
3 versus 1	<b>3.7</b>	1.72	7.73	0.001
<b>Grade</b>				
II versus I	0.5	0.15	1.89	ns
III versus I	1.4	0.39	4.88	ns
<b>Estrogen receptor</b>	1.5	0.61	3.57	ns
<b>Surgery (amputation versus BCT)</b>	1.1	0.54	2.12	ns
<b>Adjuvant chemotherapy</b>	1.0	0.45	2.23	ns
<b>Adjuvant hormonal therapy</b>	<b>0.3</b>	0.15	0.78	0.011

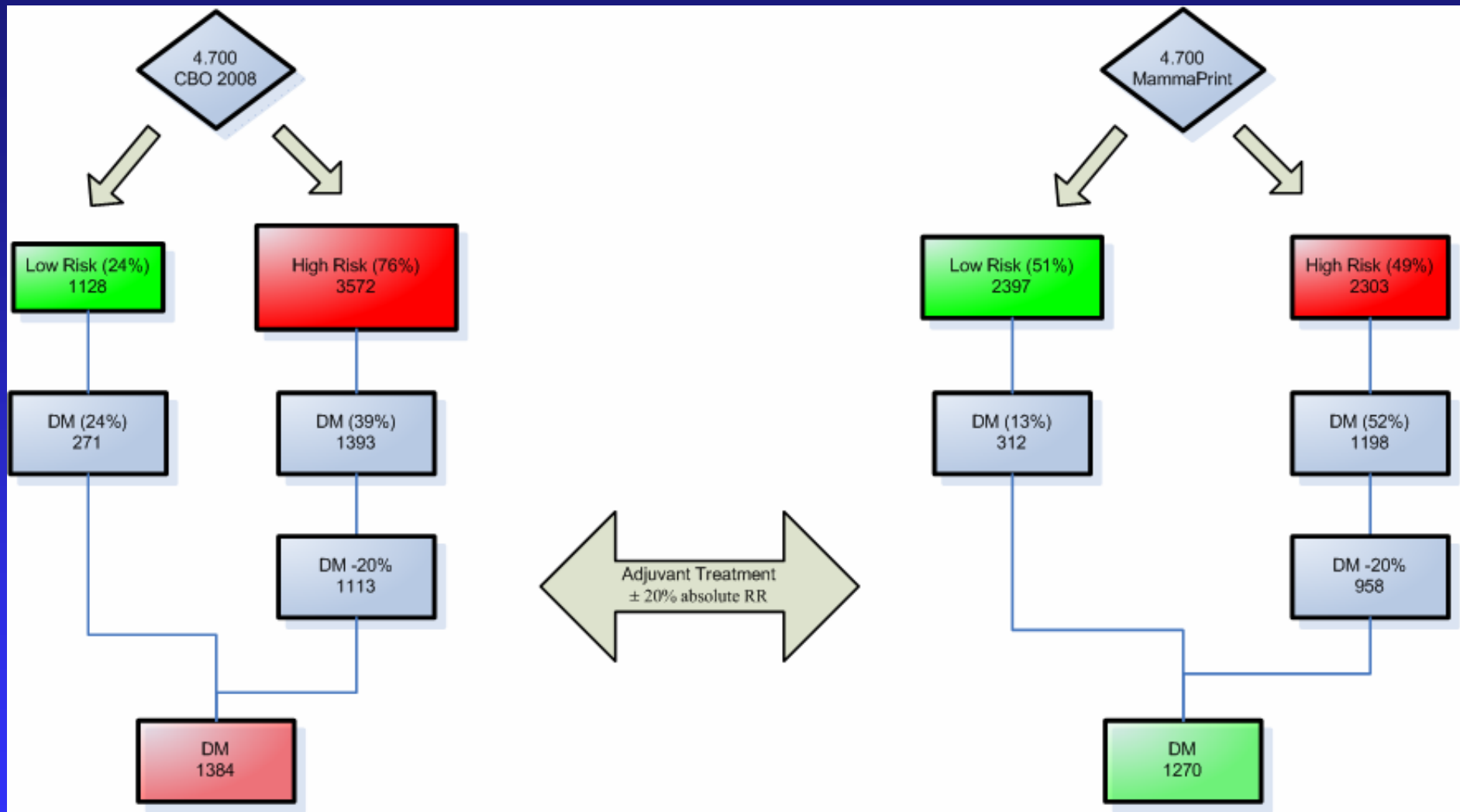
\* 227 pt of the 241 pt with complete data were included

# Good profile: sufficiently low risk?

<b>1-3 positive nodes, all patients (n=241)</b>	<b>8-yr OS</b>	<b>SE</b>
Good profile (n=99)	<b>95%</b>	2
Poor profile (n=142)	73%	4

<b>Chemotherapy (n=128)</b>	<b>8-yr OS</b>	<b>SE</b>
Good profile (n=39)	<b>95%</b>	4
Poor profile (n=89)	69%	6

<b>No chemotherapy (n=101)</b>	<b>8-yr OS</b>	<b>SE</b>
Good profile (n=57)	<b>94%</b>	3
Poor profile (n=44)	77%	7



# Neem naar huis boodschap

- MammaPrint is een goed gevalideerde test die beter de prognose kan voorspellen
- Doet dat voor alle traditionele risico groepen (dus ook AdjuvantOnline)
- Bij 1/3 van je patienten is het anders dan je dacht
- Laag risico is weinig kans op uitzaaiingen, weinig chemo- en wel hormoongevoelig
  - Weinig voordeel van adj. Chemotherapie



# Neem naar huis boodschap:

## Voor wie dan?

- Niet Triple Negative
- Niet Her-2+++ behalve de ER+/PgR+
- Niet patiënten die voor neoadj ChT in aanmerking komen
- Niet patiënten die op grond van leeftijd en comorbiditeit niet in aanmerking komen voor ChT
- Wel: de rest, is ongeveer de helft van onze patiënten

Dank voor uw aandacht, discussie en de uitnodiging.  
En vooral dank aan Michael Knauer

