



mammaprint

decoding breast cancer.

Dr. CARLOS RENCORET DEL VALLE

Oncología Mamaria

Ginecología y Obstetricia

ONCOISA - Centro Oncológico Integral de Santiago

Clínica PLUSMEDICA

Sociedad Chilena de Mastología

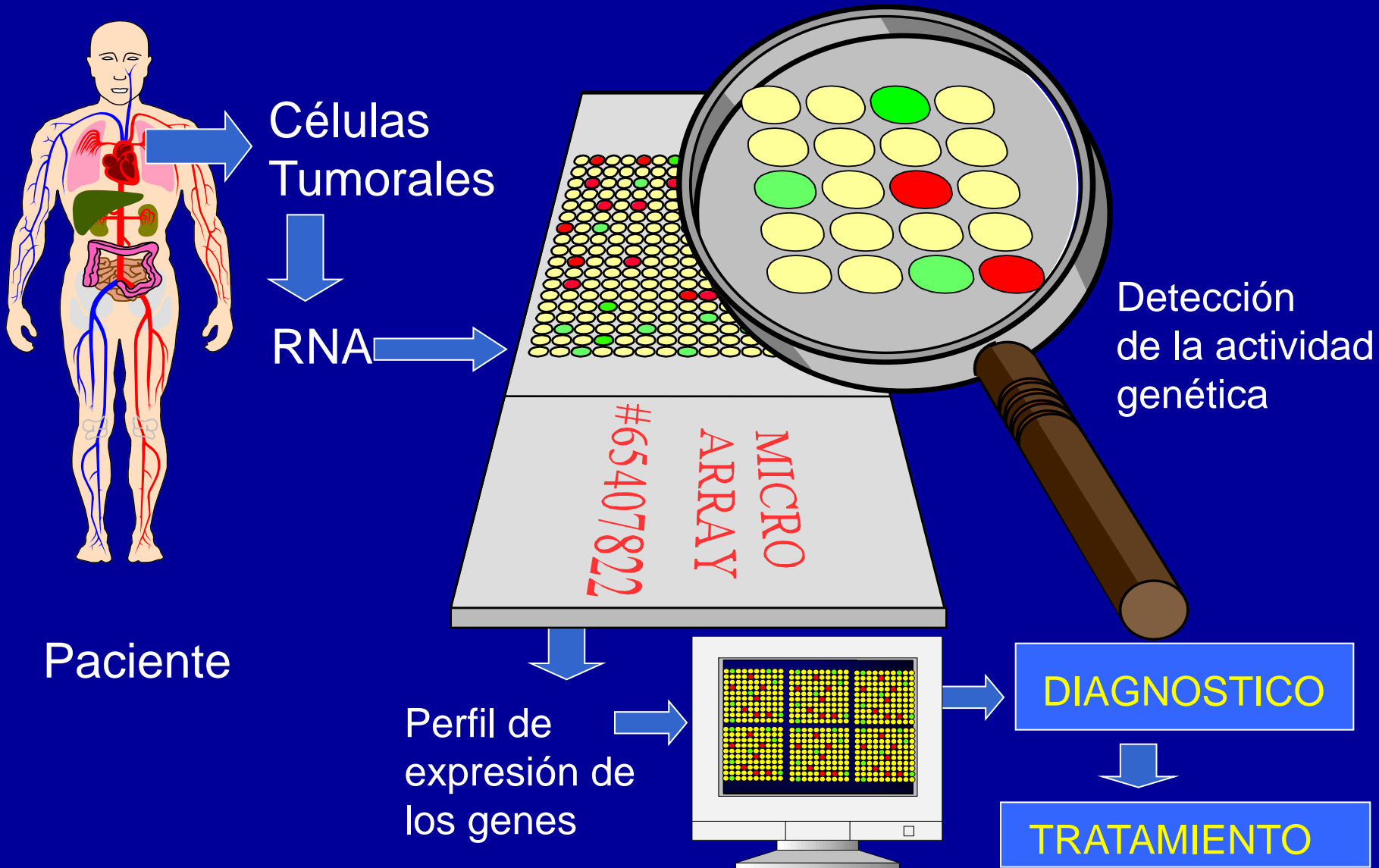
Diagnostico tradicional en Cáncer

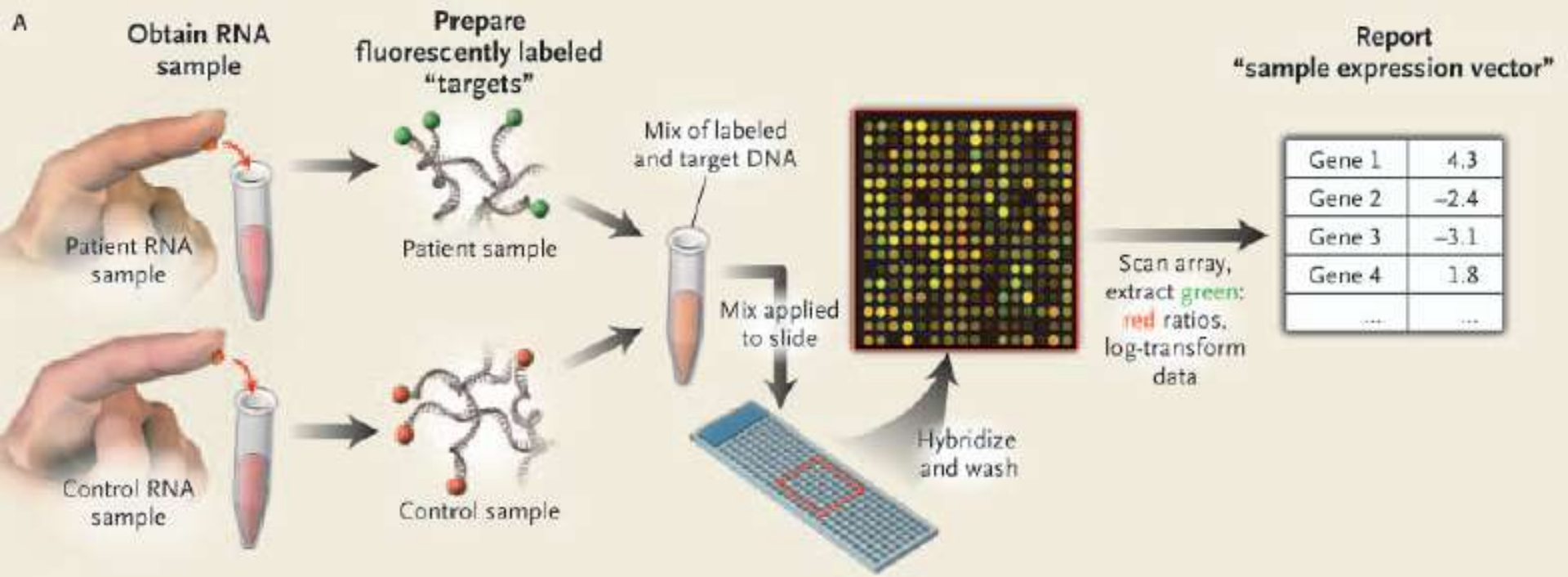
- Hasta ahora, las características clínicas y tumorales, como tamaño del tumor, compromiso linfático, examen microscópico, receptores, etc. determinan la evolución de la enfermedad y, por tanto, la elección del tratamiento.
- Problema: pacientes con el mismo diagnóstico, a menudo tienen diferente evolución de la enfermedad.

Diagnostico por microarray

- » En la actualidad, el comportamiento futuro de un tumor puede determinarse en base a la cuantificación de la actividad de miles de genes en dicho tumor.
- » La actividad de un gen puede determinarse midiendo el nivel de expresión del mRNA.
- » Con los microarrays es posible medir la actividad de miles de genes (hasta 45.000) en un solo experimento.

Futuro tratamiento del cáncer

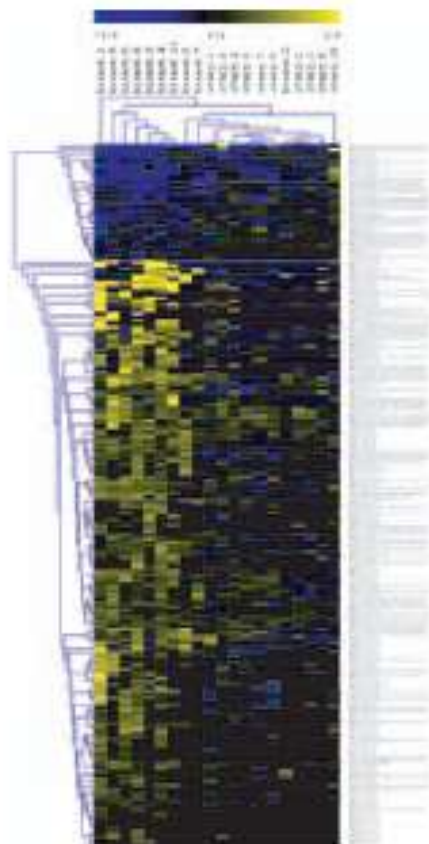




A Unordered Expression Matrix



B Ordered by Hierarchical Clustering



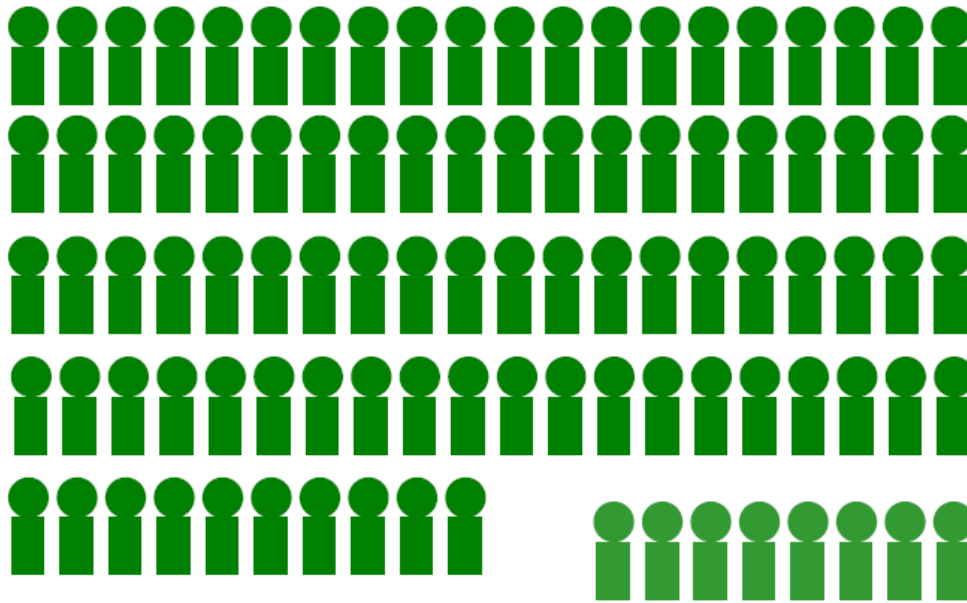
C Samples Partitioned by k-Means Clustering



The Problem For Using Chemotherapy

(Most Common Presentation Of Breast Cancer
Today: T1 N0 ER+ Grade 2)

Need To Treat 100 Women

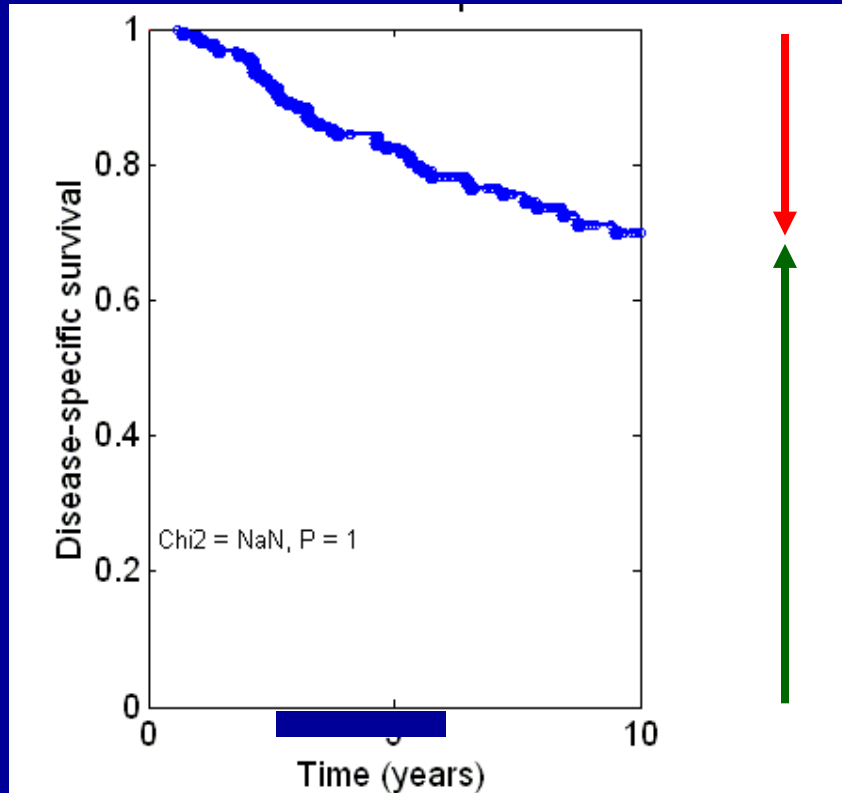


**And
Only
One
Benefits
!**



Breast Cancer – Overall 10 Year Survival Curve

Pre-menopausal patients, lymph node negative



~30% die of breast cancer

~70% survive breast cancer

MammaPrint®.

Descripción

- » Prueba del perfil de la expresión génica que predice el riesgo de metástasis en las pacientes con cáncer de mama.
- » Se basa en el análisis de la expresión de numerosos genes, cuantificada simultáneamente, lo que garantiza un mayor grado de exactitud en la determinación del riesgo de recurrencia del cáncer de mama que las pruebas actualmente disponibles.

MammaPrint®.

Criterios de selección de pacientes

- Estadio 1 de cáncer de mama invasivo con receptor de estrógeno positivo o negativo.
- Estadio 2 de cáncer de mama invasivo con receptor de estrógeno positivo o negativo sin células tumorales en los ganglios axilares.

* Tumores en el estadio 3 (de más de 5cm en su dimensión más grande) o estadio 4 (creciendo en la pared torácica o en la piel) quedan fuera del alcance del test MammaPrint®.

- Se utilizan microarrays especialmente fabricados y adaptados por Agilent. **En cada microarray se analizan tres grupos idénticos de 70 genes**
- Antes del test por microarray se realiza una evaluación de la histología del espécimen y la calidad del ARN para confirmar su idoneidad.
- Nivel de confianza del test: **Medición por triplicado de la expresión genética y medición de la muestra por duplicado**

- Nivel de consistencia del test: La muestra de cada paciente se analiza utilizando una referencia constante y estandarizada y normalizada con respecto a un conjunto constante de genes de normalización específicos de cáncer de mama.
- El tejido del tumor sin tratar se debe llevar al departamento de patología inmediatamente después de la intervención, ya que se debe tomar una biopsia representativa en la hora siguiente.
- Generalmente los resultados del análisis están disponibles en 10 días laborales después de la recepción de la muestra

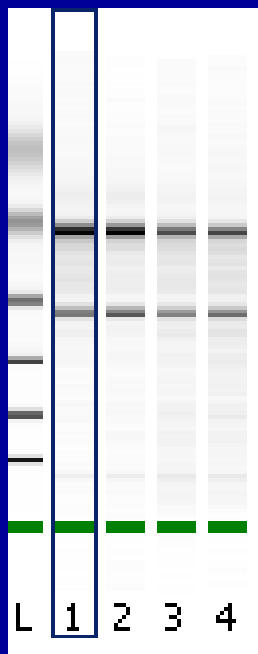
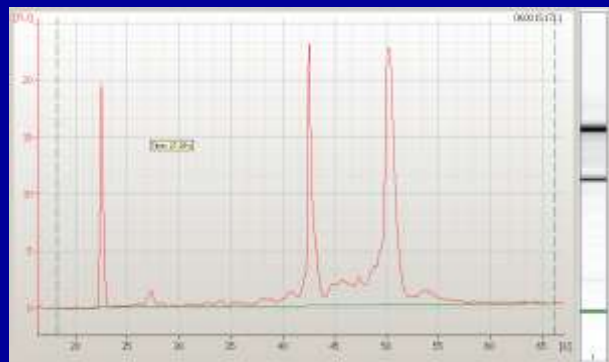
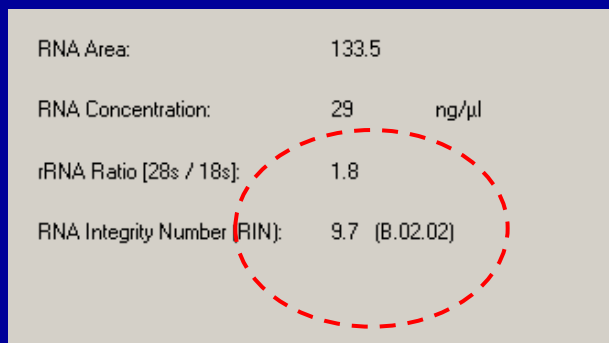
- La biopsia representativa se debería tomar con el punzón suministrado que tiene un diámetro de 3 mm.
- . El mejor lugar para realizar la biopsia es la periferia del tumor.
- * La biopsia se debe colocar directamente en la solución conservante suministrada en el tubo para la muestra
- La muestra permanecerá estable durante una semana dentro de la solución de conservación a temperatura ambiente, pero debe ser enviada a Agendia, si es posible, inmediatamente después de haber tomado la biopsia.

- Si se deseara quedarse con la muestra durante un cierto periodo de tiempo antes de enviarla a Agendia, debe entonces seguir el siguiente protocolo de almacenamiento:
- 1) **guarde la muestra durante la noche a 4°C en el fluido de conservación (se puede utilizar un frigorífico normal) a partir de ahí la muestra puede ser almacenada hasta un mes a -20°C.**
- 2) se puede enviar posteriormente a temperatura ambiente por mensajero a Agendia.

Mejor RNA, mayor fiabilidad de la información

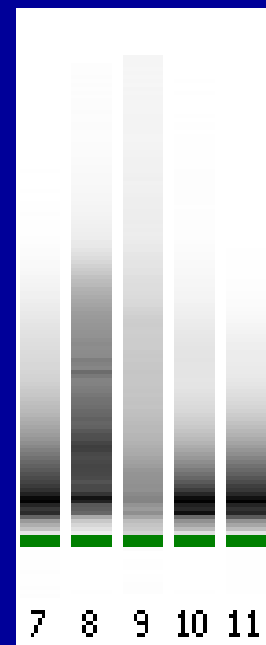
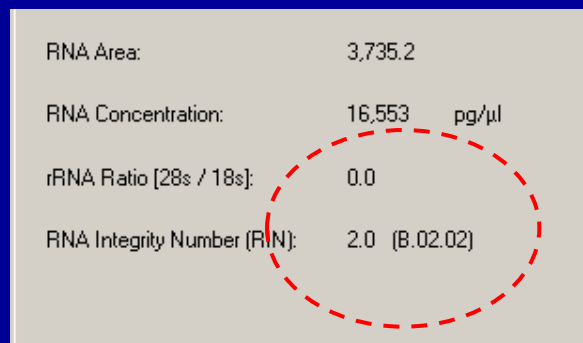
RNA de tejido fresco:

INTACTO

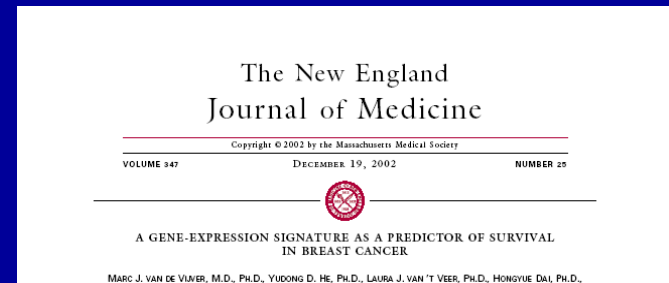
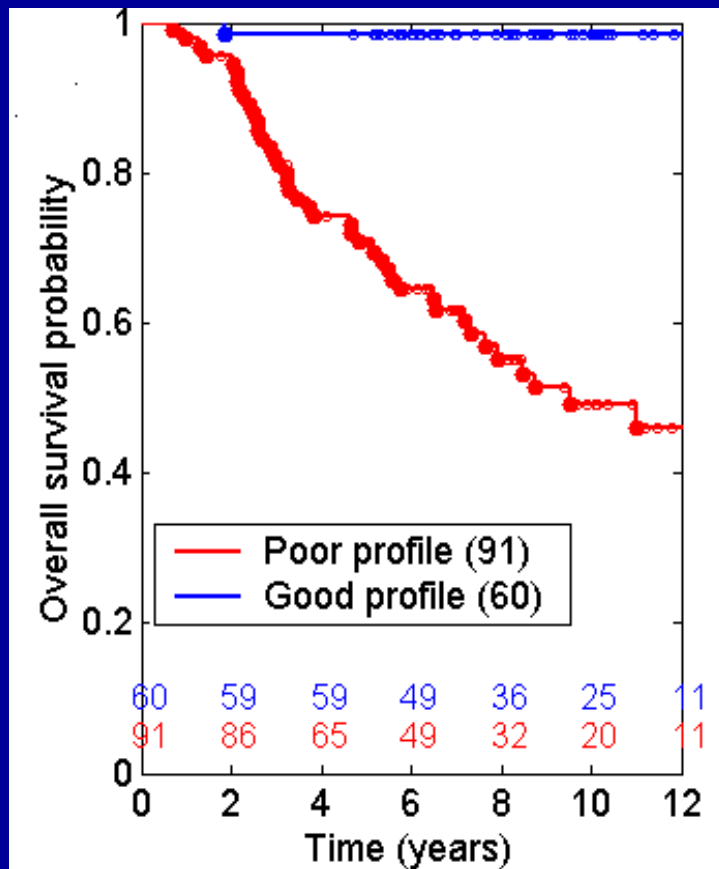


RNA de tejido de parafina:

DEGRADADO



10 Years OVERALL SURVIVAL by Profiling

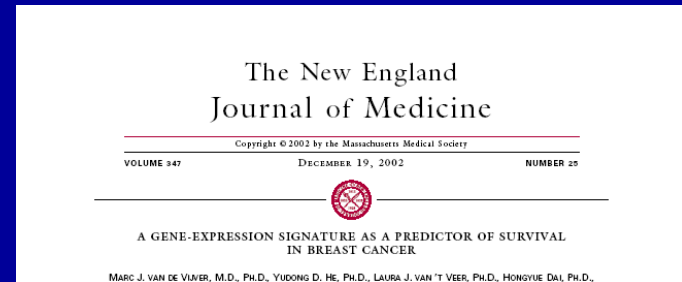
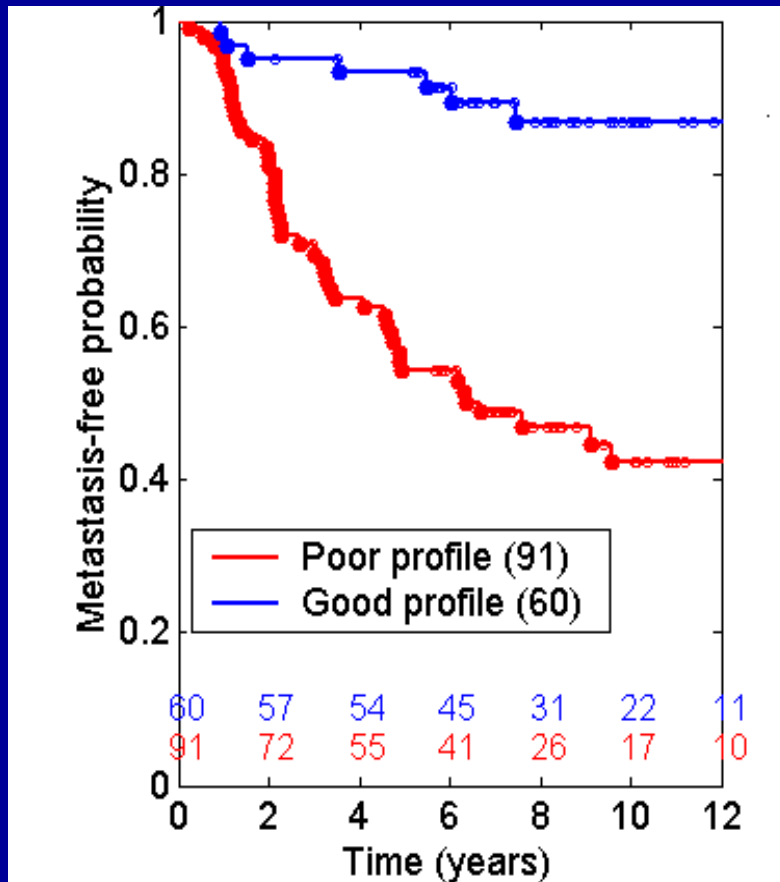


40% in good profile
~4% die of breast cancer
~96% survive breast cancer

151 Patients N0

60% in poor profile
~50% die of breast cancer
~50% survive breast cancer

10 Years METASTASIS RISK by Profiling



40% in good profile
~13% develop metastases
~87% disease-free

151 Patients N0

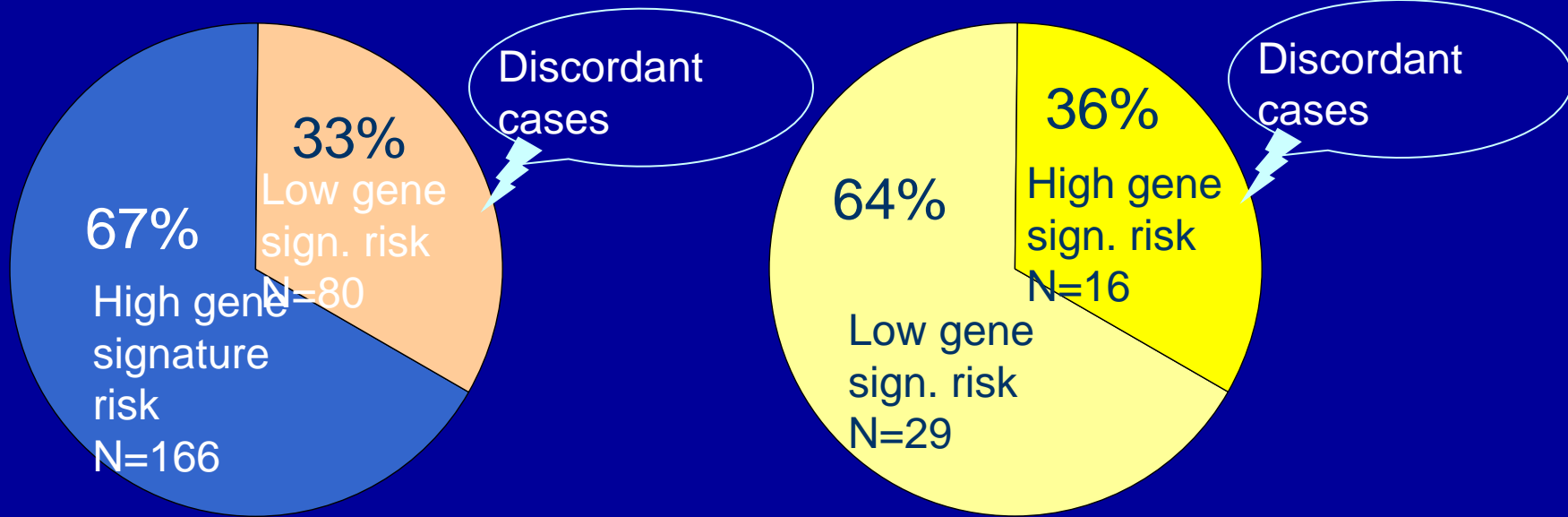
60% in poor profile
~56% develop metastases
~44% disease-free

TRANSBIG validation

Marc Buyse et al. Journal of the National Cancer Institute, Vol. 98, No. 17, Sept 6, 2006
(291 ptes)

- Pacientes incluidos:
 - ❖ Mujeres menores de 61 años al diagnóstico.
 - ❖ Diagnóstico antes de 1999
 - ❖ Cancer de mama Nudo (-) negativo, T1 – T2 (< 5 cm)
 - ❖ Sin terapia sistémica adyuvante.
 - ❖ Pacientes diagnosticados entre 1980 y 1998, con mediana de seguimiento de 13.6 años.
 - ❖ Perfil de 70 genes (Mammaprint)se comparó con Ajuvant on line, Criterio de St. Gallen e Índice pronóstico Nottingham (NPI).

Threshold for low clinical risk defined as predicted 10-year O.S. > 90%



High clinical risk N=246

Low clinical risk N=45

Discordant cases with other clinical risk classifications	
St-Gallen = 35%	St-Gallen = 43%
NPI = 36%	NPI = 54%

TRANSBIG validation

Table 2. Hazard ratios (with 95% confidence intervals) and *P* values for individual risk factors and risk classifications

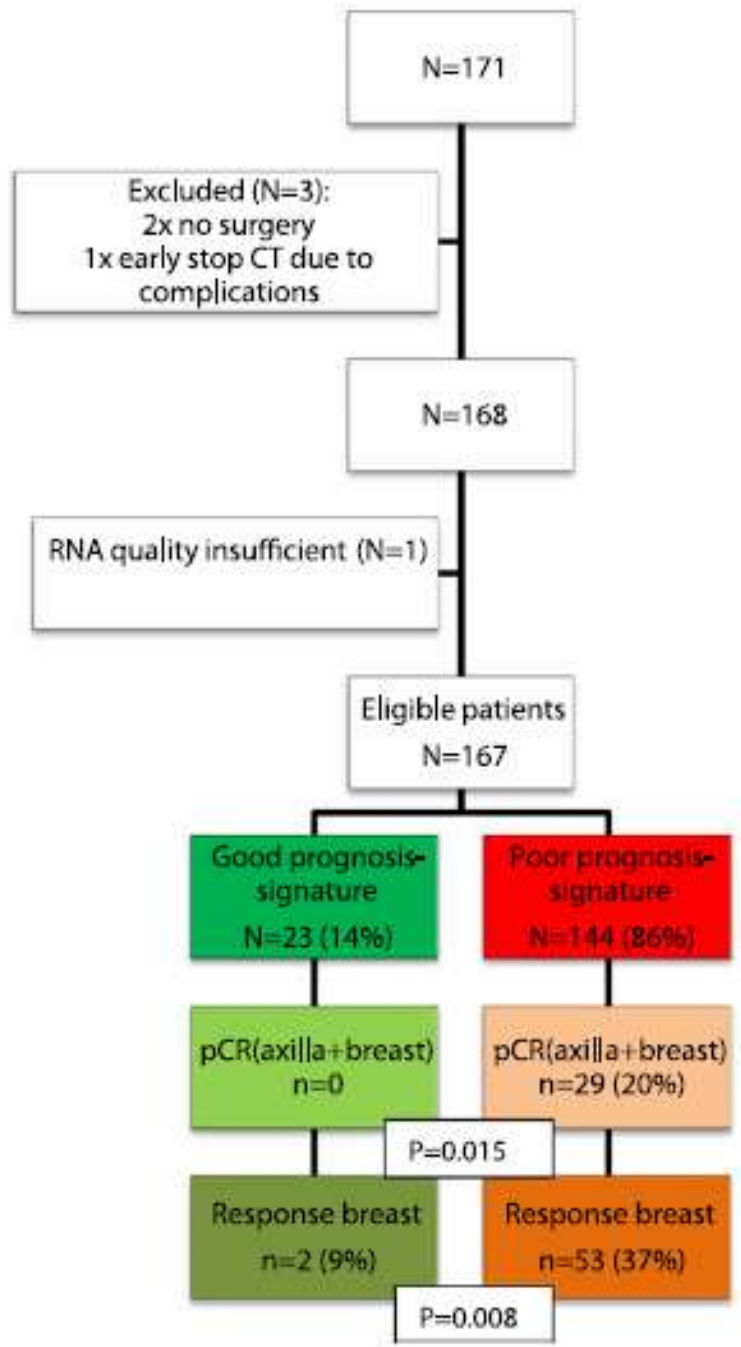
Risk factor or classification	Time to distant metastases	Overall survival*
Age (≤ 50 y versus > 50 y)	0.86 (0.54 to 1.37) <i>P</i> = .52	0.84 (0.54 to 1.32) <i>P</i> = .46
Tumor size (T2 versus T1)	1.42 (0.90 to 2.23) <i>P</i> = .14	1.36 (0.87 to 2.12) <i>P</i> = .18
Tumor grade (good versus intermediate versus poor differentiation)	0.76 (0.54 to 1.07) <i>P</i> = .12	0.82 (0.60 to 1.14) <i>P</i> = .25
Estrogen receptor status (negative versus positive)	2.18 (1.37 to 3.48) <i>P</i> = .001	2.36 (1.50 to 3.72) <i>P</i> < .001
Adjuvant! software (high risk versus low risk)	1.68 (0.92 to 3.07) <i>P</i> = .092	1.67 (0.93 to 2.98) <i>P</i> = .085
Nottingham Prognostic Index (high risk versus low risk)†	1.65 (1.02 to 2.66) <i>P</i> = .043	1.49 (0.94 to 2.36) <i>P</i> = .092
St Gallen criteria (high risk versus low risk)§	2.22 (0.70 to 7.08) <i>P</i> = .18	1.69 (0.62 to 4.66) <i>P</i> = .31
Gene signature (high risk versus low risk)	2.32 (1.35 to 4.00) <i>P</i> = .002	2.79 (1.60 to 4.87) <i>P</i> < .001

MammaPrint ha sido validado clínicamente en + de 2300 pacientes

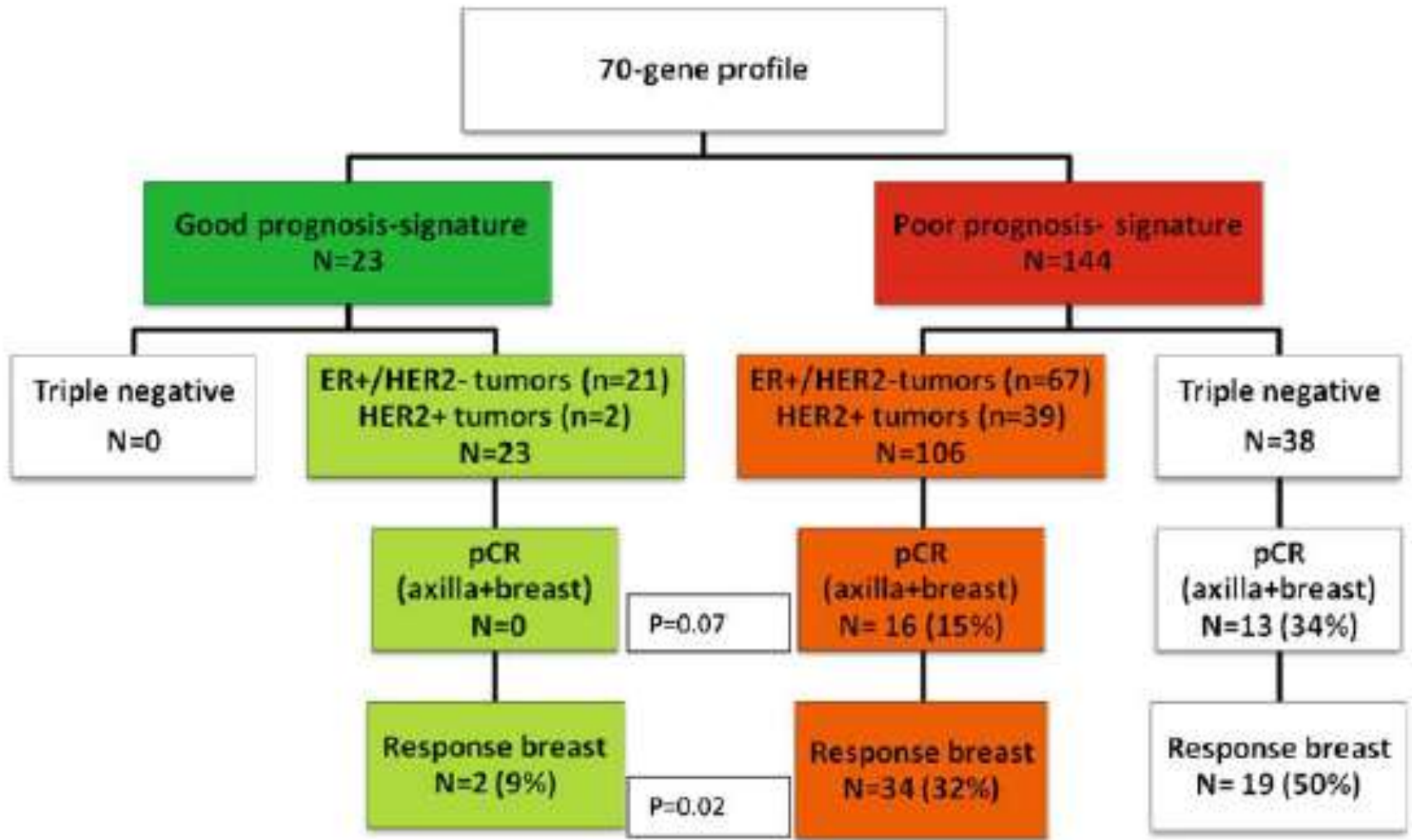
Purpose	Year	Patients (n)	Reference
Discovery	2002	78	Van't Veer et al. Nature 615
First Validation	2002	295	Van de Vijver et al. NEJM 347
Independent European Validation	2006	302	Buyse et al J NCI 17
Validation in Dutch patient cohort	2006	123	Bueno de Mesquita et al. Eur J Can 4
Prospective Implementation Study	2007	427	Bueno de Mesquita et al. Lancet Oncol. 8
Validation in US patients	2008	100	Wittner et al. Clin Cancer Res 14
Validation in core biopsies	2008	35	Mayordomo et al. ESMO Meeting
Validation in Patients with 1-3 positive LN	2008	241	Mook et al. Breast Cancer Res Treat.
Validation in postmenopausal patients	2008	148	Mook et al. (submitted) / SABCS
Validation in tamoxifen treated patients	2009	192	Kok et al. (submitted)
Validation in German patients	2009	140	Kunz et al. St. Gallen Conference
Validation in Japanese patients	2009	118	Ishitobi et al. Jap Breast Cancer Symp
Predictiveness for neoadjuvant treatment	2009	167	Straver et al. Breast Cancer Res Treat.
Validation in patients with 4-9 positive LN	2009	162	Saghastchian et al. St. Gallen Conference
Predictiveness for adjuvant treatment (Meta-analysis)	2009	1637	Knauer et al. St. Gallen Conference

Straver ME et al. Breast Cancer Res Treat. Published on line: 13 feb 2009

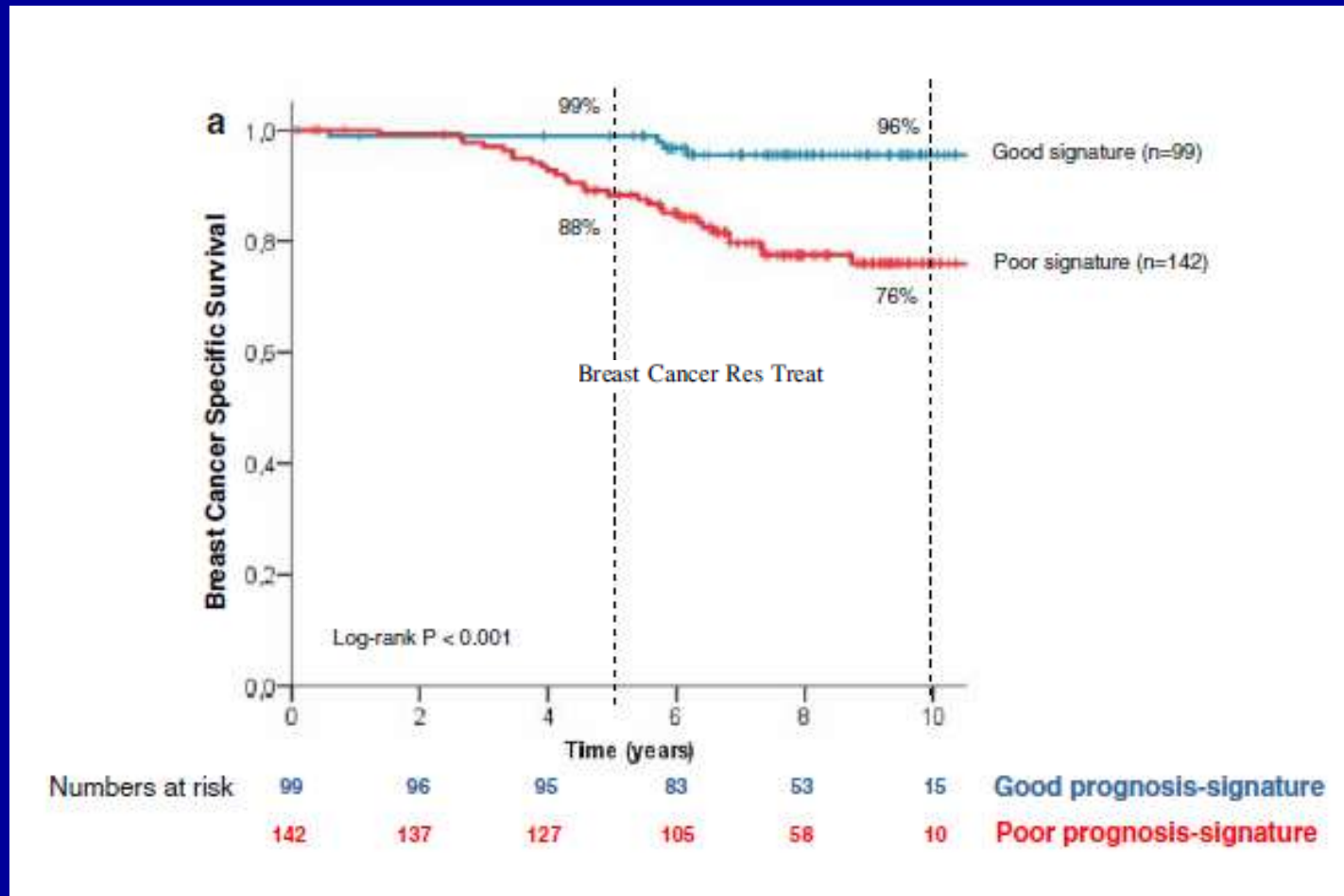
The 70-gene signature as a response predictor for **NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER**



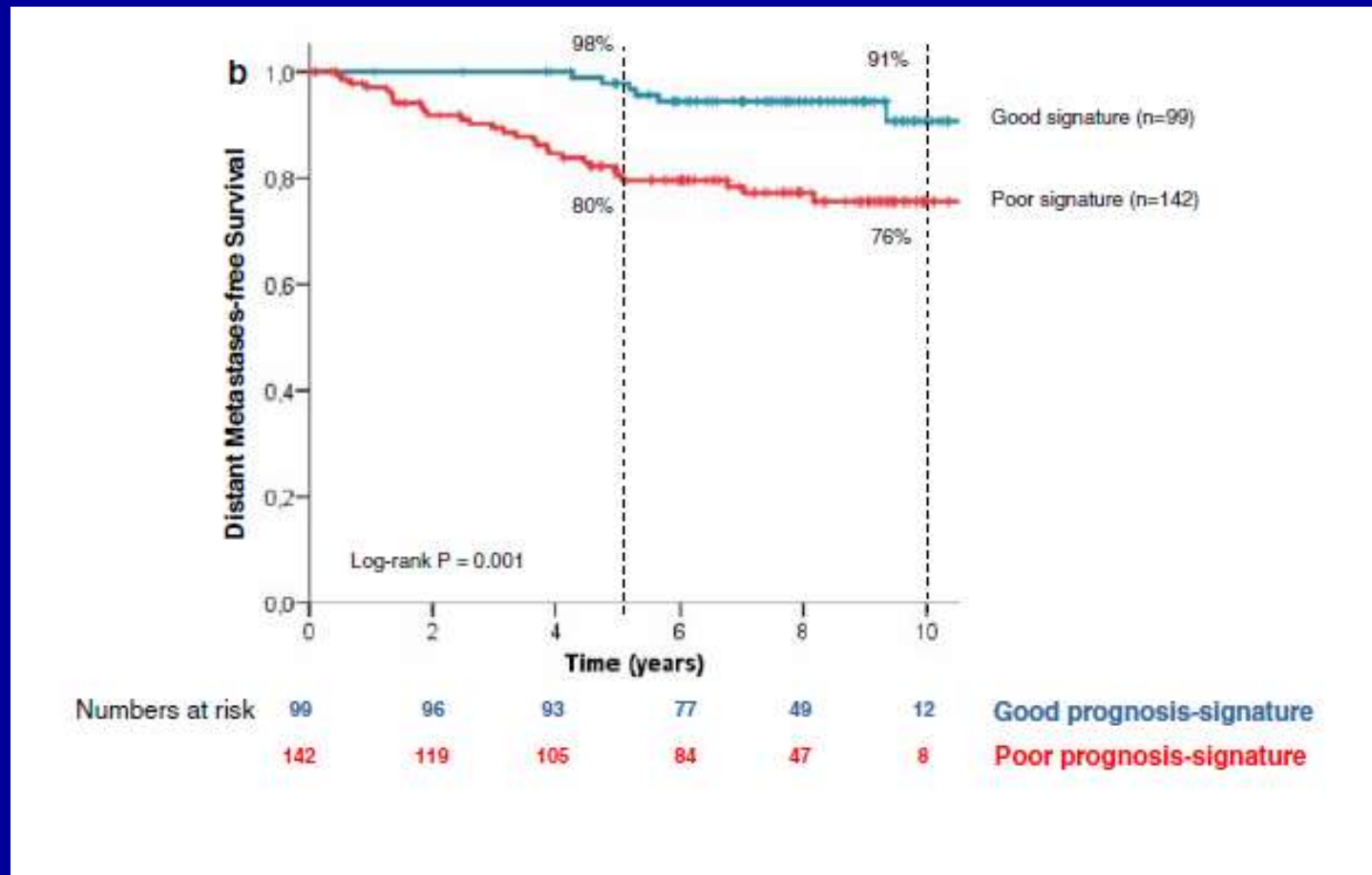
The 70-gene signature as a response predictor for **NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER**



The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with **1–3 positive lymph nodes** in an independent validation study (Sobrevida específica de cancer mama)



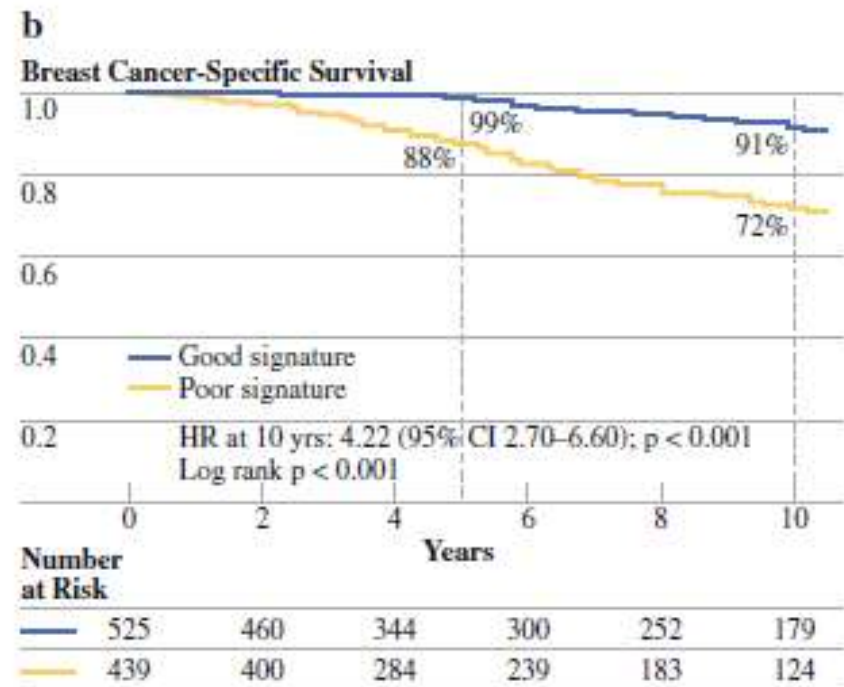
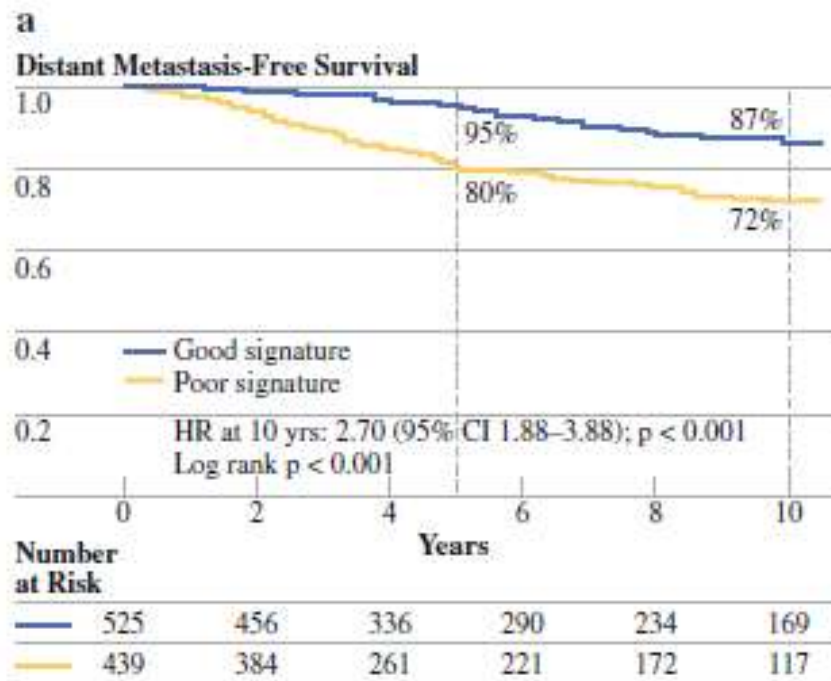
The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with **1–3 positive lymph nodes** in an independent validation study (Sobrevida libre de metastasis)



Mook S et al. (2009). Breast Cancer Res Treat 116(2):295–302

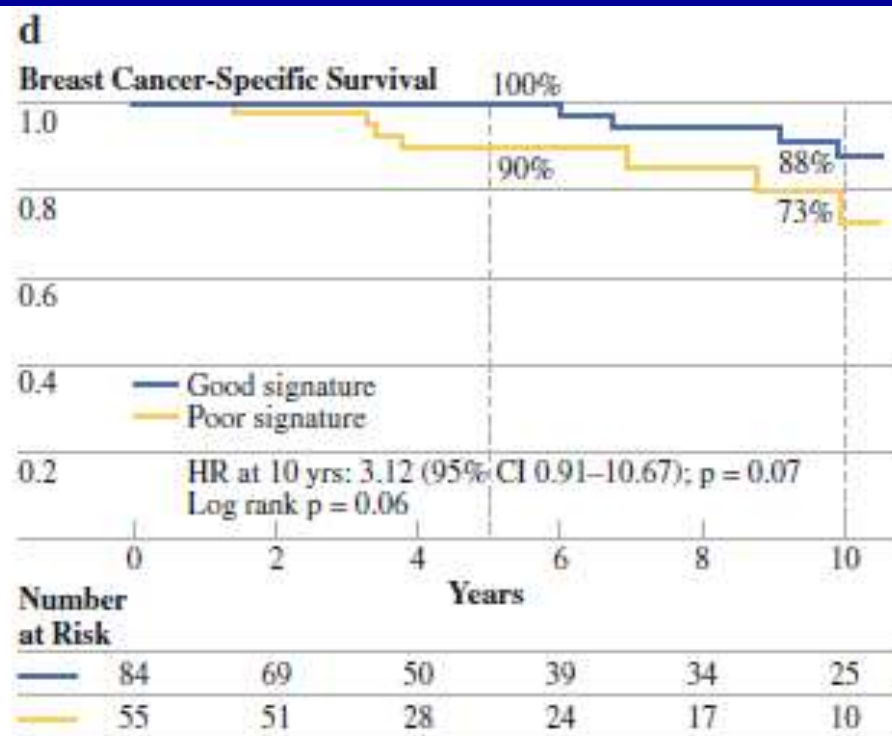
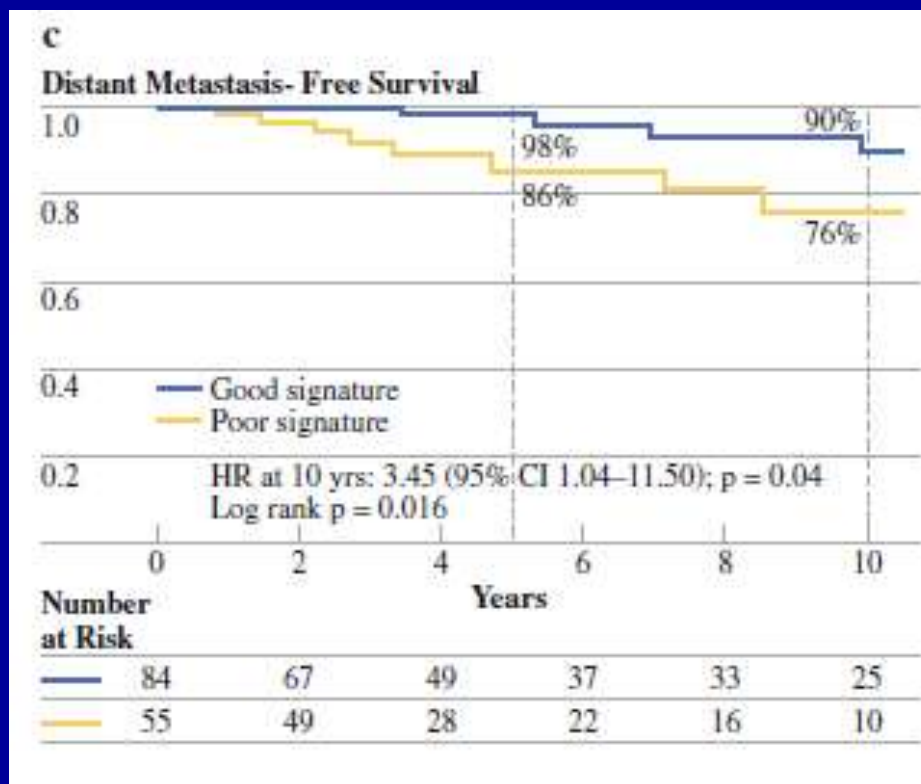
Metastatic Potential of T1 Breast Cancer can be Predicted by the 70-gene MammaPrint Signature

T1 abc (974 ptes.)



Metastatic Potential of T1 Breast Cancer can be Predicted by the 70-gene MammaPrint Signature

T1 ab
(139 ptes)



Metastatic Potential of T1 Breast Cancer can be Predicted by the 70-gene MammaPrint Signature

T1c
(825 ptes.)

