

Aplicación de tres modelos pronósticos en cáncer de mama precoz

César Sánchez R.¹, Daniela Maldonado J.², Jaime Jans B.²,
Francisco Domínguez C.², Héctor Galindo A.¹, Mauricio Camus A.²,
David Oddo B.³, Lidia Medina A.⁴ y Francisco Acevedo C.¹

¹Departamento de Hematología-Oncología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

²Departamento de Cirugía Oncológica y Maxilofacial. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

³Departamento de Anatomía-Patológica. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁴Centro de Cáncer. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido el 20 de julio de 2017, aceptado para publicación el 20 de septiembre de 2017.

Correspondencia a:
Dr. César Sánchez
csanchez@med.puc.cl

Application of three prognostic models in T1N0M0 breast cancer

Objective: Apply three prognostic models “online” (Nothingham index (NPI), Adjuvantonline! (AO) and PREDICT used in routine oncology practice in order to stratify patients and define the use of adjuvant therapies in patients with stage I breast cancer (BC) to evaluate its correlation and overall survival (OS) in our population. **Methods:** We obtained patients’ medical records data with invasive BC T1N0M0, treated at the Cancer Center of the Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, from January 1997 to December 2003. **Results:** We analyzed data from 125 patients. Median age was 55 years (3580). Most tumors were infiltrating ductal carcinoma (72.8%), estrogen receptor positive (88.8%), 80% received endocrine therapy (ET). The estimated ET and chemotherapy benefit was not significantly different according to the AO and PREDICT models (1.3% and 1% for CT, $p = 0.13$, 0.9% and 1% for ET $p = 0.8$, respectively). The estimated median OS on NPI (96%) was higher than calculated by AO (90.9%) and PREDICT (92.5%). Interestingly disease specific mortality estimated was 3%, similar to that observed (3.2%). While the estimated median OS by all models in the group of deceased patients was lower than in surviving, this difference did not reach statistical significance ($p = 0.85$). **Conclusion:** The prognostic models applied effectively predict OS in Chilean patients with T1N0M0 BC, but in this series, they do not sufficiently discriminate patients with poor prognosis. The addition of co-morbidities to AO does not alter the results. **Key words:** breast neoplasms; prognostic tools, adjuvant; Nothingham index.

Resumen

Objetivo: Aplicar tres modelos pronósticos “online” (índice pronóstico de Nothingham (NPI), Adjuvantonline! (AO) y PREDICT utilizados en la práctica oncológica para estratificar a pacientes y definir el uso de terapias adyuvantes en pacientes con cáncer de mama (CM) precoz, para evaluar su correlación y predicción de sobrevida en nuestra población. **Métodos:** Obtuvimos datos clínicos de pacientes con CM invasor T1N0M0, tratados en el Centro de Cáncer de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, desde enero de 1997 hasta diciembre de 2003. **Resultados:** Analizamos datos de 125 pacientes. Edad mediana fue 55 años (35-80). La mayoría de los tumores fueron carcinomas ductales infiltrantes (72,8%), receptor de estrógeno (RE) positivos (88,8%), 80% recibieron terapia endocrina (TE). El beneficio estimado de la TE y la quimioterapia (QT) en la sobrevida global (SG), determinadas según AO y PREDICT, no fueron significativamente diferentes (1,3% y 1% para QT, $p = 0,13$; 0,9% y 1% para TE, $p = 0,8$; respectivamente). El modelo NPI estimó una mediana de SG superior (96%) a la calculada por AO (90,9%) y PREDICT (92,5%). La mortalidad específica por CM fue de 3%, similar a lo observado (3,2%). La mediana de SG estimada por todos los modelos en el grupo de pacientes fallecidos no fue estadísticamente diferente al grupo de sobrevivientes ($p = 0,85$). **Conclusión:** Los modelos pronósticos predicen apropiadamente la SG en pacientes con CM precoz; sin embargo, en esta serie, no discriminaron pacientes de mal pronóstico.

Palabras clave: adyuvante; neoplasia de mama, modelos, pronósticos.

Introducción

El CM es una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo y el primero en mujeres chilenas. Mientras en Chile en el año 2000, el 43,1% de los CM se diagnosticaron en estadios I y II, el año 2009, el 60,8% de los casos fueron diagnosticados en esas etapas¹. Este cambio epidemiológico, con una mayor incidencia de tumores pequeños, sin compromiso ganglionar y de bajo riesgo, implica un desafío para definir la oportunidad y el beneficio del tratamiento^{2,3}. La terapia sistémica adyuvante ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con CM, con un mayor beneficio a mayor riesgo de la enfermedad; sin embargo, esta es acompañada por efectos secundarios que pueden afectar negativamente la calidad de vida⁴. En estadios precoces de la enfermedad, la evaluación del beneficio absoluto de la terapia sistémica es difícil e implica una evaluación del riesgo de recurrencia/mortalidad de la enfermedad y la relación beneficio/toxicidad de la terapia sistémica⁵. Algunos modelos pronósticos disponibles en internet, que requieren información clínica y patológica convencional, pueden ayudar en la evaluación de la relación riesgo/beneficio al decidir la terapia sistémica en pacientes con CM de bajo riesgo⁶⁻⁹.

Mientras estos modelos han sido comparados en pacientes con CM en distintas etapas de la enfermedad^{10,11}, su rol es especialmente relevante en la enfermedad de bajo riesgo.

El objetivo de este estudio fue analizar el valor pronóstico estimado de tres modelos disponibles "online", su correlación intramodelos y predicción de SG en CM T1N0M0.

Métodos

Analizamos las historias clínicas de pacientes con CM invasivo tratadas desde enero de 1997 a diciembre de 2003. Los criterios de inclusión fueron: 1) diámetro mayor del componente infiltrante menor o igual a 2 cm (T1); 2) ausencia de compromiso linfonodal (N0) y ausencia de metástasis (M0); 3) pacientes sometidos a mastectomía parcial, disección axilar o biopsia de ganglio linfático centinela y radioterapia adyuvante. La descripción de las pacientes y detalles del tratamiento se han publicado anteriormente¹¹. Brevemente, la determinación del tamaño del tumor y la afectación linfonodal se determinaron a través de la histopatología (clasificación TNM patológica). Todos los pacientes fueron tratados en el Centro de Cáncer de la Pontificia Uni-

versidad Católica de Chile. A partir de los registros médicos se obtuvieron: edad, modo de detección e indicación de terapia adyuvante. Se evaluaron: el tamaño del tumor infiltrante, tipo histológico y grado histológico (GH) según la clasificación de Elston y Bloom¹². El estudio de los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP), valorado en porcentajes de 0-100%, y HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2) de + a ++, fueron obtenidos mediante métodos inmunohistoquímicos. En el momento del análisis no realizábamos estudio de Ki67 (marcador de proliferación) como examen de rutina en estas pacientes, ni tampoco estudio de FISH (hibridación fluorescente *in situ*) para HER2.

La cohorte fue seguida regularmente por al menos diez años a través de las visitas a la clínica y los datos de mortalidad se obtuvieron del Registro Civil de Chile (www.registrocivil.cl). La SG se calculó desde el momento del diagnóstico hasta la muerte.

Modelos pronósticos

El NPI es una herramienta basada principalmente en las características histológicas del tumor. Se calcula mediante la siguiente fórmula: $NPI = 0,2 \times [S] + N + G$, donde: S es el tamaño tumoral en centímetros, N es el número de nodos involucrados: 0 = 1 punto, 1-3 = 2 puntos, > 3 = 3 puntos y G es el grado del tumor: Grado I = 1 punto, grado 2 = 2 puntos y grado 3 = 3 puntos. Esta fórmula genera una puntuación numérica para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo que se correlacionan con la SG a los 5 y 10 años^{7,8}.

AO ([Http://www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)) es otra herramienta que estima la SG a 10 años y, además, calcula el beneficio potencial de la terapia adyuvante para pacientes con CM. El AO deriva sus estimaciones de las características histológicas del tumor primario, así como características clínicas. Los datos incluyen: edad al momento de la presentación, estado de salud (comorbilidades), expresión de RE, GH, tamaño del tumor y número de linfonodos positivos. También el modelo es capaz de predecir el beneficio de la TE y/o de la QT en la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y SG a los 10 años⁹. En este análisis utilizamos la versión AO 8. Además, AO permite evaluar el riesgo de mortalidad por otras causas, según las comorbilidades determinadas por el médico tratante. A fin de evaluar la utilidad de esta intervención, utilizamos dos modelos: uno con un valor de "problemas de salud promedio para su edad" para todas las pacientes, y otro con un valor asignado por el investigador subjetivamente de acuerdo con las comorbilidades de cada individuo.

PREDICT utiliza variables similares, como la

ARTÍCULO ORIGINAL

edad, el modo de detección, el tamaño del tumor, linfonodos positivos, grado de diferenciación y la expresión del RE; sin embargo, también considera el valor de Ki67 y de HER 2; ambos ausentes en el modelo AO. También estima la SG a los 5 y 10 años, con y sin terapia adyuvante.

Tabla 1. Características clínicas de 125 pacientes con cáncer de mama T1N0M0

Edad (mediana, rango)	55 años (35-80)
Sintomáticas	42/115* (36,5%)
Tamaño tumoral	
Promedio (mm)	11,6
0-5 mm	11
5,1-10 mm	36
10,1-15 mm	48
15,1-20 mm	30
Tipo histológico	
Ductal infiltrante	91 (72,8%)
Tubular	12 (10,6%)
Lobulillar	11 (8,8%)
Otros	11 (8,8%)
RE+	111/125 (88,8%)
GH1-2	102/111 (91,8%)
GH3	9/111 (8,1%)
Tamoxifeno	100/125 (80%)
Quimioterapia	20/125 (16%)

RE+: Receptor de estrógeno positivo GH: grado histológico. *Sin información de motivo de consulta en 10 pacientes. **Sin datos de GH en 14 pacientes.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS 20.0. Utilizamos estadística descriptiva. La comparación, pruebas de hipótesis paramétricas y no paramétricas se hicieron según la determinación de la normalidad. Una $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativa.

Resultados

Analizamos 125 pacientes con CM T1N0M0. Las características de la población estudiada se muestran en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 55 años (35-80). La mayoría de los tumores fueron carcinomas ductales infiltrantes: 91/125 (72,8%) y RE positivo: 111/125 (88,8%). El 16% de las pacientes recibieron QT y 80% tamoxifeno como TE.

Las estimaciones de beneficio de la QT y la TE no fueron significativamente diferentes según AO y PREDICT. La estimación de SG, en ausencia de tratamiento, fue superior en el NPI que en otros modelos (Tabla 2). Al estimar la SG con tratamiento, el modelo AO, asignando comorbilidades promedio para todo el grupo, estimó un valor de predicción de SG que fue el más cercano a lo realmente observado (diferencia de -0,3%) (Tabla 3).

El análisis de correlación mostró una correlación moderada entre AO y PREDICT ($r^2 = 0,5$) y ausencia de ella entre AO y NPI.

En nuestra población, introduciendo al modelo AO una QT con un esquema llamado FAC (fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida), el 26,4% (33/125) de los pacientes obtienen un beneficio ab-

Tabla 2. Sobrevida global estimada a 10 años y beneficios del tratamiento adyuvante sistémico estimados por AO*, PREDICT y NPI en una cohorte de 125 pacientes con cáncer de mama T1N0M0

	AO	PREDICT	NPI	p
SG estimada (%)				
Media +-DS	84,9 ± 13,4	87,7 ± 6,6	93,9 ± 3,9	0,0001
Mediana	89,5	89,9	96	
Rango	8,3-97,5	60,2-95,9	81-96	
Beneficio estimado de la QT en SG				
Media +-DS	1,8 ± 1,9	1,4 ± 1,5		0,13
Mediana	1,3	1		
Rango	0,1-11,1	0,2-8		
Beneficio estimado de la de TE en SG				
Media +-DS	1,2 ± 1,2	1,2 ± 0,9		0,38
Mediana	0,9	1		
Rango	0-8,6	0-4,8		

AO*: categoría de comorbilidad determinada según tratante. DS: desviación estándar.

soluta estimado para la SG superior o igual al 2% y el 58,4% (73/125) una mejoría absoluta en SG superior al 1%. En los pacientes que recibieron QT, 50% (10/20) obtendrían un beneficio mayor al 2%. Por otro lado, el 18,4% (23/125) de las pacientes con un beneficio estimado en SG superior al 2% no recibieron QT¹¹. Según AO, la mediana de la probabilidad de morir por CM a los 10 años en esta cohorte fue del 3% (del 0,7 al 27,9%). Un 9,6% (12/125) de las mujeres tienen un riesgo de morir por CM mayor al 10%. La mortalidad por otras causas, determinada por AO utilizando un puntaje de comorbilidad promedio, fue inferior a la mortalidad por otras causas determinada con una asignación subjetiva de riesgo por comorbilidades estimada por el investigador (4,4% vs 6,8%; respectivamente) (Tabla 4).

La SG a 10 años en nuestra población fue de 91,2%. Once pacientes fallecieron, 4 de ellos a consecuencia del CM (sobrevida específica por enfermedad (SEE): 96,8%). Mientras que las estimaciones de SG en el grupo de pacientes fallecidos fueron inferiores a las estimaciones para el grupo total, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas cuando se compara con el resto de los 114 pacientes que no desarrollan un evento fatal (Tabla 5).

Discusión

Nuestro objetivo fue evaluar el valor pronóstico de tres modelos en línea, disponibles gratuitamente en internet, para determinar la supervivencia de pacientes con CM en etapa precoz (T1N0M0); un grupo en el cual la decisión acerca del uso de terapia sistémica adyuvante es compleja¹³. Estas recomendaciones se basan generalmente en una evaluación clínica de la probabilidad de recaída y muerte por CM, y en el beneficio potencial de terapias adyuvantes.

La evaluación inicial de un paciente con CM incluye la etapificación de la enfermedad y para ello el sistema universalmente aceptado es el propuesto por la clasificación TNM del comité estadounidense conjunto sobre el cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés)¹⁴ que usa variables anatómicas para esta determinación; a este se suma la evaluación de las características biológicas^{15,16} del tumor, lo que permite identificar pacientes con diferentes riesgos de mortalidad y recurrencia de la enfermedad. Los tumores pequeños de hasta 2 cm de diámetro (T1), sin afectación ganglionar (N0) y en la ausencia de enfermedad metastásica (M0) tienen un mejor pronóstico en comparación con los tumores en etapas

Tabla 3. Diferencias absolutas en la supervivencia global con tratamiento, según estimaciones de los modelos y la observada, en 125 pacientes con cáncer de mama T1N0M0. Seguimiento a 10 años

	Sobrevida estimada (mediana)	Sobrevida observada (real)	Diferencia
Adyuvant ^a	93,6	91,2	2,4
Adyuvant ^b	90,9	91,2	-0,3
Predict	92,5	91,2	1,3
NPI	96	91,2	4,8

^aComorbilidad determinada por tratante y ^bcomorbilidad promedio (*average*).

Tabla 4. Estimados de supervivencia global, mortalidad por cáncer y mortalidad por otras causas a 10 años, según AO en 125 pacientes con cáncer de mama T1N0M0

	AO ^a Mediana (rango)	AO ^b Mediana (rango)	p
SG	89,5 (8,3-97,5)	87,6 (42,9-97,3)	0,08
Mortalidad por cáncer	3 (0,7-27,9)	3 (0,6-16,9)	1
Mortalidad por otras causas	4,4 (1,2-91)	6,8 (1,3-55)	0,004

^aComorbilidad determinada por tratante y ^bcomorbilidad promedio (*average*).

Tabla 5. Supervivencia global estimada según los modelos en 125 pacientes con cáncer de mama T1N0M0. Comparación de estimados entre pacientes vivos y fallecidos. Seguimiento a 10 años

	Pacientes vivos	Pacientes fallecidos	p
SG estimada AO ^a	89,9 (39,5-97,5)	81,8 (8,3-95,4)	0,55
SG estimada AO ^b	87,6 (42,9-97,3)	83,1 (54,5-95,4)	0,85
SG estimada PREDICT	90,0 (60,2-95,9)	86,9 (67,8-94,3)	0,58
SG estimada NPI	96 (81-99)	96 (93-96)	1

^aComorbilidad determinada por tratante y ^bcomorbilidad promedio (*average*).

avanzadas, logrando una tasa de supervivencia a 10 años que está por encima de 90%^{2,3}. Sin embargo, este grupo de tumores de bajo riesgo es heterogéneo y la discusión sobre el tipo de cirugía, radioterapia o tratamiento sistémico ha sido larga y controversial². La clasificación TNM es insuficiente para definir qué pacientes, dentro de este grupo de mejor pronóstico, son de alto riesgo y para los cuales se recomienda QT adyuvante.

Además de factores anatómicos (tamaño tumoral, compromiso de linfonodos) otros factores biológicos influyen en la evolución del CM y su sensibilidad al tratamiento. Información histológica como la expresión del RE, del RP, HER2, el GH, y el índice de proliferación, ayudan a diferenciar distintos subtipos

ARTÍCULO ORIGINAL

de la enfermedad^{15,16}. Tumores RE positivos presentan, generalmente, mejor supervivencia en comparación con tumores RE negativo o HER2 positivo. Diferentes perfiles moleculares, que requieren el conocimiento y determinación genética de subtipos intrínsecos, identifican, además, diferentes tipos de CM, a veces con un correlato anatómico patológico; pero su alto costo y difícil acceso en la consulta habitual, limita el uso de estas clasificaciones moleculares¹⁶⁻¹⁸.

En nuestra práctica clínica, actualmente utilizamos parámetros clínico-patológicos clásicos en la toma de decisiones. Al incluir estos parámetros en tres modelos pronósticos, todos ellos fueron capaces de estimar una SG similar a la observada a 10 años de seguimiento en pacientes con CM T1N0M0. Interesantemente, la estimación para SEE es muy cercana a lo observado (96,8% vs 97%; respectivamente).

Sin embargo, en esta pequeña muestra, con sólo cuatro eventos fatales por CM, los modelos no discriminan de manera eficiente a los pacientes que fallecerán por la enfermedad.

Aunque AO ofrece la oportunidad de asignar una puntuación a comorbilidades, intentando corregir el estimado de mortalidad por otras causas de muerte, en nuestra cohorte la adición de esta información no parece añadir eficiencia al modelo.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Se trata de un pequeño número de pacientes, algunos sin información clínico-patológica completa, en 21,6% de los tumores no tenemos información acerca de los receptores hormonales, ingresando esta información como desconocida cuando se introduce en los modelos. La utilización de información retrospectiva

no revela las razones concretas que llevaron a la indicación o abstinencia de QT; en algunos casos la indicación médica podría ser rechazada por el paciente. AO tiene un margen de error mayor o igual a 2% en algunos subgrupos de pacientes, este error tiende a sobreestimar la SG. Además, el modelo no corrige sus resultados según el tipo histológico del tumor⁹. Algunos modelos predictivos y pronósticos están actualizándose y otros están en desarrollo en CM^{18,19}.

Los modelos pronósticos aplicados predicen de forma eficaz la SG y la SEE en pacientes con CM precoz, T1N0M0, pero no discriminan suficientemente pacientes con mal pronóstico dentro de este grupo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Prieto M. Epidemiología del cáncer de mama en Chile. *Rev Med Clínica las Condes* 2011;22:428-35.
- Pérez-García J, Muñoz-Couselo E, Cortés J. The effect of biology in the treatment of small breast tumors. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013;33:25-31.
- Amar S, McCullough AE, Tan W, Geiger XJ, Boughey JC, McNeil RB, et al. Prognosis and outcome of small (≤ 1 cm), node-negative breast cancer on the basis of hormonal and HER-2 status. *The oncologist* 2010;15:1043-9.
- Fallowfield L. Acceptance of adjuvant therapy and quality of life issues. *Breast* 2005;14: 612-6.
- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2015;26:1533-46.
- Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12(1):R1. doi: 10.1186/bcr2464. Epub 2010 Jan 6.
- Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;22:207-19.
- Blamey RW, Ellis IO, Pinder SE, Lie la HS, Macmillan RD, Morgan DL, et al. Survival of invasive breast cancer according to the Nottingham Prognostic Index in cases diagnosed in 1990-1999. *Eur J Cancer* 2007;43:1548-55.
- Olivotto I, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer *J Clin Oncol*. 2005;23:2716-25.
- Quintyne KI, Woulfe B, Coffey JC, Gupta RK. Correlation between Nottingham Prognostic Index and Adjuvant! Online Prognostic Tools in patients with early-stage breast cancer in Mid-

- Western Ireland. *Clinical Breast Cancer* 2013;13:233-8.
11. Sánchez C, Galindo H, Orellana Y, Camus M, Bustos M, Álvarez M, et al. Evaluación de un modelo computacional para la indicación de quimioterapia en cáncer de mama. *Rev Chil Cir* 2007;59:109-15.
12. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow up. *Histopathology* 2002;41(3A):154-61.
13. Schwartz GF, Reis-Fihlo J, Pusztai L, Fentiman IS, Holland R, Bartelink H, et al. Adjuvant therapy in stage I carcinoma of the breast: the influence of multigene analyses and molecular phenotyping. *Cancer* 2012;118:2031-8.
14. Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th y d. New York, NY: Springer, 2010.p. 347-76.
15. Patani N, Martin L-La, Dowsett M. Biomarkers for the clinical management of breast cancer: International perspective. *Int J Cancer* 2013;133:1-13.
16. Curigliano G, Criscitiello C, André F, Colleoni M, Di Leo A. Highlights from the 13th St Gallen International Breast Cancer Conference 2013. Access to innovation for patients with breast cancer: how to speed it up? *Ecancermedicalscience* 2013;7:299. Published online 2013 Mar 26. doi: 10.3332/ecancer.2013.299.
17. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer. *Lancet Oncol*. 2010;11:55-65.
18. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris La, Fox S, Smeds J, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:262-72.
19. Dowsett M, Sestak I, López-Knowles Y, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, et al. Comparison of PAM50 Risk of Recurrence Score With Oncotype DX and IHC4 fuere Predicting Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2013;31: 2783-90.
20. Berruti L, Generali D, Kaufmann M, Pusztai L, Curigliano G, Aglietta M, et al. International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the Fourth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2010). *J Natl Cancer Inst Monogr* 2011;2011:147-51.