



AGENDIA
PRECISION ANSWERS

MammaPrint + BluePrint 検査報告書ガイド

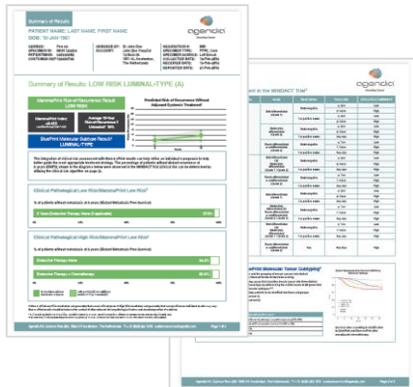


はじめに

「マンマプリント + ブループリント 検査報告書ガイド」では、英文の検査報告書に掲載されている情報について解説します。

検査報告書は、以下の構成となっています。

① Summary of Results
(検査結果のまとめ)



② MammaPrint FFPE Result
(マンマプリント検査の結果)



③ Blueprint Result
(ブループリント検査の結果)



①「Summary of Results」では、②「MammaPrint FFPE Result」と③「Blueprint Result」の両方の結果をまとめて示します。また、それらの結果がどのような臨床試験に基づいたものであるか、治療計画に役立てられるエビデンスについて紹介しています。

目次

- ❖ ① 「Summary of Results」の構成 ---P2
- ❖ ① 「Summary of Results」1枚目の内容について
 - ◆ マンマプリント「ローリスク」、ブループリント「ルミナル型」の場合 ---P3～4
 - ◆ マンマプリント「ハイリスク」、ブループリント「ルミナル型」の場合 ---P5～6
- ❖ ① 「Summary of Results」2枚目の内容について ---P7～8
- ❖ ① 「Summary of Results」3枚目の内容について
 - ◆ マンマプリントで「Late Recurrence (20yr) Low Risk」の結果のときに追加されます ---P9～10
- ❖ ② 「MammaPrint FFPE Report」の内容について ---P11～12
- ❖ ③ 「Blueprint Result」の内容について ---P13～14

① 「Summary of Results」の構成

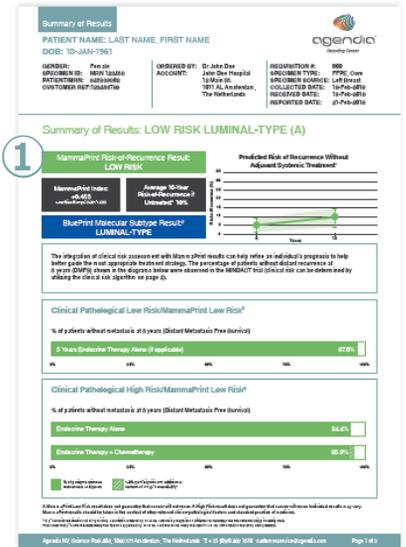
マンマプリントの結果により2ページまたは3ページの構成となっています。お申し込み頂いた検査の結果とその根拠となる臨床試験の内容などを紹介しています。

1ページ目：

患者さんのマンマプリントとブループリントの結果と、それらのエビデンスとなる前向き試験のデータ

① 「MammaPrint FFPE Report」および「Blueprint Report」に記載された検査結果

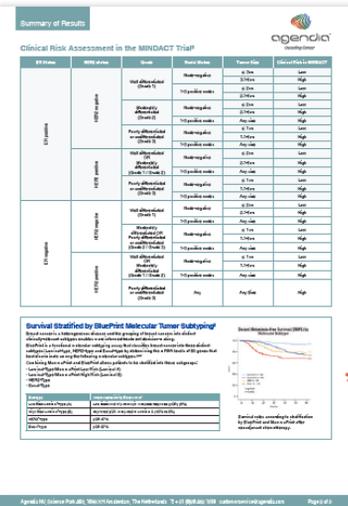
- マンマプリントによる再発リスク：ローリスク、またはハイリスク
- マンマプリントインデックス (MPI)：-1.000～+1.000の範囲
- ブループリント分子サブタイプ
- 薬物療法を行わなかった場合の推定再発率 (TRANSBIG試験データ)¹
- 薬物療法を受けた場合の有用性評価について (MINDACT試験データ)³



2ページ目：

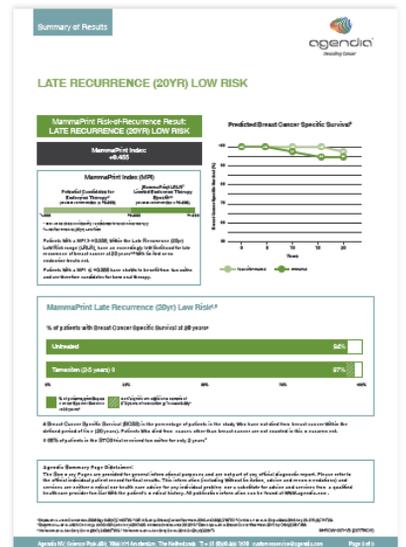
臨床的リスク評価チェック表とブループリント分子サブタイプング*

- MINDACT試験³で患者の評価に用いられた臨床的リスク評価のアルゴリズム (Adjuvant!Online修正版より)
- ※ 1ページ目の、薬物療法・化学療法のベネフィット評価で用いる臨床リスクの評価に使用
- ブループリントによる機能的分子サブタイプングの情報と術前化学療法のpCR率と予後^{2,4,5}
- 治療計画について患者さんへの説明をサポート



3ページ目： 晩期再発 (術後20年経過後) の予後予測結果 「Late Recurrence (20yr) Low Risk (LRLR) Result」

- マンマプリントインデックス (MPI) > +0.355 の場合には、ローリスクの中でも、20年後の晩期再発リスクが極めて低い「晩期 (20年後) 再発ローリスク Late Recurrence (20yr) Low Risk (LRLR)」になります
- このサブグループの患者は、ホルモン療法を投与しない、あるいはホルモン療法の投与期間を短縮した場合でも極めて高い20年生存率を示します
- MPI > +0.355 の場合にのみ、このページが「Summary of Results」に加えられます
- STO-3試験のデータに基づきます
- 20年予後データは、ホルモン療法投与なし、あるいは投与期間を短縮した患者の成績です



① 「Summary of Results」の内容について- 1枚目 マンマプリント「ローリスク」、ブループリント「ルミナル型」の場合 (MammaPrint Low Risk with Blueprint Luminal-Type A)

① 患者名・医療機関・検体情報

国内の検査報告書には記載しておりません

② 検査結果のまとめ

マンマプリントとブループリントを合わせた結果が記載されています。

検査結果: **LOW RISK LUMINAL-TYPE (A)**
(ルミナルA型)

③ 検査結果の詳細

- マンマプリントの結果 (ローリスク)
- 患者のマンマプリントインデックス
- 薬物療法をしなかった場合の10年後再発リスク¹
- ブループリントの結果 (検査を受けた場合のみ)

マンマプリント再発リスク分析結果：
ローリスク

マンマプリントインデックス
+0.455
ハイリスクの範囲：-1.00~0.00

薬物療法実施しない場合の
平均10年再発リスク¹：
10%

ブループリント分子サブタイプ結果²：
ルミナル型

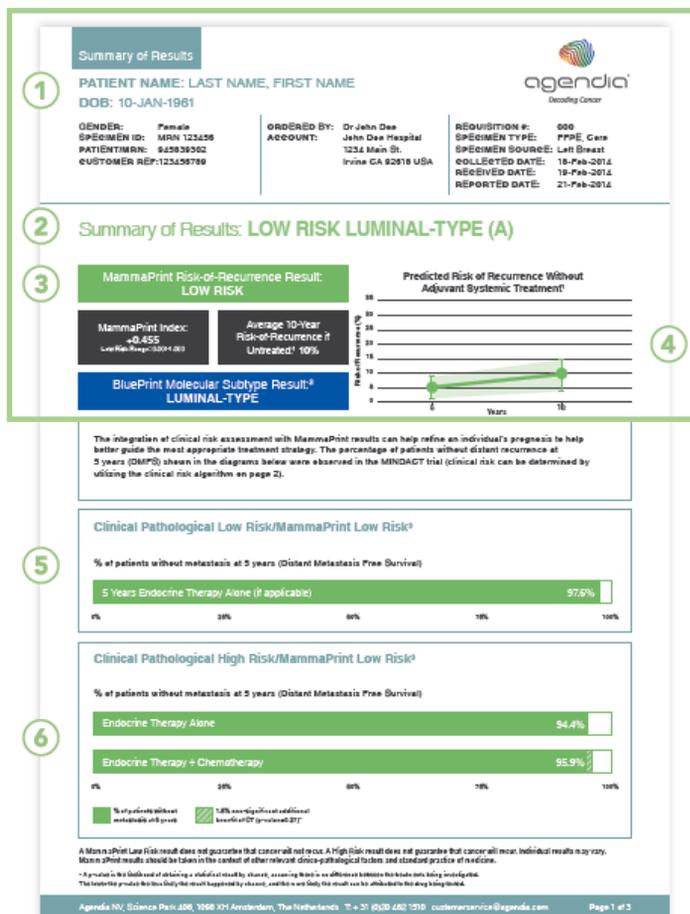
④ 薬物療法を実施しなかった場合の推定再発率

ローリスク 患者が術後に薬物療法（ホルモン療法や抗がん剤療法等）を実施しなかった場合の5年後および10年後の再発リスクのグラフ*

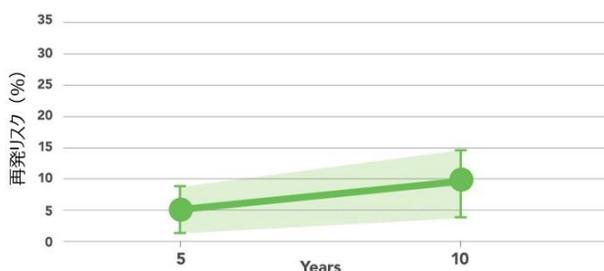
- 5年再発リスク: 5% (95% CI: 1% - 9%)
- 10年再発リスク: 10% (95% CI: 4% - 15%)

信頼区間(95% CI)は302症例の無治療患者によるTRANSBIG試験の結果に基づきます¹

* 注意：被検者個人の再発リスクではありません



術後薬物療法を実施しなかった場合の推定再発率



① 「Summary of Results」の内容について- 1枚目の続き マンマプリント「ローリスク」、ブループリント「ルミナル型」の場合 (MammaPrint Low Risk with Blueprint Luminal-Type A)

和訳 (⑤と⑥の図に関する説明が記載されています)

再発に関する「臨床的リスク評価」と「マンマプリント」の結果を組み合わせることで、個人の予後をよりよく改善する最適な治療戦略を導くことが可能になります。

下図 (⑤と⑥) に示す5年後に遠隔転移のない患者の割合 (DMFS) は、約7600例の乳がん患者を対象に行われたMINDACT試験で報告されたものです。

(臨床的再発リスクの評価は、2枚目の臨床的リスクチェック表で確認することができます。)

⑤ 臨床的ローリスク患者での平均再発率

臨床的ローリスクでマンマプリントローリスクの場合の平均的な再発リスクが示されています

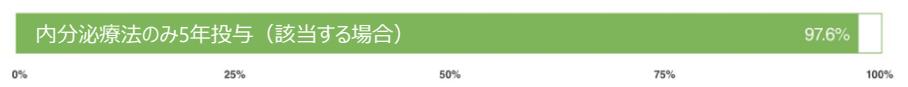
MINDACT試験結果より

- 5年間で内分泌療法のみを実施した場合、5年無遠隔転移生存率 (DMFS) は97.6%でした

※ 臨床的ローリスクでマンマプリントローリスクの症例は、再発リスクが低く化学療法のベネフィットがないことがこれまでの研究でもわかっていたため、原則化学療法は投与されずに臨床試験が実施されました。

臨床病理学的ローリスク / マンマプリントローリスク²

5年経過後に転移のない患者の割合 (無遠隔再発率)



⑥ 臨床的ハイリスク患者での平均再発率

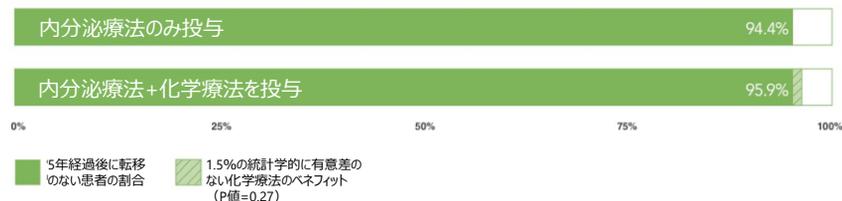
臨床的ハイリスクでマンマプリントローリスクの場合の平均的な再発リスクが示されています

MINDACT試験のデータより、この分類の患者では、

- 内分泌療法のみで 94.4% の5年無遠隔転移生存率 (DMFS) が得られました
- 内分泌療法に化学療法を併用した患者群では95.9%の5年DMFSで、5年間のフォローアップ期間では化学療法併用の統計学的に有意なベネフィットはみられませんでした

臨床病理学的ハイリスク / マンマプリントローリスク²

5年経過後に転移のない患者の割合 (無遠隔転移生存率)



⑤と⑥のデータは、6,693症例を含むMINDACT前向き臨床試験³の結果に基づきます

Summary of Results

PATIENT NAME: LAST NAME, FIRST NAME
DOB: 10-JAN-1961

GENDER: Female
SPECIMEN ID: MRN 123456
PATIENT MRN: 825826362
CUSTOMER REF: 123456789

ORDERED BY: Dr John Doe
ACCOUNT: John Doe Hospital
1234 Main St.
Irvine CA 92618 USA

REQUISITION #: 000
SPECIMEN TYPE: FFPE, Core
SPECIMEN SOURCE: Left Breast
COLLECTED DATE: 18-Feb-2014
RECEIVED DATE: 19-Feb-2014
REPORTED DATE: 21-Feb-2014

Summary of Results: LOW RISK LUMINAL-TYPE (A)

MammaPrint Risk-of-Recurrence Result: **LOW RISK**

MammaPrint Index: +0.455
Low Risk (p < 0.0001)

Average 15-Year Risk-of-Recurrence if Untreated: 10%

Blueprint Molecular Subtype Result: **LUMINAL-TYPE**

Predicted Risk of Recurrence Without Adjuvant Systemic Treatment

The integration of clinical risk assessment with MammaPrint results can help refine an individual's prognosis to help better guide the most appropriate treatment strategy. The percentage of patients without distant recurrence at 5 years (DMFS) shown in the diagrams below were observed in the MINDACT trial (clinical risk can be determined by utilizing the clinical risk algorithm on page 2).

Clinical Pathological Low Risk/MammaPrint Low Risk³

% of patients without metastasis at 5 years (Distant Metastasis Free Survival)

5 Year Endocrine Therapy Alone (if applicable): 97.6%

Clinical Pathological High Risk/MammaPrint Low Risk³

% of patients without metastasis at 5 years (Distant Metastasis Free Survival)

Endocrine Therapy Alone: 94.4%

Endocrine Therapy + Chemotherapy: 95.9%

A MammaPrint Low Risk result does not guarantee that cancer will not recur. A High Risk result does not guarantee that cancer will recur. Individual results may vary. Many other results should be taken in the context of other relevant clinicopathological factors and standard practice of medicine.
*A result is the likelihood of achieving a clinical result by chance, assuming there is no difference between the two arms being investigated.
The test is not intended to be used for the purpose of clinical trial stratification or for the purpose of drug development.

Agenda NV, Science Park 406, 3508 XH Amstelveen, The Netherlands T +31 (0)20 452 1010 customer.service@agenda.com Page 1 of 3

① 「Summary of Results」の内容について- 1枚目 マンマプリント「ハイリスク」、ブループリント「ルミナル型」の場合 (MammaPrint High Risk with Blueprint Luminal-Type B)

① 患者名・医療機関・検体情報

国内の検査報告書には記載しておりません

② 検査結果のまとめ

マンマプリントとブループリントを合わせた結果が記載されています

検査結果: **HIGH RISK LUMINAL-TYPE (B)**
(ルミナルB型)

③ 検査結果の詳細

- マンマプリントの結果 (ハイリスク)
- 患者のマンマプリントインデックス
- 薬物療法をしなかった場合の10年後再発リスク¹
- ブループリントの結果 (検査を受けた場合のみ)

マンマプリント再発リスク分析結果：
ハイリスク

マンマプリントインデックス
-0.355
ハイリスクの範囲: -1.00~0.00

薬物療法実施しない場合の
平均10年再発リスク¹:
29%

ブループリント分子サブタイプ結果²:
ルミナル型

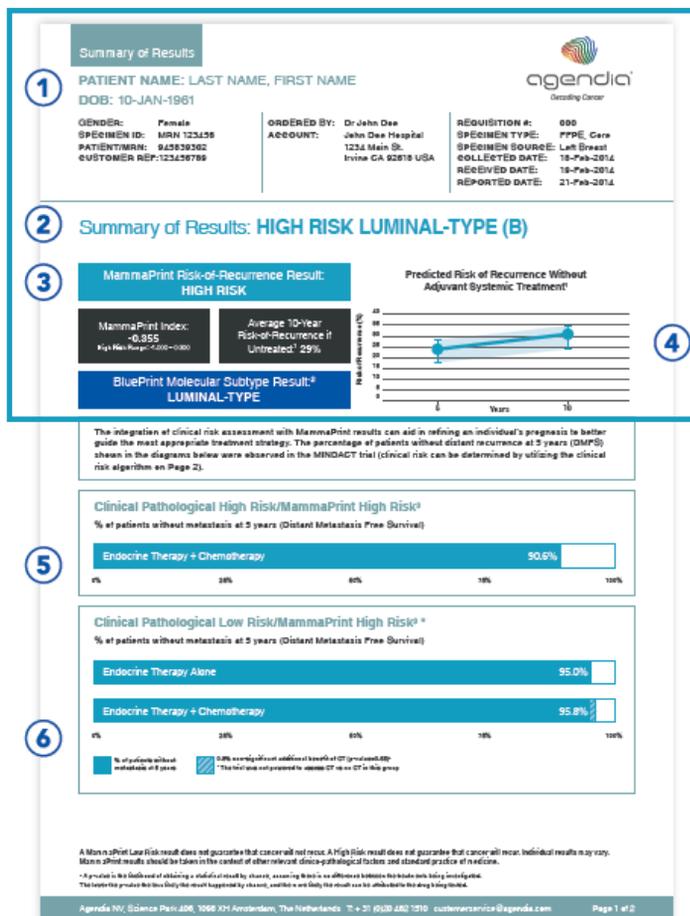
④ 薬物療法を実施しなかった場合の推定再発率

ハイリスク 患者が術後に薬物療法 (ホルモン療法や抗がん剤療法等) を実施しなかった場合の5年後および10年後の再発リスクのグラフ*

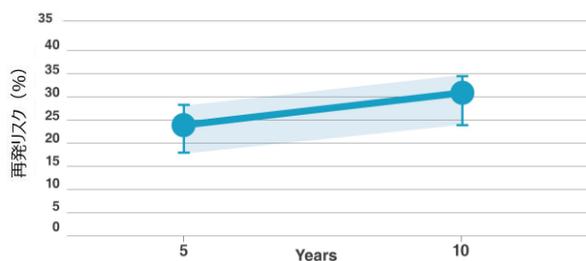
- 5年再発リスク: 22% (95% CI: 16% - 28%)
- 10年再発リスク: 29% (95% CI: 22% - 35%)

信頼区間 (95% CI) は302症例の無治療患者によるTRANSBIG試験の結果に基づきます¹

* 注意: 被検者個人の再発リスクではありません



術後薬物療法を実施しなかった場合の推定再発率*



① 「Summary of Results」の内容について- 1枚目の続き マンマプリント「ハイリスク」、ブループリント「ルミナル型」の場合 (MammaPrint High Risk with Blueprint Luminal-Type B)

和訳 (⑤と⑥の図に関する説明が記載されています)

再発に関する「臨床的リスク評価」と「マンマプリント」の結果を合わせることで、個人の予後をよりよく改善する最適な治療戦略を導くことが可能になります。

下図 (⑤と⑥) に示す5年後に遠隔転移のない患者の割合 (DMFS) は、約7600例の乳がん患者を対象に行われたMINDACT試験で報告されたものです。

(臨床的再発リスクの評価は、2枚目の臨床的リスクチェック表で確認することができます。)

⑤ 臨床的ハイリスク患者での平均再発率

臨床的ハイリスクでマンマプリントハイリスクの場合の平均的な再発リスクが示されています

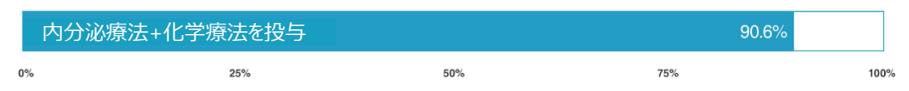
MINDACT試験結果より

- 5年間内分泌療法と化学療法を実施した場合
5年無遠隔転移生存率 (DMFS) 90.6%でした

※ 臨床的ハイリスクでマンマプリントハイリスクの症例は、再発リスクが高く化学療法のベネフィットがあることがこれまでの研究でもわかっていたため、原則化学療法が投与されて臨床試験が実施されました

臨床病理学的ハイリスク / マンマプリントハイリスク²

5年経過後に転移のない患者の割合 (無遠隔転移生存率)



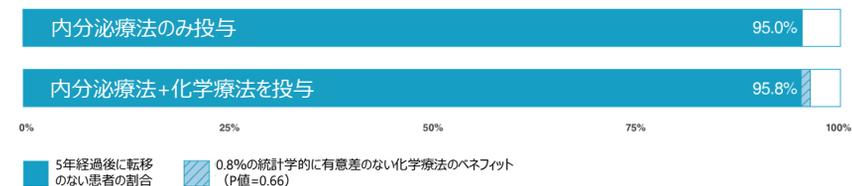
⑥ 臨床的ローリスク患者での平均再発率

臨床的ローリスクでマンマプリントハイリスクの場合、治療法別の平均的な再発リスクが示されています
MINDACT試験のデータより、この分類の患者では、

- 内分泌療法のみで 95.0% の DMFS が得られました
- 内分泌療法に化学療法を併用した患者群では95.8% DMFS で、5年間のフォローアップ期間では化学療法併用の統計学的に有意なベネフィットはみられませんでした

臨床病理学的ローリスク / マンマプリントハイリスク²

5年経過後に転移のない患者の割合 (無遠隔再発率)



⑤ と ⑥ のデータは、6,693症例を含むMINDACT前向き臨床試験³の結果に基づきます。

1 Summary of Results

PATIENT NAME: LAST NAME, FIRST NAME
DOB: 10-JAN-1961

GENDER: Female
SPECIMEN ID: MSN 123456
PATIENTURN: 94292922
CUSTOMER REF: 123456789

ORDERED BY: Dr. John Doe
ACCOUNT: John Doe Hospital
1234 Main St.
Irvine CA 92618 USA

REQUESTION #: 000
SPECIMEN TYPE: FFPE, Core
SPECIMEN SOURCE: Left Breast
COLLECTED DATE: 18-Feb-2014
RECEIVED DATE: 18-Feb-2014
REPORTED DATE: 21-Feb-2014

2 Summary of Results: HIGH RISK LUMINAL-TYPE (B)

3 MammaPrint Risk-of-Recurrence Result: HIGH RISK

MammaPrint Index: 0.855
High Risk Range: 0.855-1.000

Average 10-Year Risk-of-Recurrence if Untreated: 29%

4 BluePrint Molecular Subtype Result: LUMINAL-TYPE

5 Clinical Pathological High Risk/MammaPrint High Risk*
% of patients without metastasis at 5 years (Distant Metastasis Free Survival)

Endocrine Therapy + Chemotherapy: 90.6%

6 Clinical Pathological Low Risk/MammaPrint High Risk*
% of patients without metastasis at 5 years (Distant Metastasis Free Survival)

Endocrine Therapy Alone: 95.0%
Endocrine Therapy + Chemotherapy: 95.8%

Agendia Inc. Science Park, 1066 Xth Avenue, The Netherlands. T + 31 (0)20 482 1310 customer.service@agendia.com Page 1 of 2

① 「Summary of Results」の内容について – 2枚目

臨床的リスク評価を確認するための対応表が⑦に掲載されています。

ブループリント 検査による分子サブタイピング結果に関する情報が⑧としてページ下部に記載されています。

⑦ 臨床的リスク評価対応表 (和訳)

※MINDACT試験の論文より引用^{3, supplement}

- 臨床的リスク (臨床的**ハイリスク**、臨床的**ローリスク**) がひと目でわかります
- Adjuvant! Online 修正版(version 8.0) に基づきEORTCが作成した臨床的リスク評価です

臨床的リスクを、ER陽性/陰性、HER2陽性/陰性、病理学的グレード分類、リンパ節転移、腫瘍径に基づき分類するための早見表です

ER	HER2	病理グレード分類	リンパ節転移	腫瘍径	臨床的リスク
ER陽性	HER2陰性	高分化型 (Grade 1)	陰性	≤ 3cm	ローリスク
				3.1~5cm	ハイリスク
			陽性 1~3個	≤ 2cm	ローリスク
		中分化型 (Grade 2)	陰性	2.1 ~ 5cm	ハイリスク
				≤ 2cm	ローリスク
			陽性 1~3個	2.1 ~ 5cm	ハイリスク
	低分化型/未分化型 (Grade 3)	陰性	≤ 1cm	ローリスク	
			1.1 ~ 5cm	ハイリスク	
		陽性 1~3個	大きさ問わず	ハイリスク	
	HER2陽性	高分化型/中分化型 (Grade 1 / Grade 2)	陰性	≤ 2cm	ローリスク
				2.1 ~ 5cm	ハイリスク
			陽性 1~3個	大きさ問わず	ハイリスク
低分化型/未分化型 (Grade 3)		陰性	≤ 1cm	ローリスク	
			1.1 ~ 5cm	ハイリスク	
		陽性 1~3個	大きさ問わず	ハイリスク	
ER陰性	HER2陰性	高分化型 (Grade 1)	陰性	≤ 2cm	ローリスク
				2.1 ~ 5cm	ハイリスク
		陽性 1~3個	大きさ問わず	ハイリスク	
	中分化型/低分化型/未分化型 (Grade 2 / Grade 3)	陰性	≤ 1cm	ローリスク	
			1.1 ~ 5cm	ハイリスク	
		陽性 1~3個	大きさ問わず	ハイリスク	
	HER2陽性	高分化型/中分化型 (Grade 1 / Grade 2)	陰性	≤ 1cm	ローリスク
				1.1 ~ 5cm	ハイリスク
		低分化型/未分化型 (Grade 3)	LN問わず	大きさ問わず	ハイリスク

① 「Summary of Results」の内容について - 2枚目の続き

臨床的リスク評価を確認するための対応表が⑦に掲載されています。

ブループリント 検査による分子サブタイピング結果に関する情報が⑧として記載されています。

⑧ ブループリント 分子サブタイピングに基づく予後について²

ブループリントの分子サブタイプに基づいた、病理学的完全奏効率 (pCR)*と、5年無遠隔転移生存率(DMSF)率の結果を表しています

* 注意：被検者個人に特化した数値ではありません

和訳 ブループリント 分子サブタイプ分類による生存率

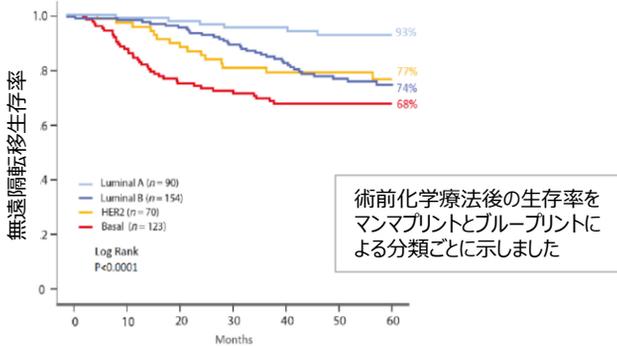
乳がんは不均一な疾患であるため、腫瘍を臨床的な違いに基づきサブタイプに分類することで、治療法の選択に役立てることができます。

ブループリントは、乳がんを3つの異なるサブタイプに分類する分子サブタイピング検査です。80遺伝子のmRNA発現レベルによってルミナル型、HER2型、ベイサル型に分類します。^{2,4,5}

マンマプリントとブループリントの結果を組み合わせることによって、次のサブグループに分類できます。

- ルミナル型/マンマプリント **ローリスク** (ルミナル A)
- ルミナル型/マンマプリント **ハイリスク** (ルミナル B)
- HER2 型
- ベイサル 型

分子サブタイプごとの5年無転移遠隔生存率²



Summary of Results

Clinical Risk Assessment in the MINDACT Trial³

ER status	HER2 status	Grade	Node status	Tumor Size	Clinical Risk in MINDACT
ER positive	HER2 negative	Well differentiated (Grade 1)	Node-negative	≤ 1cm	Low
			T+ positive nodes	≤ 1cm	High
		Moderately differentiated (Grade 2)	Node-negative	≤ 1cm	Low
			T+ positive nodes	≤ 1cm	High
		Poorly differentiated or undifferentiated (Grade 3)	Node-negative	≤ 1cm	Low
			T+ positive nodes	≤ 1cm	High
ER positive	HER2 positive	Well differentiated (Grade 1)	Node-negative	≤ 1cm	Low
			T+ positive nodes	≤ 1cm	High
		Moderately differentiated (Grade 2)	Node-negative	Any size	High
			T+ positive nodes	≤ 1cm	Low
		Poorly differentiated or undifferentiated (Grade 3)	Node-negative	≤ 1cm	High
			T+ positive nodes	Any size	High
ER negative	HER2 negative	Well differentiated (Grade 1)	Node-negative	≤ 1cm	Low
			T+ positive nodes	Any size	High
		Moderately differentiated (Grade 2)	Node-negative	≤ 1cm	Low
			T+ positive nodes	Any size	High
		Poorly differentiated or undifferentiated (Grade 3)	Node-negative	≤ 1cm	High
			T+ positive nodes	Any size	High
ER negative	HER2 positive	Well differentiated (Grade 1)	Node-negative	≤ 1cm	Low
			T+ positive nodes	Any size	High
		Moderately differentiated (Grade 2)	Node-negative	≤ 1cm	Low
			T+ positive nodes	Any size	High
		Poorly differentiated or undifferentiated (Grade 3)	Node-negative	≤ 1cm	High
			T+ positive nodes	Any size	High

Survival Stratified by Blueprint Molecular Tumor Subtyping⁴

Breast cancer is a heterogeneous disease and the grouping of breast cancers into distinct clinically-relevant subtypes enables us to inform our treatment decisions on ailing. Blueprint is a functional molecular subtyping assay that classifies breast cancer into three distinct subtypes: Luminal-type, HER2-type and Basal-type by determining the mRNA levels of 80 genes that best discriminate among the following molecular subtypes.^{4,5}

Combining Mammaprint and Blueprint allows patients to be stratified into these subgroups:

- Luminal-type Mammaprint, Low Risk (Luminal A)
- Luminal-type Mammaprint, High Risk (Luminal B)
- HER2-type
- Basal-type

Subtype	Chemotherapy-Free Survival
Low Risk Luminal-type	Low distant rate of pathology complete response (pCR) (6%)
High Risk Luminal-type	High distant rate of pathology complete response (pCR) (10%)
HER2-type	pCR 47%
Basal-type	pCR 37%

*pCRとは：

「病理学的完全奏効」のことで、手術により摘出した組織を病理組織学的な検査方法によってがん細胞が完全に消失したことが確かめられた状態のこと。術前化学療法でpCRが得られた患者の予後は良好であるとされています。

分子サブタイプ ¹	化学療法の感受性との関連 ²	5年DMFS ² (5年無遠隔転移生存率)
ルミナルA型	病理学的完全奏功(pCR)の可能性が低い (6%)	93%
ルミナルB型	ルミナルA型に比べてpCRの可能性が高い (10% vs 6%)	74%
HER2型	pCR 47%	77%
ベイサル型	pCR 37%	68%

⑧の結果は437症例の患者を含む **ブループリント** 用いた臨床研究²に基づきます

8

① 「Summary of Results」の内容について – 3枚目

マンマプリント インデックス MPI > +0.355 の場合に、20年後の晩期再発リスクが極めて低い「Late Recurrence (20yr) Low Risk (LRLR)」に関する本ページが追記されます。

⑩ マンマプリントによる再発リスクの結果：

Late Recurrence (20yr) Low Risk (LRLR)：

- マンマプリント インデックススコア (MPI) > +0.355 の場合は、20年後の晩期再発リスクもローリスクであり、Late Recurrence (20yr) Low Risk と表記されます

マンマプリント インデックス:



⑪ マンマプリントの結果と内分泌療法のベネフィット

晩期 (20年) 再発ローリスク Late Recurrence (20yr) Low Risk (LRLR) の患者は、

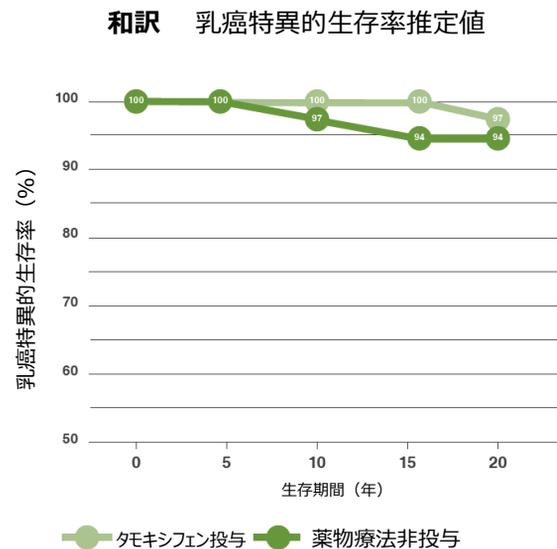
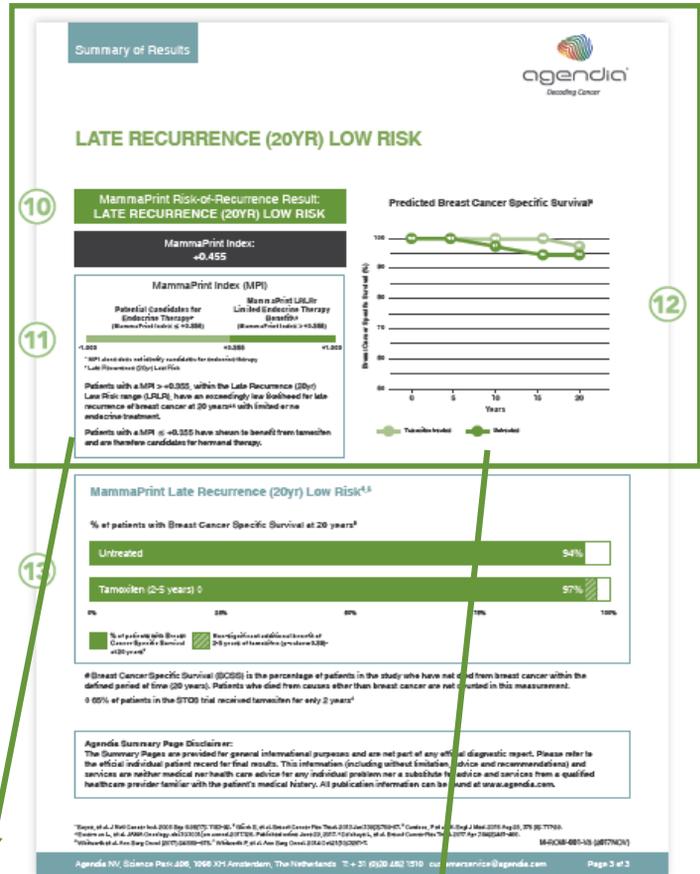
- 内分泌療法を期間短縮あるいは投与実施しなくても非常に高い20年乳癌特異的生存率であることが報告されています
- MPIが +0.355 以上の晩期 (20年) 再発ローリスクの患者では内分泌療法の期間短縮あるいは投与を行わない選択の考慮が可能です*



⑫ STO-3試験の結果をまとめた生存曲線

- LRLRの患者のフォローアップ期間20年にわたる乳癌特異的生存率 (%) ⁶ を内分泌療法 (タモキシフェン) 投与群と、薬物療法非投与群でプロットしました

- タモキシフェン投与群 97%
- 薬物療法非投与群 94%



① 「Summary of Results」の内容について – 3枚目の続き

マンマプリント インデックス MPI > +0.355 の場合に、20年後の晩期再発リスクが極めて低い「Late Recurrence (20yr) Low Risk (LRLR)」に関する本ページが追記されます。

⑬ 乳癌特異的生存率 (BCSS)

⑫に示した20年目の結果を棒グラフにしました

	10年 乳癌特異的生存率	20年 乳癌特異的生存率
薬物療法非投与	97%	94%
タモキシフェン投与*	100%	97%**

- * 65%の患者が2年間のタモキシフェン補助療法のみを受けており、限られた期間の内分泌療法でも優れた生存率を示しています
- ** 20年経過後のマンマプリント LRLR患者における、タモキシフェン治療延長の有効性に統計学的に有意な差はありませんでした (p = 0.39)



Summary of Results
LATE RECURRENCE (20YR) LOW RISK

MammaPrint Risk-of-Recurrence Result:
LATE RECURRENCE (20YR) LOW RISK

MammaPrint Index: -0.455

MammaPrint Index (MPI)
Patients (Candidates for Endocrine Therapy) (MammaPrint Index < +0.355) | MammaPrint LRLR: Limited Endocrine Therapy Strategy* (MammaPrint Index > +0.355)

100% Predicted Breast Cancer Specific Survival*
Years: 0, 5, 10, 15, 20

11 MPI does not reliably predict for individual therapy. (Late Recurrence (20yr) Low Risk)

Patients with a MPI < +0.355, within the Late Recurrence (20yr) Low Risk range (LRLR), have an exceedingly low likelihood for late recurrence of breast cancer at 20 years* with limited or no endocrine treatment.

Patients with a MPI > +0.355 have shown to benefit from tamoxifen, and are therefore candidates for hormonal therapy.

13 MammaPrint Late Recurrence (20yr) Low Risk^{4,5}

% of patients with Breast Cancer Specific Survival at 20 years⁴

Untreated	94%
Tamoxifen (2-5 years) †	97%

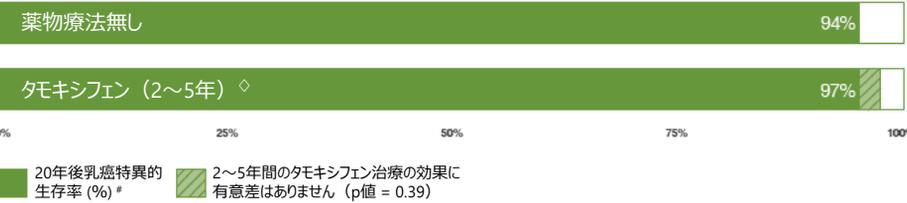
Breast Cancer Specific Survival (BCSS) is the percentage of patients in the study who have not died from breast cancer within the defined period of time (20 years). Patients who died from causes other than breast cancer are not counted in this measurement.

† 65% of patients in the ST03 trial received tamoxifen for any 2 years⁴

Agenda Summary Page Disclaimers:
The Summary Pages are provided for general informational purposes and are not part of any official diagnostic report. Please refer to the official individual patient record for final results. This information (including without limitation, advice and recommendations) and services are neither medical nor health care advice for any individual problem nor a substitute for advice and services from a qualified health care provider familiar with the patient's medical history. All publication information can be found at www.agendia.com.

和訳 マンマプリント (20年後) 晩期再発ローリスク^{4, 5}

20年後の乳癌特異的生存率 (%) #



乳癌特異的生存率 (BCSS) とは、定められた期間 (20年) の間に乳癌により死ななかった患者の割合です。この計測には乳癌以外の死因は含まれません。
† ST03試験に登録した患者の65%はタモキシフェンによる治療を2年間しか行っていません。⁴

和訳 免責事項: 結果サマリーページは一般的な情報提供を目的として提供されており、公式な検査報告書の一部ではありません。最終結果については、個々の患者の公式な報告書を参照してください。ここに示した情報 (アドバイス、推奨事項等) は、個々の疑問に対する医療またはヘルスケア上のアドバイスではありません。患者の病歴を知る有資格の医療機関によるアドバイスやサービスに代わるものでもありません。すべての出版物に関する情報は www.agendia.com を参照ください。

⑫ と ⑬ の結果は以下の2つの臨床研究に基づいています

- マンマプリント LRLR分類は、3つの異なる患者コホート (NKI295、Transbig、RASTER)⁷ の解析に基づいて、すべての年齢層の女性に対して検証されています
- ストックホルムタモキシフェン (STO-3) 試験 (1976年~1996年) に登録されたLN0乳癌の閉経後患者652名の二次解析

②「MammaPrint FFPE Report」の内容について マンマプリント「ローリスク」または「ハイリスク」の場合

⑤ 免責事項

和訳（免責事項）注意：本製品は、米国連邦法により、医師による販売または医師の指示による販売に制限していません。Agendia Inc. (05D1089250) は、Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA; 1988年) に基づき、高難度の臨床試験を実施する資格を有しています。マンマプリント検査は、乳がんと診断された患者さんの予後予測を支援します。治療の決定は、患者の状態に関するすべての入手可能な情報（他の病理学的検査を含む）を考慮し、特定の地域の標準治療に従い、治療を行う医師の独立した医学的判断に基づくものでなければなりません。マンマプリントは、原発腫瘍の生物学的特徴を遺伝子発現プロファイリングによって捉えるために、欧州を中心としたリンパ節転移陰性、術後化学療法未治療の患者由来の腫瘍組織を使用して開発されました。無転移生存率のデータは、欧州の独立した外部の患者グループによるものです。この検査は、米国のAgendia Irvineラボラトリーで実施されました。マンマプリント検査に関する一般的な情報は、www.agendia.comをご参照ください。

⑥ 参考文献

- 1) FDA label - USFDA Clearance; <http://www.accessdata.fda.gov> website.
- 2) Drukker CA et al. Int J Cancer 2013;133(4):929-36.
- 3) Van □t Veer LJ et al. Nature 2002;415(31):530-536.
- 4) Van de Vijver MJ et al. New Engl J Med 2002; 347(25):1999-2009.
- 5) Buyse M et. al. J Natl Cancer Inst 2006; 98(17):1183-1192.
- 6) Glas AM et al. BMC Genomics 2006;7:278.
- 7) Delahaye LJM et al. Pers Med 2013;10:801.
- 8) Mook S et al. Ann Oncol 2010;21(4):717-722.

※「①検査結果」と「③検査結果とマンマプリントインデックス（グラフ表示）」以外の記載内容は、マンマプリント「ローリスク」、マンマプリント「ハイリスク」のそれぞれの検査報告書とも同一です。

(※マンマプリント「ハイリスク」報告書例)

Page 1 of 1

PATIENT NAME: **Example Last, First** DOB: 10-Oct-1961 **AGENDIA**

GENDER: Female	ORDERED BY: Physician, Test	REGISTRATION #: Example
SPECIMEN ID: SIG 2	ACCOUNT: Agendia Test -NL- Amsterdam NL	SPECIMEN TYPE: FFPE, Needle Core
PATIENT MRN: MRN 2		SPECIMEN SOURCE: Left Breast
CUSTOMER REF: CRFP 2		COLLECTED DATE: 13-Apr-2020
		RECEIVED DATE: 14-Apr-2020
		REPORTED DATE: 14-Apr-2020

MammaPrint® FFPE Result **High Risk**

The breast cancer tissue sample submitted was analyzed by MammaPrint FFPE, an iVDMA 70-Gene Profile of Breast Cancer for Metastatic Risk that has been validated to correlate with high or low outcome risk for distant metastases in patients with invasive breast cancer. This risk assessment is based on a retrospective analysis of a prospective observational study that included 842 breast cancer patients treated and not treated with adjuvant therapy. Treatment was selected according to clinical assessments that included MammaPrint test results. The risk for distant metastases in unselected patients who did not receive adjuvant treatment was not studied; therefore, MammaPrint FFPE should be used as a prognostic marker only. As a group, "low risk" patients (see those in the MammaPrint FFPE clinical validation (RADIERS) study) have a 1.7% chance (95% CI 0.3-3.1), and "high risk" patients have an 11.7% chance (95% CI 6.6-16.8) that their cancer will recur within 5 years (not accounting for any covariates other than the patient's MammaPrint FFPE status).

Additional Comments:

Assay Description

The U.S. FDA has provided iVDMA clearance of MammaPrint with FFPE tissue for patients with Stage I and II invasive breast cancer, tumor size ≤ 5 cm, lymph node negative, based upon the development and validation of the MammaPrint assay as reported in Nature, New England Journal of Medicine, JNCI, BMC Genomics, Pers. Medicine, and Ann Oncol. The test is performed using a microarray-based gene expression profile that was independently validated on 5-year outcome data on a patient cohort. A FFPE sample's MammaPrint index (MPI) falls within a pre-defined area around the classification cut-off between -0.050 and +0.050, the classification accuracy is less than 50%. See MammaPrint Physician's Brochure found on www.agendia.com for more information.

Sign Off

Jan-Peter Janssen, MD, PhD
 Director of
 In Vitro Diagnostics Use [X]

Agendia Inc. Federal law restricts this device to sale by or on the order of a physician.
 Agendia, Inc. (05D1089250) is certified under the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA) as qualified to perform high-complexity clinical testing. MammaPrint FFPE is an IVD with the progress of patients diagnosed with breast cancer. Results of a test should be used in the treatment medical regimen of the testing patient only, and consultation of a medical professional concerning the patient's condition, including other pathologic tests, is essential with the receipt of any test results. MammaPrint test should only be performed using approved samples, using the right, exact equipment, patients to capture the 100% (200 genes) from a gene expression profile. The procedure for sample use is an essential element of the patient sample group. This test is not performed at Agendia's sites. Contact information about MammaPrint FFPE can be found at www.agendia.com.

References:
 1) Drukker CA et al. Nature 2002;415(31):530-536.
 2) Drukker CA et al. Int J Cancer 2013;133(4):929-36.
 3) Van de Vijver MJ et al. New Engl J Med 2002; 347(25):1999-2009.
 4) Buyse M et al. J Natl Cancer Inst 2006; 98(17):1183-1192.
 5) Glas AM et al. BMC Genomics 2006;7:278.
 6) Delahaye LJM et al. Pers Med 2013;10:801.
 7) Mook S et al. Ann Oncol 2010;21(4):717-722.
 8) Mook S et al. Ann Oncol 2010;21(4):717-722.

Agendia NV | Radarweg 60 | 1043 NT Amsterdam | The Netherlands
 Phone: +31 (0) 20 462 1510 | customerservice@agendia.com | www.agendia.com | © 2020

AGENDIA
 MAMMAPRINT
 RADIATION-RESISTANT

③「BluePrint FFPE Report」の内容について ブループリント「ルミナル型」の場合

④ 検査方法と信頼性

和訳

ブループリントはマイクロアレイを用いた測定法であり、乳腺腫瘍組織の新鮮組織検体とホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織検体の両方について、機能的分子パスウェイに基づいて3つの分子サブタイプ (ルミナル型、HER2型、またはベイサル型) の分類を行うために開発されました。

ブループリント分子サブタイピングプロファイル (molecular subtyping profile; MSP)検査は80の遺伝子で構成されています。開発は、免疫組織化学 (IHC) / 蛍光 in situハイブリダイゼーション (FISH) の結果および遺伝子 (mRNA) 発現レベルにより、ER、PR、および HER2の状態の一致が確認された初期の乳癌腫瘍組織を評価することで行われました。

ブループリント検査は、乳がん腫瘍を3つの機能的サブタイプそれぞれに対する3つの相関係数の組み合わせで判定し、ルミナル型 (内分泌依存性)、HER2型 (ERBB2依存性)、およびBasal型 (トリプルネガティブ) のいずれかに分類します。

ブループリント検査は、Perou et al.^{2,3} によって記述されたサブグループ (normal-likeを除く) との高い一致が示されています。ブループリントの分析性能ですが、サンプルをルミナル型、HER2型、またはベイサル型に分類する精度は新鮮検体99.3%、FFPE 98.6%、再現性については新鮮検体99.6%、FFPE 99.0%です。

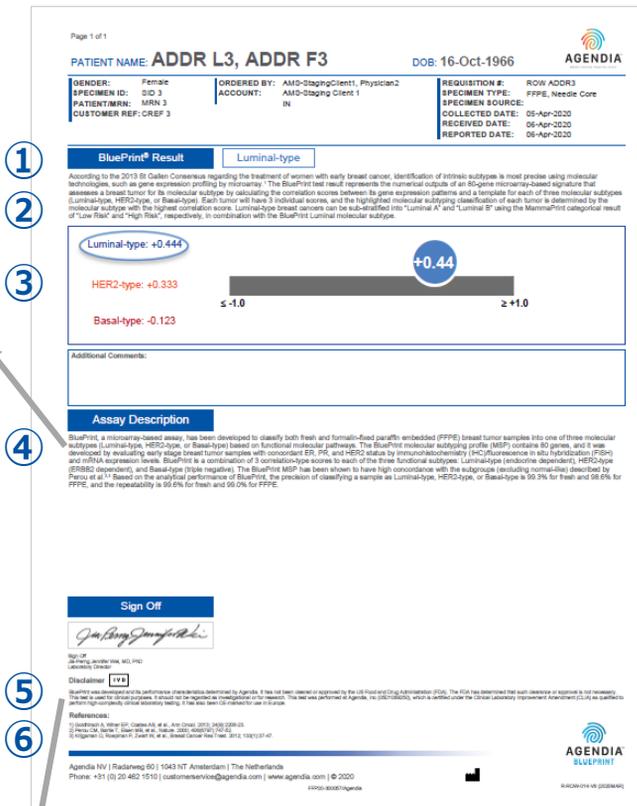
⑤ 免責事項

和訳 (免責事項)

ブループリントはAgendiaによって開発され、その性能特性はAgendiaによって決定されています。米国食品医薬品局 (FDA) による認証/承認はされていません。FDAはそのような認証/承認は必要ないと判断しています。この検査は、臨床目的で使用されます。治験または研究用と見なされるべきではありません。この検査は、Agendia Inc. (05D1089250) で実施されました。Agendia Inc. は、Clinical Laboratory Improvement Amendment (CLIA) に基づき、高難度の臨床検査を実施する資格を有すると認定されています。また、ヨーロッパでの使用を目的としたCEマークを取得しています。

⑥ 参考文献

- 1 Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al., Ann Oncol. 2013; 24(9):2206-23.
- 2 Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al., Nature. 2000; 406(6797):747-52.
- 3 Krijgsman O, Roepman P, Zwart W, et al., Breast Cancer Res Treat. 2012; 133(1):37-47.



臨床試験

¹ TRANSBIG :

後向き多施設共同臨床研究。302症例（61歳未満）。登録症例は、リンパ節転移陰性、T1 – T2 (腫瘍径 ≤5 cm)、ER+/- 乳癌患者。術後薬物療法はいずれも（内分泌または化学療法）投与されていない。フォローアップ期間中央値 13.6 年。患者は遺伝子シグニチャーによる分類と臨床的リスク分類により **ハイリスク** 群と **ローリスク** 群に分けられ、マンマプリントの前身である 70遺伝子シグニチャー により検証が行われた。

² GLUCK et al., 2013:

後向き臨床研究。米国の4つの独立した術前化学療法の臨床試験に参加した437症例（26～79歳）が対象。ER+, PR +/-, HER2+/- 乳癌で、術前化学療法による治療歴のある患者が登録された。評価項目は術前化学療法のpCR（臨床試験で用いられた定義に基づく）。長期評価項目は5年DMFS率。術前化学療法への治療反応性に加え、抗HER2抗体薬トラスツズマブの追加の有無についても同様に評価が行われた。

³ MINDACT:

前向きランダム化比較試験（第Ⅲ相試験）（EU 9カ国、112施設）。登録症例は、6693症例（18～70歳）、リンパ節転移陰性/陽性（1～3個）、T1 – T2 (腫瘍径 ≤5 cm) と手術可能な T3、ER+/-、HER2+/- の乳癌患者。

主要評価項目は5年無遠隔転移生存率（DMFS）。副次評価項目は、臨床的リスク評価と遺伝学的リスク評価（マンマプリントによる評価）により化学療法を受けた患者の無病生存率（DFS）と全生存率（OS）の比較。

無病生存期間の定義：最初の病勢進行（局所進行、遠隔再発、同側または対側の浸潤性乳癌、乳管癌、浸潤性第二原発癌）または何らかの原因による死亡までの期間。全生存期間の定義：あらゆる原因で死亡するまでの期間と定義。

⁶ STO-3

ストックホルムタモキシフェン（STO-3）ランダム化比較試験（1976～1990年）の二次解析（n=652）。

タモキシフェン投与群と全身療法なし群の比較。スウェーデンのストックホルム地域で実施され、フォローアップ期間は20年以上。登録症例は、STO-3試験に登録された臨床的にリンパ節転移は陰性で、腫瘍径3cm以下、乳房切除術または乳腺腫瘍摘出術と放射線で治療された閉経後の女性1780症例。

患者は、2年間の術後タモキシフェン（40mg/日）投与群と術後治療を行わない群に無作為に割り付けられた。2年間のタモキシフェン投与後に再発しなかった患者は、さらに3年間のタモキシフェン投与を行う群と、それ以上治療を行わない群に無作為に分けられた。

本後ろ向き解析により、全身療法を行わなくても15年後に乳がんによる死亡が発生しない、予後が極めて良い乳癌の閾値（Late Recurrence (20yr) Low Risk Result）が設定された。

References

1. Buyse M, et al. J Natl Cancer Inst (2006) 98(17):1183-1192
2. Glück S, et al. Breast Cancer Res Treat (2013) 139(3):759-767
3. Cardoso F, et al. N. Engl J Med (2016) 375(8):717-729
4. Whitworth P, et al. Ann Surg Oncol (2017) 24(3):669-675
5. Whitworth P, et al. Ann Surg Oncol (2014) 21(10):3261-3267
6. Esserman L, et al. JAMA Oncology (2017) 3(11):1503-1510
7. Delahaye L, et al. Breast Cancer Res Treat (2017) 164(2):461-466