

Prognostische factoren in patiënten met 1-3 positieve okselklieren; MammaPrint en Adjuvant! online

3^{de} Mammacongres
Harderwijk

Stella Mook
Radiotherapeut i.o.

NKI-AVL

The Netherlands Cancer Institute
Antoni van Leeuwenhoek Hospital



Prognostische waarde LN status

- LN status = belangrijke prognostische factor
- Echter, 25-30% van de LN+ patiënten ontwikkeld géén metastasen, zonder adjuvante chemotherapie

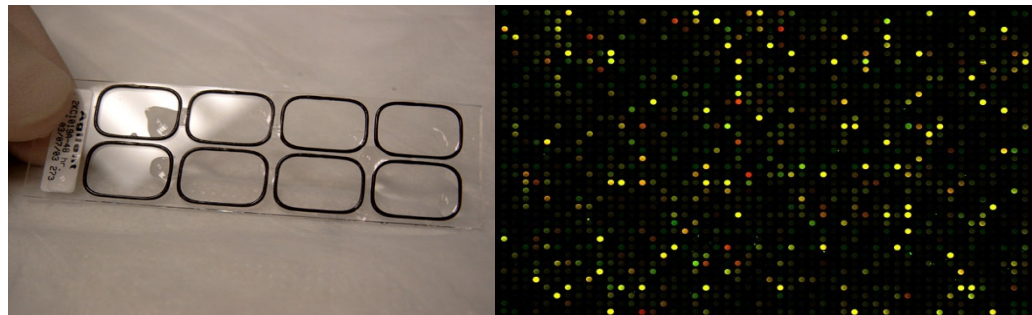


Hoe kunnen we deze laag risico patiënten identificeren

EBCTCG, Lancet 1998 & 2005

70-genen profiel (MammaPrint®)

- Onafhankelijke prognostische factor in N0 patiënten (laag risico- of hoog risico profiel)
- Prognostische waarde in N+ patiënten (NEJM 2002)

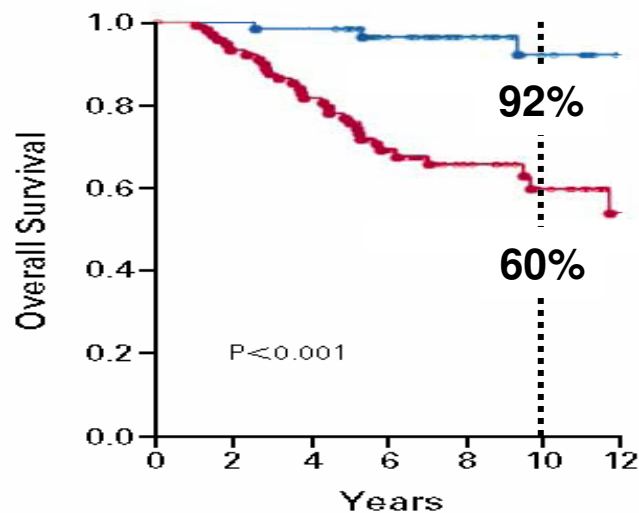


Van 't Veer et al. Nature 2002 & Van de Vijver et al. NEJM 2002

70-genen profiel in N+ patiënten

- Laag risico profiel
- Hoog risico profiel

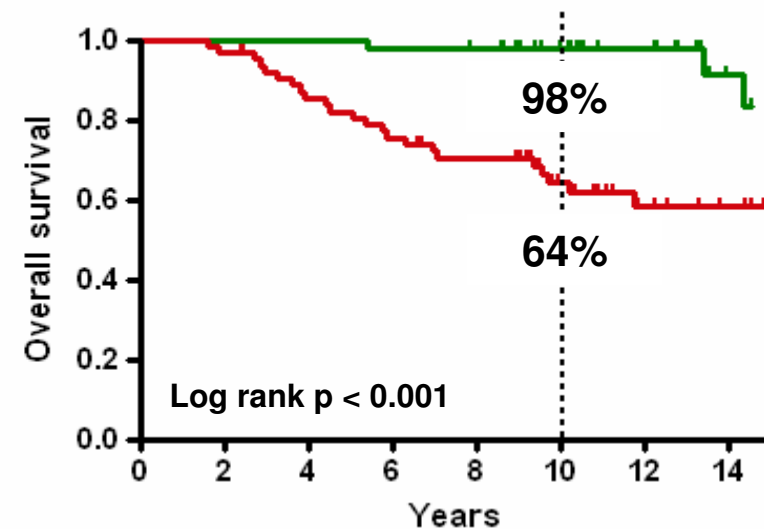
≥ 1 positieve LN



No. at Risk

Good signature	55	55	54	43	30	19	11
Poor signature	89	81	68	50	29	19	9

1-3 positieve LN



No. at risk

Good signature	43	43	43	42	41	33	22	12
Poor signature	63	61	52	46	41	27	16	10

Van de Vijver et al. NEJM 2002

Achtergrond

Doel

Methode

Resultaten

Conclusie

Is het 70-genen profiel bruikbaar in 1-3 positieve klieren?

- Significante prognostische marker?
- Relatie met huidige risicobepaling?
- Laag risico: laag risico genoeg?



Onafhankelijke validatie studie

Patiëntenselectie

- Vrouwen < 70 jaar
- Unilateraal operabel T1-T3 mammacarcinoom
- 1-3 lymfekliermetastase(n)
- NKI-AVL & European Institute of Oncology
- 1994-2001
- Gevroren tumor materiaal



241 patiënten

Mook et al. BCRT 2008

Achtergrond

Doel

Methode

Resultaten

Conclusie

Patiëntenkarakteristieken

- 49% T1, 50% T2 en 1% T3 tumoren
- 1 + LN: 51%; 2+ LN: 32%; 3+ LN: 17%
- Adjuvante behandeling: 53% chemo, 64% hormonaal
- Mediane FU 7.8 jaar
- 43 afstandsmetastasen

MammaPrint



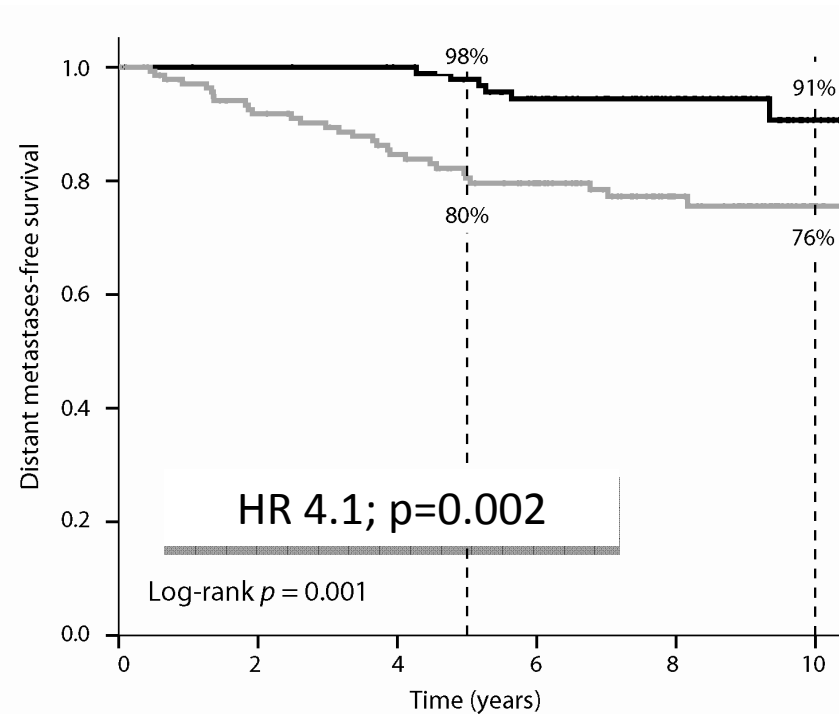
laag risico profiel: 99 (41%)

hoog risico profiel: 142 (59%)

Mook et al. BCRT 2008

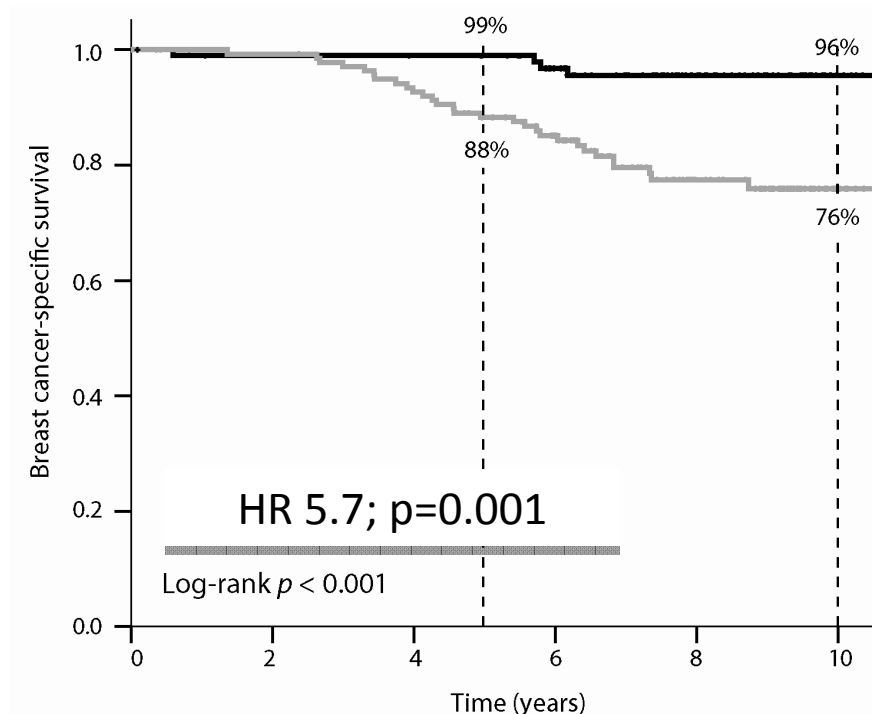
Laag risico vs. hoog risico profiel

Distant metastases as first event



Multivariate HR 2.99; p=0.05

Breast cancer specific survival



Multivariate HR 7.2; p=0.005

Mook et al. BCRT 2008

— Laag risico profiel (n=99)
— Hoog risico profiel (n=142)

Achtergrond

Doel

Methode

Resultaten

Conclusie

Is het 70-genen profiel bruikbaar in 1-3 positieve klieren?

- **Onafhankelijke en significante prognostische marker**
- Relatie met huidige risicobepaling?

Prognose voorspelling Adjuvant! online

Patient Information

Age: 60
Comorbidity: Average for Age
ER Status: Positive
Tumor Grade: Grade 2
Tumor Size: 2.1 - 3.0 cm
Positive Nodes: 0
Calculate For: Mortality
10 Year Risk: 17 Prognostic

Adjuvant Therapy Effectiveness

Horm: Tamoxifen (Overview 2000)
Chemo: 2nd Generation Regimens
Hormonal Therapy: 32
Chemotherapy: 26
Combined Therapy: 50

No additional therapy:



73.4 alive in 10 years.

16.1 die of cancer.

10.5 die of other causes.

With hormonal therapy: Benefit = 4.6 alive.



With chemotherapy: Benefit = 3.7 alive.



With combined therapy: Benefit = 7.3 alive.



Prognose
zonder
AST

Prognose met
adjuvant HT

Prognose met
adjuvant CT

Prognose met CT
+ HT

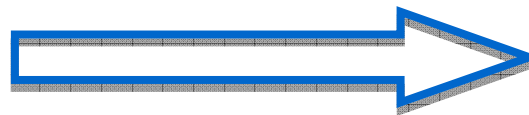
Print Results PDF

Access Help and Clinical Evidence

Images for Consultations

AVL validatie cohort

- Selectie criteria:
 - Behandeld in het NKI-AVL
 - Gediagnosticeerd tussen 1987-1998
 - Primair unilateraal mammacarcinoom
 - T1-T3, M0
 - Okselklier status bekend



5380 patiënten

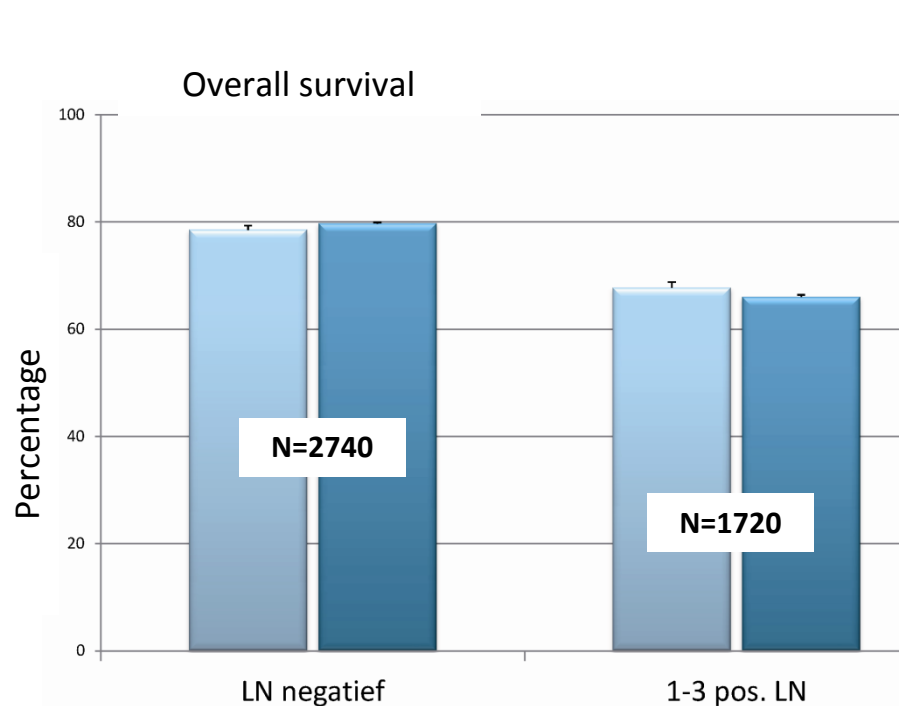
Mook et al. Lancet Oncol 2009

Analyses

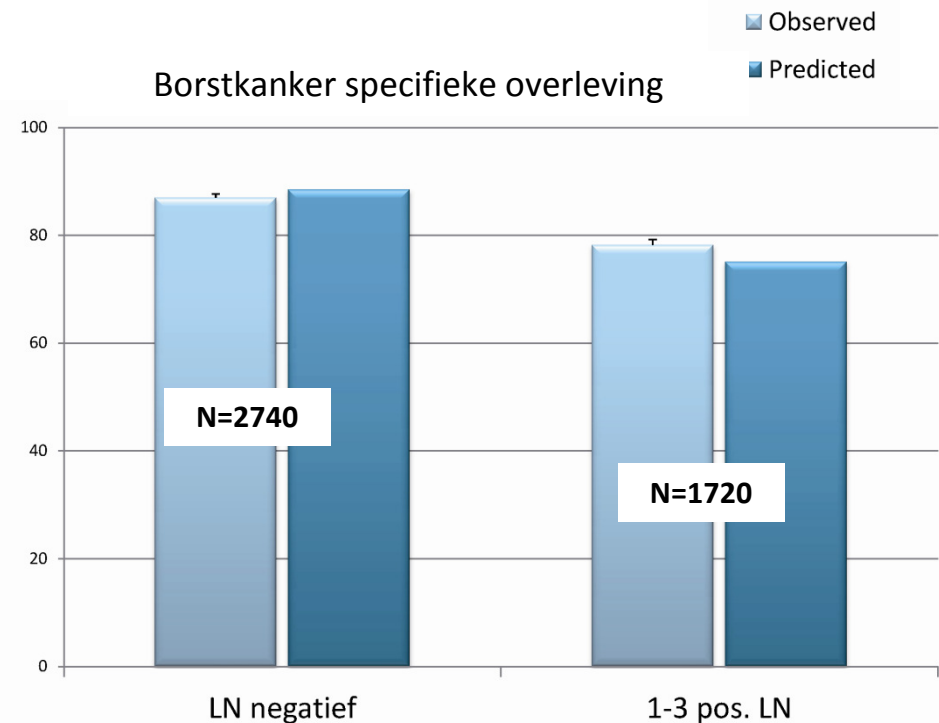
- Klinisch-pathologische kenmerken in Adjuvant! per patiënt → voorspelde **10-jaars** overall survival (OS), breast cancer-specific survival (BCSS) voor elke patiënt
- Vergelijking tussen voorspelde (Adjuvant!) en geobserveerde OS en BCSS

Mook et al. Lancet Oncol 2009

AOL voorspelling in N0 en N1



Adjuvant! voorspelt OS accuraat in LN- en LN+ patiënten

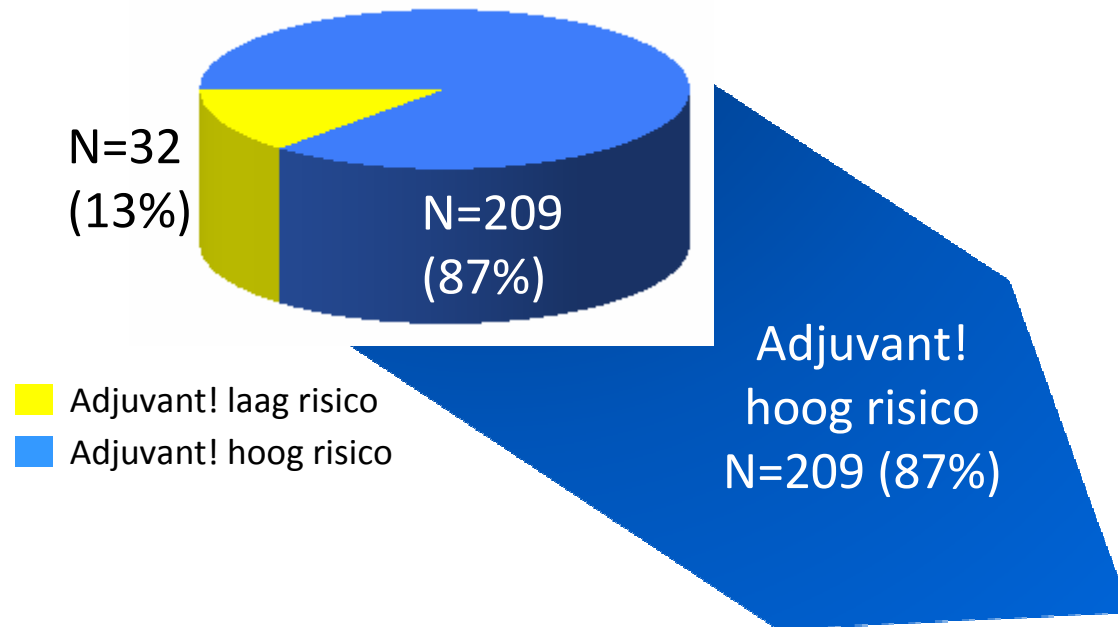


Adjuvant! geeft geringe onderschatting van BCSS in LN+ patiënten

Mook et al. Lancet Oncol 2009

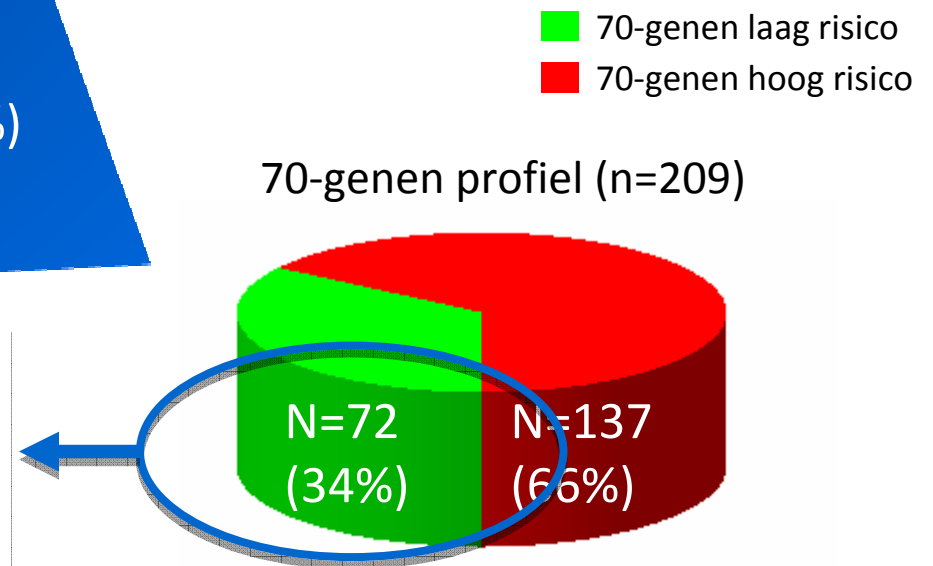
70-genen profiel *versus* Adjuvant! online

Adjuvant! Online (n=241)



**34% Adjuvant! hoog risico
patiënten zijn 70-genen laag
risico**

70-genen profiel (n=209)



Mook et al. BCRT 2008

Achtergrond

Doel

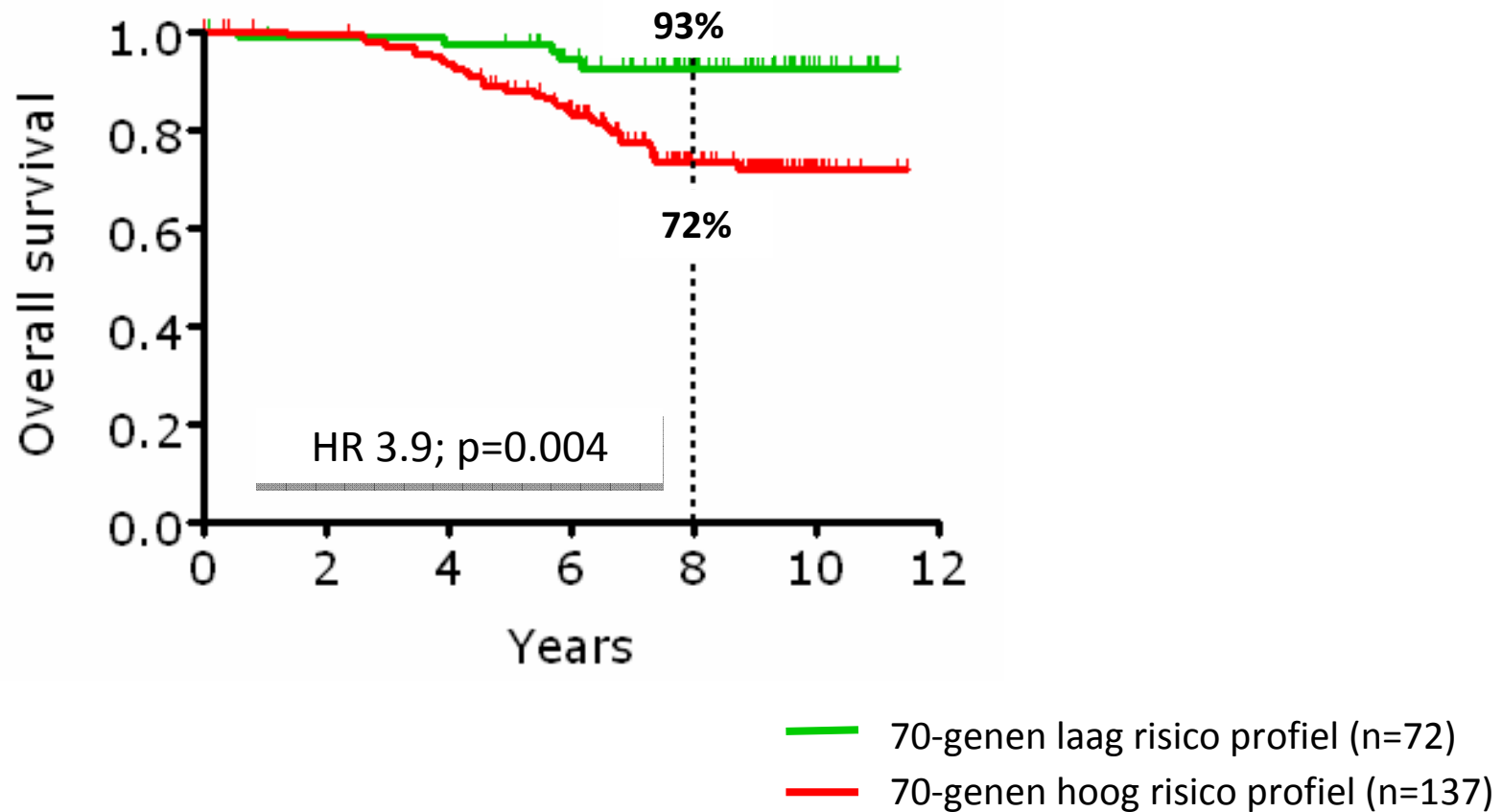
Methode

Resultaten

Conclusie

Adjuvant hoog risico/ 70-genen laag risico

Adjuvant! hoog risico patiënten (n=209)



Mook et al. BCRT 2008

Is het 70-genen profiel bruikbaar in 1-3 positieve klieren?

- **Onafhankelijke en significante prognostische marker**
- **Verbetering van de risicobepaling**
- Laag risico: laag risico genoeg?

Laag risico: risico laag genoeg?

1-3 positive nodes, all patients (n=241)	8-yr OS	No. events
Good profile (n=99)	95%	5
Poor profile (n=142)	73%	34

Chemotherapy (n=128)	8-yr OS	No. events
Good profile (n=39)	95%	2
Poor profile (n=89)	69%	24

No chemotherapy (n=101)	8-yr OS	No. events
Good profile (n=57)	94%	3
Poor profile (n=44)	77%	10

Mook et al. BCRT 2008

Is het 70-genen profiel bruikbaar in 1-3 positieve klieren?

- **Onafhankelijke en significante prognostische marker**
- **Verbetering van de risicobepaling**
- **Selecteert een laag risico groep (41%) met een goede overleving**

Mook et al. BCRT 2008

Toekomst

- Resultaten MINDACT: ~ 1300 N1 patiënten (20%)
- Toevoegen aan Adjuvant! model
 - MammaPrint
 - Andere pathologische kenmerken (HER2, angio-invasie)
 - Screendetected ja/nee



Verbetering van bepalen van de prognose voor de individuele patiënt

Met dank aan:

Marjanka Schmidt
Inge Eekhout
Laura van 't Veer
Emiel Rutgers



Giuseppe Viale
Giancarlo Pruneri



Arno Floore
Annuska Glas

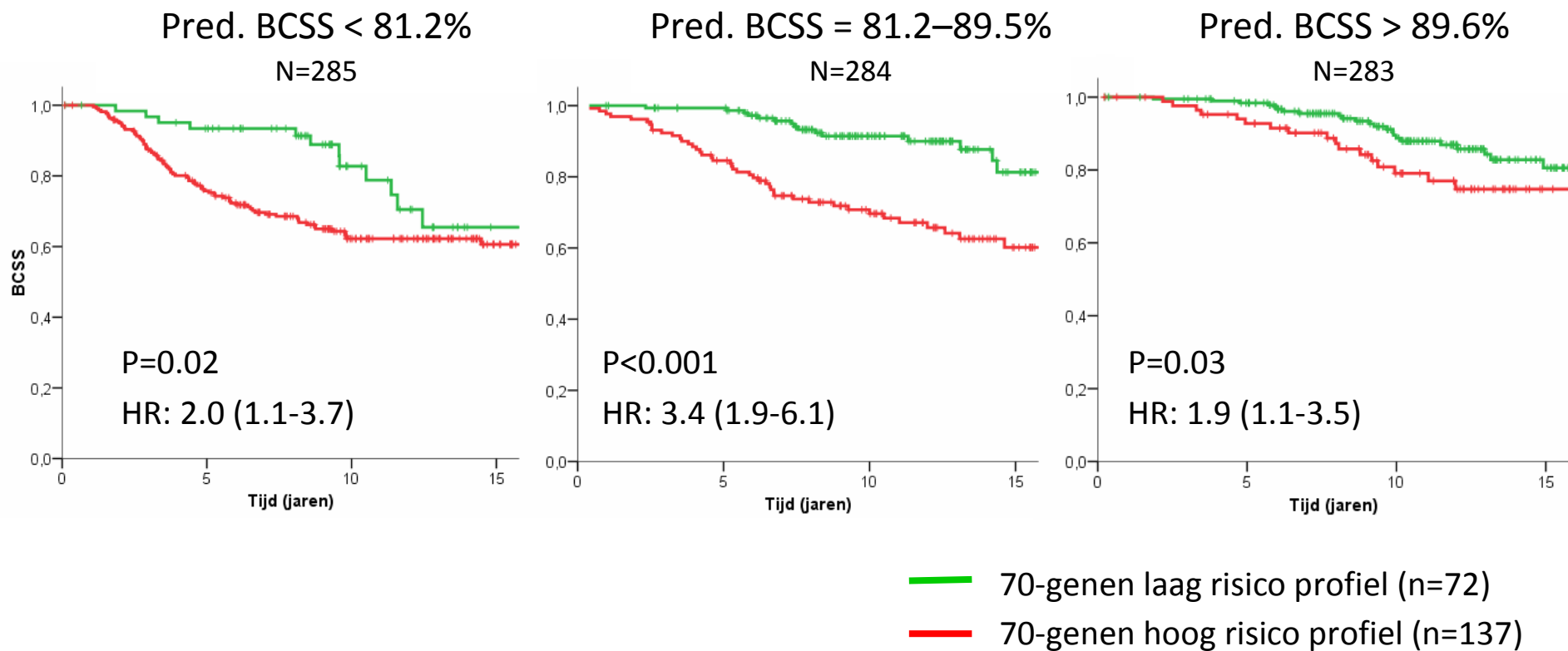


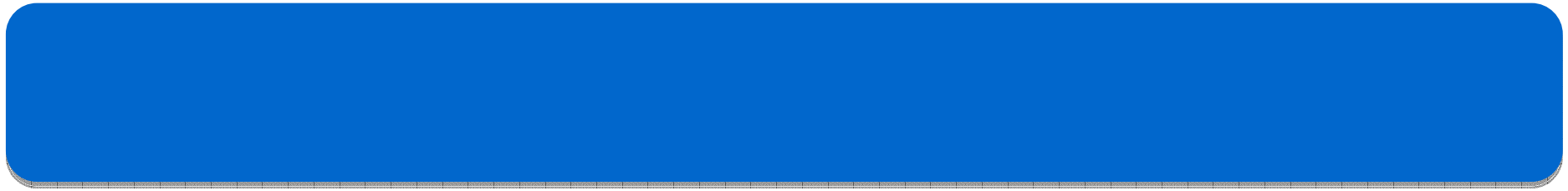
Fatima Cardoso
Martine Piccart-Gebhart



Preliminary resultaten

3 groepen o.b.v. voorspelde BCSS door Adjuvant!





Onafhankelijke prognostische marker

Multivariate model for overall survival

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

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

Mook et al. BCRT 2008

70 genen profiel *versus* Adjuvant! online

Patient Information

Age: 55
Comorbidity: Minor Problems
ER Status: Positive
Tumor Grade: Grade 2
Tumor Size: 1.1 - 2.0 cm
Positive Nodes: 1 - 3
Calculate For: Mortality
10 Year Risk: 17 Prognostic

No additional therapy:



78.1 alive in 10 years.

16.6 die of cancer.

5.3 die of other causes.

With hormonal therapy: Benefit = 4.9 alive.



With chemotherapy: Benefit = 2.4 alive.



With combined therapy: Benefit = 6.6 alive.



Cut off Adjuvant! klinisch laag risico:
10-year breast cancer specific survival of:

> 88% for ER+ tumors

> 92% for ER- tumors

Mook et al. BCRT 2008

www.adjuvantonline.com

Achtergrond

Doel

Methode

Resultaten

Conclusie