

Concordancia entre la prueba de puntuación de recurrencia de 21 genes y modelos clínico-patológicos predictivos en pacientes con cáncer de mama temprano en un centro oncológico en Colombia

Mauricio Luján,* Diego Morán, Beatriz E. Preciado, Camila Lema, María J. Fernández, Jorge A. Egurrola, Mateo Pineda y Mauricio Lema

Clínica de Oncología Astorga, Medellín, Colombia

Resumen

Introducción: La prueba genómica de recurrencia de 21 genes (PGR21) permite determinar la utilidad de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano luminal (CMTL). Se han desarrollado modelos predictivos adicionales, como las ecuaciones de Magee (EM), el modelo Predict (MP) y la puntuación del nomograma de la Universidad de Tennessee (NT). **Objetivo:** Evaluar la concordancia entre PGR21, EM, MP y NT. **Métodos:** Se incluyeron pacientes con CMTL unifocal y con resultados de PGR21, EM, MP y NT. Se efectuó subanálisis de mujeres mayores de 50 años. La concordancia se evaluó mediante índice kappa de Cohen (IK). **Resultados:** Se incluyeron 122 mujeres. La concordancia entre PGR21 y EM (IK = 0.35) y MP (IK = 0.24) fue aceptable ($p < 0.001$); entre PGR21 y NT fue inferior (IK = 0.16, $p = 0.04$). Se incluyeron 80 pacientes mayores de 50 años con datos suficientes para calcular los tres modelos. Se encontró concordancia entre la clasificación de bajo riesgo mediante PGR21 y los tres modelos combinados en 36/37 pacientes (valor predictivo negativo de 97.3 %). **Conclusión:** Se puede omitir la PGR21 en las mujeres mayores de 50 años con CMTL que se clasifica de bajo riesgo en los tres modelos predictivos.

PALABRAS CLAVE: Genómica. Neoplasias de la mama. Reglas de decisión clínica.

Concordance between 21-gene recurrence score assay and clinicopathological predictive models in early-breast cancer patients cared for at a cancer center in Colombia

Abstract

Introduction: The genomic-based 21-gene recurrence score assay (21-GRSA) allows to determine the usefulness of adjuvant chemotherapy in patients with luminal-type early breast cancer (LTEBC). Additional predictive models have also been developed, such as Magee equations (ME), the Predict model (PM), and the Tennessee nomogram score (TNS). **Objective:** To evaluate the concordance between 21-GRSA, ME, PM and TNS. **Methods:** Patients with unifocal LTEBC and 21-GRSA, ME, PM and TNS results were included. A subgroup analysis of women older than 50 years was carried out. Concordance between the models and 21-GRSA was evaluated using Cohen's kappa index (KI). **Results:** One-hundred and twenty-two women were included. Concordance between 21-GRSA and ME (KI = 0.35) and PM (KI = 0.24) was fair ($p < 0.001$). Concordance between

*Correspondencia:

Mauricio Luján

E-mail: mlujan@une.net.co

Fecha de recepción: 18-04-2022

Fecha de aceptación: 02-08-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000134

Gac Med Mex. 2023;159:3-9

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

21-GRSA and TNS was inferior ($KI = 0.16$, $p = 0.04$). Eighty patients older than 50 years with sufficient data to calculate all three predictive models were included. Concordance was found between the low-risk classification on 21-GRSA and all three combined models in 36/37 patients (negative predictive value of 97.3%). **Conclusion:** 21-GRSA can be omitted in women older than 50 years with LTEBC classified with low risk scores on all three predictive models.

KEYWORDS: Genomics. Breast neoplasms. Clinical decision rules.

Introducción

El cáncer de mama tiene una alta incidencia y mortalidad en mujeres en todo el mundo.¹ El pronóstico ha mejorado con la creciente disponibilidad de diferentes tratamientos, cuyo enfoque es vital para brindar el mayor beneficio y reducir la toxicidad. En cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos (RH+), Her2 negativo (Her2-) y N0-1, las pruebas genómicas se han convertido en una herramienta para ayudar a determinar si se debe administrar quimioterapia adyuvante.²⁻⁵ Oncotype® (ODx) es una prueba genómica de recurrencia de 21 genes comercialmente disponible, la cual brinda información pronóstica en cáncer de mama RH+/Her2-. La puntuación de recurrencia de ODx (ODxPR) comprende un rango entre 0 y 100 y predice el beneficio de la quimioterapia adyuvante. En las pacientes con puntuación de recurrencia baja se puede omitir con seguridad la quimioterapia adyuvante.⁶ ODx es un estándar de cuidado en cáncer de mama temprano luminal; sin embargo, el acceso a esta prueba puede ser obstaculizado por su costo, especialmente en países de bajos o medianos ingresos. Por esta razón, para la evaluación del riesgo sería útil una alternativa que ayude a identificar en quién se puede omitir la quimioterapia adyuvante.

Se han desarrollado varios modelos predictivos basados en variables clínico-patológicas con los cuales se busca proveer información similar a la de ODxPR. Algunos modelos de uso frecuente en la práctica clínica son las ecuaciones de Magee (EM), que constituyen modelos multivariados de pronóstico;⁷ el modelo Predict (MP), herramienta que estima la supervivencia de acuerdo con el tratamiento adyuvante;⁸ y el nomograma de la Universidad de Tennessee (NT), que determina la probabilidad de una ODxPR de alto o bajo riesgo.⁹ Es relevante mencionar que no hay recomendaciones estandarizadas para el uso de estos modelos predictivos en la práctica clínica.

El objetivo de este estudio fue evaluar la concordancia de ODx con EM, MP y NT en pacientes con cáncer de mama temprano en Medellín, Colombia.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional analítico, para el cual se realizó una revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes atendidas en la Clínica de Oncología Astorga (Medellín, Colombia) por cáncer de mama estadio I o II después de la cirugía definitiva. Las pacientes incluidas tenían RH+, Her2-, N0 y una ODxPR disponible el 31 de julio de 2020. Para la inclusión de las pacientes fue requerida información acerca de características clínicas (edad, tamaño del tumor) y características biológicas e histopatológicas del tumor (receptores de estrógeno, receptor de progesterona, Ki-67, Her2). Se excluyeron pacientes con cáncer de mama multifocal/multicéntrico. La ODxPR sirvió de referencia y fue clasificada categóricamente según la edad de las pacientes:

- En mujeres mayores de 50 años, se consideró que una puntuación de 0 a 25 indica bajo riesgo de recurrencia; mientras que de 26 a 100, alto riesgo.
- En mujeres de 50 años o menores, una puntuación de 0 a 15 se clasificó como de bajo riesgo de recurrencia; de 16 a 20, de bajo riesgo o alto riesgo según el riesgo clínico; y de 21 a 100, de alto riesgo.

En este estudio, tres modelos predictivos se consideraron como pruebas índice: EM, MP y NT.

En la práctica clínica, rara vez es reportada la expresión de receptores hormonales según el H-score. Dado que este es necesario para las EM, en quienes se disponía de la puntuación de Allred se determinó el H-score con base en las recomendaciones de Shousa.¹⁰ Cuando la puntuación de Allred no estaba disponible, el porcentaje de positividad de los receptores hormonales se multiplicó por tres para obtener un valor entre 0 y 300, con la finalidad de equiparar a todas las pacientes con la mejor intensidad de coloración posible, para evitar una falsa reducción al evaluar el riesgo.

En las EM (<https://path.upmc.edu/onlineTools/mageeequations.html>¹¹), un resultado < 18 en las tres ecuaciones se consideró de bajo riesgo; de riesgo

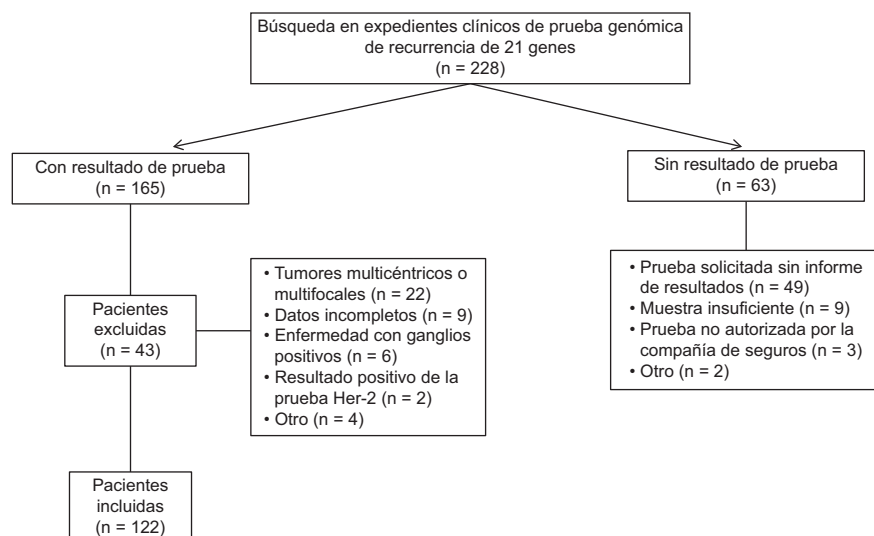


Figura 1. Diagrama de pacientes.

intermedio cuando fue de entre 18 y 30; y de alto riesgo cuando fue ≥ 31 .⁷ En los casos con puntuaciones divergentes se tomó el valor más alto. Por otro lado, la puntuación del MP se calculó mediante la herramienta virtual (<https://breast.predict.nhs.uk/tool>¹²). Se definió bajo riesgo con una estimación $< 3\%$, riesgo intermedio con un porcentaje de 3 a 5 % y alto riesgo, con $> 5\%$.¹³ El tercer modelo fue el NT (<https://utgsm.shinyapps.io/OncotypeDXCalculator/>¹⁴), para el cual se estableció como bajo riesgo una probabilidad calculada $\geq 90\%$.

Los análisis se realizaron inicialmente en la totalidad de la cohorte para evaluar la concordancia y correlación entre cada modelo predictivo y ODx, y subsecuentemente en los pacientes mayores de 50 años de acuerdo con los datos de Sparano.¹⁵ En este último subgrupo, la clasificación de riesgo según la ODxPR fue analizada de dos maneras:

- Se excluyeron las pacientes clasificadas con riesgo intermedio mediante EM y MP.
- Se incluyeron las pacientes clasificadas con riesgo intermedio mediante los tres modelos y el riesgo fue recategorizado en bajo riesgo y no bajo riesgo (riesgo intermedio o alto riesgo en EM y MP, y alto riesgo en NT). De tal forma, la categoría de riesgo intermedio fue reclasificada para EM y MP.

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se resumieron usando medianas y rangos intercuartílicos (RIC). Previo supuesto de normalidad, la

correlación entre los modelos predictivos y ODx se evaluó con el coeficiente de correlación de Spearman (r). Para llevar a cabo este análisis se utilizaron los valores cuantitativos de EM, MP, NT y ODxPR. El análisis de concordancia se realizó mediante el índice kappa de Cohen (IK) para las categorías de EM, MP y NT con la clasificación de riesgo de ODx. El grado de concordancia se estableció de acuerdo con las categorías definidas por Landis.¹⁶ Finalmente, el área bajo la curva se estimó conforme a la categoría de riesgo de ODx, considerada como prueba de referencia. Los análisis estadísticos se realizaron con Stata versión 16.

Resultados

Cohorte completa

Se analizaron los datos de 122 pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad (Figura 1). La mediana de edad al diagnóstico fue 58 años (RIC = 49-66). El cáncer de mama fue detectado por tamización (mamografía) en 89.3 % de las pacientes. En la Tabla 1 se resumen los hallazgos histopatológicos.

Los modelos predictivos se calcularon con los datos clínico-patológicos disponibles. Al menos una EM fue calculada en 116/122 pacientes (en 107 se calcularon las tres EM), el MP y el NT se calcularon en 119/122 pacientes. Los tres modelos se efectuaron en 113/122 pacientes. No existió información suficiente en las nueve pacientes restantes. Según la clasificación de riesgo de los modelos predictivos y de ODx, la

Tabla 1. Características clínicas de la cohorte del estudio

Características	Mediana	RIC
Edad en años	58	49-66
Tamaño tumoral en milímetros	15	10-19
	n	%
Método de detección del tumor		
Tamización	109	89.3
Síntomas*	13	10.7
Grado histológico		
G1	30	24.6
G2	75	61.5
G3	14	11.5
Sin dato	3	2.4
Patología		
Carcinoma ductal invasor	104	85.2
Carcinoma lobular invasor	8	6.6
Carcinoma ductal y lobular invasor	6	4.9
Carcinoma ductal con otros tipos de CM	4	3.3
Receptor de progesterona		
Negativo	5	4.1
Positivo	117	95.9
Ki67		
< 20 %	71	58.2
≥ 20 %	43	35.2
Sin dato	8	6.6
Riesgo según ecuaciones de Magee		
Bajo riesgo	70	57.4
Riesgo intermedio	44	36.1
Alto riesgo	2	1.6
Sin dato	6	4.9
Riesgo según el modelo Predict		
Bajo riesgo	109	89.3
Riesgo intermedio	9	7.4
Alto riesgo	1	0.8
Sin dato	3	2.5
Riesgo según el nomograma de la Universidad de Tennessee		
Bajo riesgo	85	69.7
Alto riesgo	34	27.9
Sin dato	3	2.4
Clasificación de riesgo según ODx		
Bajo riesgo	98	80.3
Alto riesgo	24	19.7
Total	122	100

*Lesión palpable, retracción del pezón, dolor. CM: cáncer de mama; RIC: rango intercuartílico.

mayoría de las pacientes se agruparon en la categoría de bajo riesgo (Tabla 1).

Se encontró correlación entre EM y ODx ($r = 0.28$, $p = 0.002$); no hubo correlación entre ODx y los otros modelos (MP, $r = 0.07$ y $p = 0.408$; NT, $r = 0.16$ y $p = 0.079$). La concordancia fue aceptable entre ODx

y EM (IK = 0.35, IC 95 % = 0.18-0.50, $p < 0.001$) y MP (KI = 0.24, IC 95 % = 0.04-0.45, $p < 0.001$). La concordancia entre ODx y NT fue inferior (IK = 0.16, IC 95 % = 0.03-0.34, $p = 0.04$).

Las áreas bajo la curva para EM, MP y NT fueron 0.61 (IC 95 % = 0.49-0.73), 0.61 (IC 95 % = 0.52-0.70) y 0.59 (IC 95 % = 0.48-0.70), respectivamente.

Cohorte mayor de 50 años

Se incluyeron 85 pacientes (69.7 %) en este subgrupo. Para el primer análisis se excluyeron 37 pacientes con riesgo intermedio determinado con EM y cuatro con MP.

El grado de concordancia entre EM y ODxPR fue aceptable (IK = 0.37, $p = 0.012$). La especificidad del modelo EM fue de 97.6 % y el valor predictivo negativo indica que cuando este modelo clasifica las pacientes como bajo riesgo, la probabilidad de que el resultado del ODxPR sea bajo riesgo es de 95.4 % (Tabla 2).

El grado de concordancia del MP fue bajo (IK = 0.16, $p = 0.012$), el valor predictivo negativo de 88.6 % y la concordancia entre NT y ODxPR no fue estadísticamente significativa (Tabla 2).

De acuerdo con el área bajo la curva, la capacidad para discriminar entre grupos de riesgo fue mayor con las EM (65.5 %, IC 95 % = 0.32-0.98), seguida por la determinada mediante MP (55.0 %, IC 95 % = 0.45-0.65) y, finalmente, con NT (52.5 %, IC 95 % = 0.38-0.67) (Figura 2).

En el segundo análisis, 80 pacientes tuvieron información suficiente para los tres modelos. Cuando con los tres se clasificó a las pacientes con bajo riesgo ($n = 37$), se identificó 97.3 % de probabilidad de calificar con el mismo riesgo mediante ODxPR (valor predictivo negativo). La capacidad de discriminación entre los grupos de riesgo fue de 79.0 % (IC 95 % = 0.46-1.00) (Figura 3). Además, cuando los tres modelos fueron aplicados a cada paciente mayor de 50 años, el nivel de concordancia fue moderado (45.0 %) entre las categorías en las que clasificaron.

Discusión

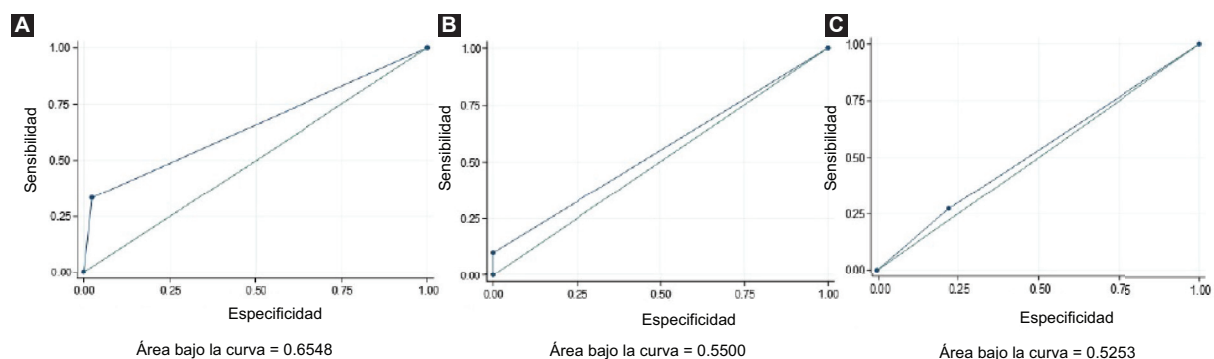
En este estudio se realizó una evaluación retrospectiva para determinar el grado de concordancia entre tres modelos clínico-patológicos predictivos y el ODxPR en pacientes con cáncer de mama temprano luminal, para lo cual se calculó el riesgo de recurrencia en pacientes con resultados disponibles de ODx.

Tabla 2. Características operacionales de los modelos clínicos comparados con ODx en pacientes mayores de 50 años

Categoría de riesgo estimada según modelo	ODxPR			IK (IC 95 %)	p	Sensibilidad (IC 95 %)	Especificidad (IC 95 %)	VPP (IC 95 %)	VPN (IC 95 %)	ABC (IC 95 %)
	Alto	Bajo	Total							
Ecuaciones de Magee										
Alto	1	1	2	37.0 % (−0.19-0.93)	0.012*	33.3 % (0-100)	97.6 % (91.8-100)	50.00 % (0-100)	95.4 % [†] (87.9-100)	0.65 (0.32-0.98)
Bajo	2	41	43							
Total	3	42	45							
Modelo Predict										
Alto	1	0	1	0.16 (−0.12-0.44)	0.012*	10.0 % (0.00-33.6)	100.0 % (99.3-100)	100.0 % (50.00-100)	88.6 % (80.7-96.2)	0.55 (0.45-0.65)
Bajo	9	69	78							
Total	10	69	79							
Nomograma de la Universidad de Tennessee										
Alto	3	16	19	0.04 (−0.18-0.25)	0.071	27.2 % (0-58.1)	77.8 % (67.5-88.1)	15.8 % (0-34.8)	87.5 % (78.6-96.4)	0.52 (0.38-0.67)
Bajo	8	56	64							
Total	11	72	83							
Tres modelos**										
No bajo	2	3	5	0.45 (0.004-0.90)	0.002*	66.7 % (0-100)	92.31 % (82.6-100)	40.0 % (0-92.9)	97.3 % [†] (90.7-100)	0.79 (0.46-1.00)
Bajo	1	36	37							
Total	3	39	42							

*p < 0.005. **Ecuaciones de Magee + modelo Predict + nomograma de la Universidad de Tennessee; [†]VPN > 90 %.

ABC: área bajo la curva; IK: índice kappa de Cohen; ODxPR: puntuación de recurrencia de OncotypeDx®; p: valor de P para IK; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.



En evaluaciones individuales, EM y NT demostraron la mayor y menor concordancia con ODxPR, respectivamente. Sin embargo, el grado de concordancia fue insuficiente para reemplazar a ODx.

El hallazgo más significativo estribó en que al estimar un bajo riesgo con los tres modelos predictivos

juntos (EM + MP + NT) en mujeres mayores de 50 años, en la mayoría de los casos también se registró bajo riesgo con ODx. Solo una de las 37 pacientes con bajo riesgo en los tres modelos fue clasificada con alto riesgo mediante ODx, con un valor predictivo negativo de 97.3 % (IC 95 % = 90.7-100%). Por otra parte, dicha

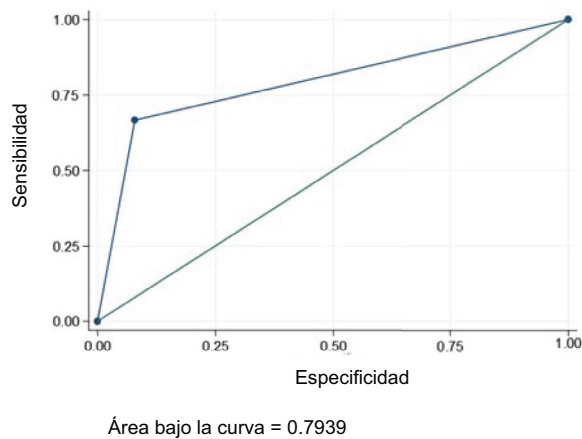


Figura 3. Curva ROC para todos los modelos cuando las pacientes mayores de 50 años se clasifican en la misma categoría de riesgo (área bajo la curva = 0.79, IC 95 % = 0.46-1.00).

correlación no fue encontrada en mujeres de 50 años o menores, por ende, las pruebas genómicas no pueden ser reemplazadas con modelos clínico-patológicos de estimación del riesgo en este subgrupo.

Las pruebas genómicas como ODx, MammaPrint®, PAM50 y Endopredict, que estiman el riesgo de recurrencia a través del análisis de la expresión genómica, han revolucionado el tratamiento del cáncer de mama temprano luminal. Cabe destacar que la quimioterapia adyuvante y sus consecuencias pueden ser evitadas en las pacientes con bajo riesgo de recurrencia. A pesar de lo anterior, los costos y los largos tiempos de procesamiento han limitado la adopción generalizada de estas pruebas en la práctica clínica, principalmente en países de bajos y medianos ingresos.

En la plataforma de estratificación del riesgo MammaPrint® se recomienda que la decisión de realizar la prueba debe basarse inicialmente en la determinación del riesgo clínico, dividiendo a la población en dos subgrupos: con alto y bajo riesgo clínico. MammaPrint® debe efectuarse en pacientes con alto riesgo clínico. Por otro lado, tanto la prueba genómica como la terapia citotóxica pueden omitirse en pacientes con bajo riesgo clínico.³

En cuanto a ODx, esta prueba ha sido incorporada en el manejo clínico de cáncer de mama temprano RH+/Her2-/N0-1. En el Reino Unido, es cubierta por el National Health Service, de acuerdo con la recomendación de The National Institute for Health and Care Excellence para su uso en grupos con riesgo intermedio (aquellos con un beneficio esperado de la quimioterapia adyuvante de 3.5 a 5 %). En contraste,

no se recomienda ODx en los grupos con bajo o alto riesgo, en los cuales se debe administrar hormonoterapia sola o quimioterapia adyuvante seguida de hormonoterapia, respectivamente.¹⁷

Alternativamente, las herramientas de predicción basadas en características clínico-patológicas han sido diseñadas para estimar el riesgo de recurrencia de cáncer de mama y son especialmente útiles cuando el acceso a las pruebas genómicas es limitado. Estas incluyen EM, MP y NT.^{18,19} Tanto EM como NT han sido modelos validados en cohortes retrospectivas y comparados con ODx. MP comparte características similares con los otros dos modelos, aunque no ha sido validado con datos de ODx.

La mayor fortaleza de este estudio estriba en que los resultados demuestran que ODx y, consecuentemente, la terapia citotóxica, pueden omitirse con seguridad en las mujeres mayores de 50 años en quienes se determina bajo riesgo de recurrencia mediante los tres modelos predictivos. La literatura disponible acerca de estos se refiere solo a estudios de comparación y validación de cada uno con ODx; no hay análisis que comparen o validen la combinación de los tres modelos con las pruebas genómicas.

La presente investigación está limitada por su naturaleza retrospectiva y el reducido tamaño de muestra. Otra limitación radica en la adjudicación del H-score con base en el grado de expresión de los receptores hormonales o puntuaciones de Allred aun cuando el H-score como tal no fue reportado. Una evaluación prospectiva con un tamaño de muestra mayor podría confirmar los hallazgos que informamos. Adicionalmente, los resultados no pueden ser extrapolados a pacientes con cáncer de mama temprano luminal y con uno a tres ganglios linfáticos positivos, escenario en el cual ODx ha probado ser útil recientemente.²

Conclusión

Los hallazgos de este estudio demuestran que en mujeres mayores de 50 años, una clasificación consistente de bajo riesgo en los tres modelos predictivos (EM, MP y NT) se correlaciona con los resultados de ODx. Por ende, la combinación de los tres modelos en esa población permite omitir con seguridad el análisis genómico, lo cual reducirá costos y demoras innecesarias asociadas a la atención de la salud.

No se encontró concordancia entre las puntuaciones de los modelos predictivos y los resultados de ODx en mujeres ≤ 50 años ni en las mujeres en quienes

difiere la puntuación de los tres modelos. Se justifica realizar estudios prospectivos a mayor escala que permitan la generalización de los resultados.

Financiación

Los autores declaran que no recibieron financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de los sujetos humanos y animales.

Los autores declaran que los procedimientos seguidos se ajustan a las normas del comité de ética de investigación clínica correspondiente y a las del Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la intimidad y al consentimiento informado. Los autores obtuvieron la aprobación del comité de ética para el análisis y la publicación de los datos clínicos adquiridos de forma rutinaria y no fue necesario el consentimiento informado para este estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. France: International Agency for Research on Cancer; 2020.
2. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstein F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;385:2336-47.
3. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:717-29.
4. Wallden B, Strohoff J, Nielsen T, Dowidar N, Schaper C, Ferree S, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Med Genomics*. 2015;8:54.
5. Kronenwett R, Bohmann K, Prinzler J, Sinn BV, Haufe F, Roth C, et al. Decentral gene expression analysis: analytical validation of the endopredict genomic multianalyte breast cancer prognosis test. *BMC Cancer*. 2012;12:456.
6. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:111-21.
7. Farrugia DJ, Landmann A, Zhu L, Diego EJ, Johnson RR, Bonaventura M, et al. Magee equation 3 predicts pathologic response to neoadjuvant systemic chemotherapy in estrogen receptor positive, HER2 negative/equivocal breast tumors. *Mod Pathol*. 2017;30:1078-85.
8. Wishart GC, Bajdik CD, Dicks E, Provenzano E, Schmidt MK, Sherman M, et al. PREDICT Plus: development and validation of a prognostic model for early breast cancer that includes HER2. *Br J Cancer*. 2012;107:800-7.
9. Orluovic A, Bell JL, King M, et al. Nomogram update based on TAILORx clinical trial results - Oncotype DX breast cancer recurrence score can be predicted using clinicopathologic data. *The Breast*. 2019;46:116-25.
10. Shousha S. Oestrogen receptor status of breast carcinoma: Allred/H score conversion table. *Histopathology*. 2008;53:346-7.
11. University of Pittsburgh Medical Center [Internet]. US: Magee Equations™ for Estimating Oncotype DX® Recurrence Score. University of Pittsburgh; 2022. Disponible en: <https://path.upmc.edu/onlineTools/mageequations.html>
12. Predict Breast Cancer [Internet]. UK: University of Cambridge; 2022. Disponible en: <https://breast.predict.nhs.uk/tool>
13. Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM, Dicks E, Greenberg DC, Rashbass J, et al. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:411-7.
14. Updated Breast Cancer Nomograms: Prediction for a Low-risk and a High-risk Oncotype DX Recurrence Score [Internet]. University of Tennessee Medical Center. Disponible en: <https://utgsm.shinyapps.io/OncotypeDXCalculator>
15. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:2395-2405.
16. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159-174.
17. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. National Institute for Health and Care Excellence. Reino Unido; 2018.
18. Hou Y, Tozbikian G, Zynger DL, Li Z. Using the modified magee equation to identify patients unlikely to benefit from the 21-Gene Recurrence Score Assay (Oncotype DX Assay). *Am J Clin Pathol*. 2017;147:541-8.
19. Down SK, Lucas O, Benson JR, et al. Effect of PREDICT on chemotherapy/trastuzumab recommendations in HER2-positive patients with early-stage breast cancer. *Oncol Lett*. 2014;8:2757-61.