Rev. Chilena de Cirugía. Vol 59 - Nº 2, Abril 2007; págs. 109-115

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Evaluación de un modelo computacional para la indicación de quimioterapia en cáncer de mama*

Evaluation of a computer program in use of adjuvant chemotherapy in early breast cancer

Drs. CÉSAR SÁNCHEZ R.[1], HÉCTOR GALINDO A.[1], ERIC ORELLANA U.[1], MAURICIO CAMUS A.[2], MARISA BUSTOS C.[3], MANUEL ÁLVAREZ Z.[1], PELAYO BESA de C.[3]

[1]Departamento de Hematología-Oncología, Oncología Médica Centro de Cáncer.
[2]División de Cirugía, Sección Cirugía Oncológica. [3]Unidad de Radioterapia Centro de Cáncer.
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

RESUMEN

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en Chile. El tratamiento adyuvante con quimioterapia ha demostrado disminuir la recurrencia y muerte por la enfermedad. La recomendación de usar adyuvancia en un paciente individual es compleja y depende de la evaluación del riesgo de recaída, muerte y condición del enfermo. Adjuvant! es un modelo computacional útil en la predicción de la sobrevida y beneficio de la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. El modelo Adjuvant! se estudió en nuestra población de pacientes para conocer el beneficio estimado de la quimioterapia y la relación con su prescripción. Se aplicó Adjuvant! a 125 pacientes con cáncer de mama precoz (T1N0M0) tratadas con cirugía conservadora y radioterapia, 20 (16%) recibieron quimioterapia adyuvante. Según el modelo, el beneficio absoluto en sobrevida global a 10 años con quimioterapia en este grupo es de 1.3% (0,1-11,1%) y la reducción absoluta en el riesgo de recurrencia de 6.45% (0.4-20%). Un 25% de pacientes obtendría un beneficio en sobrevida global mayor del 2% y un 58,4% (73/125) mayor al 1%. De las pacientes de nuestra serie que recibieron quimioterapia un 50% (10/20) recibirían un beneficio esperado en sobrevida global menor al 2%. La mediana de beneficio del tratamiento combinado quimioterapia / hormonoterapia en la sobrevida global es de 1,8% (2-11,1) y en la sobrevida libre de enfermedad de 10.5% (1-25,6%). En estudios clásicos, al consultar a pacientes ya tratadas, más del 50% usarían nuevamente quimioterapia por un beneficio absoluto menor al 1%.

PALABRAS CLAVE: ***Mama, quimioterapia, adyuvante.***

SUMMARY

Breast cancer is the second cause of female death in Chile. Adjuvant chemotherapy has reduced breast cancer recurrence and death. The decision to use adjuvant chemotherapy for a specific patient is complex and must consider the general condition of the patient and its risks of recurrence and death. The computer model called Adjuvant! was designed for breast cancer to predict survival and determine the

*Recibido el 11 de Octubre de 2006 y aceptado para publicación el 22 de Diciembre de 2006.
Correspondencia: Dr. Pelayo Besa de C.
Diagonal Paraguay 319, Santiago, Chile
Fax: 56-2-247237
Email: pbesa@med.puc.cl

benefit of adjuvant chemotherapy. The Adjuvant! model was calculated for our population of breast cancer patients to determine the predicted benefit of chemotherapy and compare it with the actual indication. The Adjuvant model was applied to 125 patients with early breast cancer, (T1N0M0), treated with breast conserving surgery and post operative radiotherapy. Adjuvant chemotherapy was use in 20 patients (16%). According to the predictive model the absolute 10-year survival benefit with chemotherapy is 1.3% (0.1-11.1%) and the absolute recurrence risk reduction is 6.45% (0.4-20%). For 25% of the patients chemotherapy would result in an overall survival benefit larger than 2% and for 58.4% (73/125) larger than 1%. In our series 50% (10/20) received chemotherapy with a predicted overall survival benefit less than 2%. The median benefit with the combination of chemotherapy and hormonal therapy in overall survival was 1.8% (0.2-11.1) and in disease free survival was 10.5% (1-25.6%). Reports from the literature indicate that more that 50% of patients treated with chemotherapy would agree to receive it again for a benefit less than 1%.

KEY WORDS: ***Breast, chemotherapy, adjuvant.***

INTRODUCCIÓN

Una de cada 7 mujeres en Estados Unidos desarrollará cáncer de mama (CM) durante su vida[1], mientras que en Chile esta cifra se acerca a una de cada 14 mujeres. El año 2001 el CM ocupó la 2° causa de muerte por neoplasias en el sexo femenino[2].

En los años 60 hubo un cambio en la visión del tratamiento del CM, desde la perspectiva de una enfermedad locorregional, curable con cirugía, a la de una enfermedad sistémica, en la que se apoya el uso de quimioterapia (QT)[3,4]. La QT sistémica, con o sin terapia hormonal según las características biológicas del tumor, es la terapia adyuvante actual estándar en pacientes con CM con linfonodos positivos y en una gran proporción de pacientes con linfonodos negativos y factores de riesgo adverso[5].

Actualmente 30-50% de los tumores son diagnosticados mamográficamente y hasta un 30% pueden medir menos de 1 centímetro[6]. Esto contrasta con lo que pasaba en la década de los 60 cuando el 80% de los tumores eran detectados al examen físico y medían mas de 2 centímetros.[6-8].

El cambio epidemiológico en la presentación del CM, cada vez con mayor incidencia de tumores pequeños y sin compromiso linfático, conlleva un desafío para definir la oportunidad y la indicación del tratamiento sistémico con QT[5,6].

Existe un grupo de buen pronóstico, formado por tumores pequeños y sin compromiso nodal axilar, cuya probabilidad de recaída a 10 años es inferior al 10%. En estos casos el beneficio absoluto en sobrevida global (SG) de la poliquimioterapia es de un 2,6% en mujeres menores de 50 años y de un 1% en el grupo mayor de 50 años[6,9,10].

Predecir el beneficio de la terapia adyuvante en una paciente individual es complejo. La estimación de este beneficio puede influir en la decisión acerca del uso de estas terapias[5]. Una herramienta eficaz para estimar riesgos individuales de la enfermedad y beneficio de la terapia adyuvante es un modelo computacional: Adjuvant! (www.adjuvant online.com)[11]. Este modelo puede ser utilizado para predecir objetivamente el beneficio de la terapia sistémica adyuvante en mujeres con CM en etapas I y II.

El objetivo del presente trabajo es evaluar, en nuestra población de pacientes T1N0M0, cual es el beneficio, estimado por el modelo Adjuvant!, de la QT y de que modo podría influir en la indicación de terapia adyuvante en pacientes con CM en etapa precoz.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizaron las historias clínicas de 125 pacientes con CM infiltrante, de tamaño menor o igual a 2 centímetros en su diámetro mayor histopatológico, sin compromiso nodal axilar y en ausencia de metástasis sistémicas (T1N0M0), que fueron sometidas a mastectomía parcial, disección axilar y luego radioterapia adyuvante desde Enero de 1997 a Mayo del año 2004.

De las historias clínicas se obtuvo: edad, comorbilidad, tamaño tumoral del componente infiltrante, grado histológico, estudio de receptores de estrógeno (RE), progesterona (RP) y Her2/neu (Receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2); además uso de terapia adyuvante sistémica.

La sobrevida libre de enfermedad (SLE) se definió como el tiempo desde el diagnóstico hasta la confirmación histológica de una recurrencia local, tumor contralateral o a distancia. La SG se calculó desde el momento del diagnóstico hasta la muerte.

El análisis estadístico de sobrevida se hizo utilizando Kaplan Meier. Para cada paciente se calculó la SG, sobrevida específica por enfermedad (SEE), mortalidad por CM, porcentaje de recurrencia a 10 años y el beneficio absoluto en SG y SLE

aportado por la terapia sistémica de acuerdo al programa Adjuvant! (www.adjuvantonline.com). Este programa requiere información individual de edad al diagnóstico, estado de receptores, tamaño tumoral y grado histológico. Se aplicaron factores de corrección de acuerdo al grupo etáreo, comorbilidad y estado de Her2/neu según lo recomendado por Adjuvant! Los cálculos se realizaron utilizando quimioterapias de segunda generación (FAC: fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida) y tratamiento hormonal con tamoxifeno.

Los datos de SG, SEE, SLE, mortalidad por CM y recurrencia se calcularon para cada paciente individual en riesgos absolutos, según el Adjuvant! y se reportan como medianas, con sus respectivos rangos para el grupo total de pacientes.

Características de las pacientes

Las características de las pacientes se resumen en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 55 años, con un rango de 35 a 80 años. El 68% de las pacientes tenía más de 50 años al diagnóstico. El tamaño tumoral promedio fue de 11,6 mm, 47 tumores (37,6%) medían 10 mm o menos, 48 (38,4%) entre 10,1 y 15 mm y 30 (24%) medían más de 15 mm.

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante.

El grado histológico en su gran mayoría fue 1 y 2. Sólo un 14% de los tumores eran grado 3. La presencia de RE detectada por métodos inmunohistoquímicos se pesquisó en 111/125 (88,8%) pacientes y fue positiva en 89/111 (82%). En 105 (84%) pacientes se estudió el estado de los RP, en 76/105 (72,3%) fue positivo. Un 78,4% (98/125) de las pacientes tenía RE y/o RP positivos.

En 80% de los casos se realizó estudio de Her2/neu. Un 68% del total de biopsias mostró negatividad para Her2/neu y sólo un 2,4% se informó como Her2/neu 3+(positivo).

El promedio de linfonodos disecados fue de 15. Al evaluar el uso de terapia adyuvante observamos que a un 80% de las pacientes se les indicó usar tamoxifeno y en un 16% (20/125) se utilizó QT adyuvante.

A una mediana de seguimiento de 40.4 meses no se presentaron recurrencias ipsilaterales, tres pacientes (2,4%) presentaron segundos primarios contralaterales y 3 (2,4%) desarrollaron enfermedad sistémica. Dos de estos últimos pacientes (1,26%) han fallecido a consecuencia de su cáncer. La SLE a 3 años fue de un 95% (Figura 1), con una SG de un 96,5% (Figura 2).

Tabla 1

CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

Número de Pacientes	*125*
Edad (años)	
Promedio	55
35-50	41
51-60	44
61-70	29
71-80	11
Tamaño tumoral componente infiltrante	
0-5 mm	11
5.1-10 mm	36
10.1-15 mm	48
15.1-20 mm	30
Tipos histológicos	
Ductal infiltrante	91
Tubular	12
Lobulillar	11
Mucinoso	3
Medular	2
Combinaciones	6

RESULTADOS

Al aplicar el modelo computacional Adjuvant! a las 125 pacientes la mediana de SG esperada, sin tratamiento, a 10 años es de un 85,9%. Un 48,8% (61/125) tiene una probabilidad de SG a 10 años mayor del 90% y un 14,4% (18/125) mayor del 95%. La probabilidad de fallecer por CM a 10 años es de 3% (0,7-27,9%). Un 9,6% (12/125) de las mujeres tienen un riesgo de fallecer por CM mayor del 10% (Tabla 2).

La probabilidad de recaídas a 10 años es de un 17,8% y un 96% (120/125) tiene una probabilidad

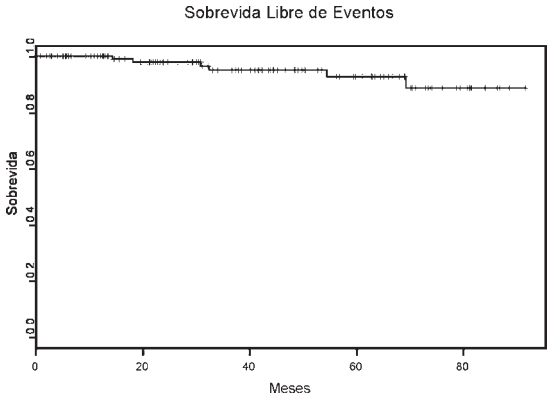


Figura 1. Sobrevida libre de enfermedad de 125 pacientes con cáncer de mama T1N0M0, tratados con mastectomía parcial y radioterapia adyuvante.

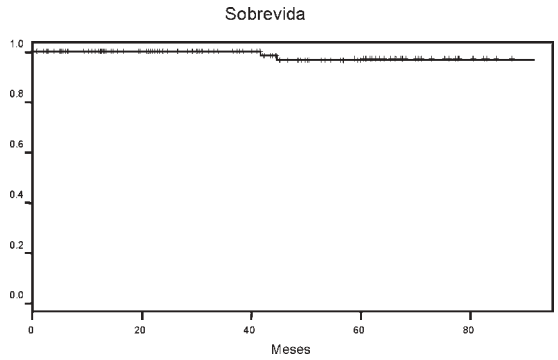
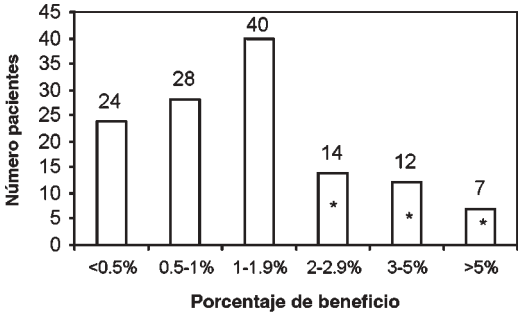


Figura 2. Sobrevida global de 125 pacientes con cáncer de mama T1N0M0, tratados con mastectomía parcial y radioterapia adyuvante.



* 33 pacientes con beneficio esperado mayor o igual al 2%.

Figura 3. Beneficio esperado en SG con QT, según Ayuvant! en 125 pacientes con CM T1N0M0.

de recaída mayor al 10%. (Tabla 3) El beneficio absoluto de la QT sistémica en SG a 10 años es de un 1,3% (0,1-11%) (Figura 3) y el beneficio en la SLE un 6,45% (0,4-20%) (Figura 4). El beneficio del tratamiento combinado (quimioterapia + hormonoterapia) en SG es de 1,8% (0,2-11,1%) (Tabla 4). El aumento de la SG a 10 años en pacientes con RE/RP positivos es de 1%. (0,1-4,1%) La mejoría en la SLE es de 6,5% (0,6-13,6%) (Tabla 5).

Tabla 2

SOBREVIDA GLOBAL, MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA Y MORTALIDAD POR OTRAS CAUSAS A 10 AÑOS EN 125 PACIENTES CON CM T1N0M0 CALCULADO SEGÚN ADJUVANT

	Promedio (%)	*Mediana (%)*	*rango (%)*
Sobrevida global	85,09	89,9; DS:13,3	8,3-97,5
Mortalidad por CM	4,9	3; DS:4,2	0,7-27,9
Mortalidad por otras causas (comorbilidad)	9,97	4,4; DS:13,6	1,2-90,5

CM: cáncer de mama.
DS: desviación estándar.

Tabla 3

SOBREVIDA SIN RECAÍDA Y PORCENTAJE DE RECAÍDAS A 10 AÑOS EN 125 PACIENTES CON CM T1N0M0 CALCULADO SEGÚN ADJUVANT

	Promedio (%)	*Mediana (%)*	*rango (%)*
Sobrevida global a 10 años sin CM	70,1	73,6; DS: 14,3	3,9-83,7
Recaídas	19,3	17,8; DS: 6,47	1,7-47,8

CM: cáncer de mama.
DS: Desviación estándar.

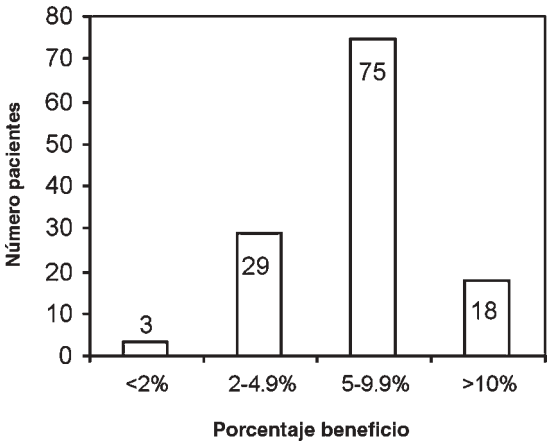


Figura 4. Beneficio esperado en SLE con QT, según Adyuvant! en 125 pacientes con CM T1N0M0.

Tabla 4

BENEFICIO EN SOBREVIDA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD A 10 AÑOS EN 125 PACIENTES CON CM T1N0M0 CALCULADO SEGÚN ADJUVANT

Tratamiento	*SG% Mediana; rango*	*SLE% Mediana, rango*
Tamoxifeno	0,9; 0,0-4,1	6,0; 0-13,6
Quimioterapia	1,3; 0,1-11,1	6,45; 0,4-20
QT/Tam	1,8; 0,2-11,1	10,5; 1-25,6

SG%: porcentaje de beneficio absoluto en sobrevida global.
SLE%: porcentaje de beneficio absoluto en sobrevida libre de enfermedad.
QT/Tam: quimioterapia y tamoxifeno.

Tabla 5

BENEFICIO EN SOBREVIDA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD A 10 AÑOS CON EL USO DE TAMOXIFENO, EN PACIENTES CON RE/RP POSITIVOS (98/125), CALCULADO SEGÚN ADJUVANT

	SG% Mediana, rango	*SLE% Mediana, rango*
Tamoxifeno	1,0 (0,1-4,1)	6,5(0,6-13,6)
Quimiot/Tam	1,6 (0,2-8,3)	10,5(1-25,6)

SG%: Porcentaje de beneficio absoluto en sobrevida global.
SLE%: Porcentaje de beneficio absoluto en sobrevida libre de enfermedad.

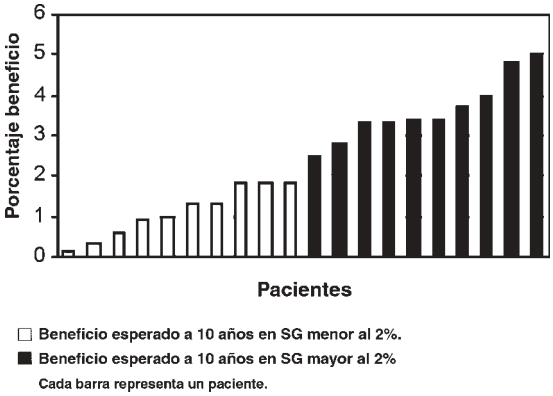


Figura 5. Beneficio esperado a 10 años en SG, en pacientes que recibieron quimioterapia.

En nuestra población, usando QT tipo FAC, un 26,4% (33/125) de las pacientes obtendría un beneficio absoluto en SG mayor o igual al 2% y un 58,4% (73/125) una mejoría absoluta en la SG mayor al 1% (Figura 3).

De las pacientes que recibieron QT un 50% (10/20) obtendrían un beneficio sobre este margen (mayor del 2%) (Figura 5). Por otro lado un 18,4% (23/125) de pacientes con un beneficio en SG calculado mayor 2% no recibieron QT.

DISCUSIÓN

Las recomendaciones de tratamiento adyuvante en CM etapas I y II se basan en una estimación clínica de la probabilidad de recaída y muerte por CM y del probable beneficio de la terapia adyuvante. La estimación de estas probabilidades se basa en la etapa de la enfermedad (TNM), características patológicas de la neoplasia y eficacia del tratamiento[12-14]. De este modo; tumores pequeños (T1: Tamaño tumoral menor o igual a 2 centímetros), sin compromiso de los nodos linfáticos (N0), y en ausencia de enfermedad metastásica (M0) tienen un mejor pronóstico en comparación con tumores en etapas más avanzadas. Sin embargo, este grupo de tumores T1N0M0 es heterogéneo y la discusión de tratar sólo con cirugía y/o radioterapia, o agregar tratamiento sistémico postoperatorio (adyuvancia) ha sido larga y controversial.

La clasificación TNM es insuficiente para definir cuales pacientes, dentro de este grupo de mejor pronóstico, tienen alto riesgo de recurrencia y para los cuales la QT adyuvante es recomendable[14,15]. El desarrollo del conocimiento de las bases moleculares del cáncer de mama y del genoma humano ha permitido el desarrollo de marcadores genéticos-moleculares, que podrían reemplazar a futuro los factores pronósticos utilizados actualmente al decidir la terapia[16]. La técnica de microarrays permite el estudio de los niveles de expresión de miles de genes simultáneamente, logrando clasificar tumores histológicamente similares en subtipos específicos.

Van 't Veer *et al,* identificó los patrones de expresión de 98 tumores mamarios primarios de mujeres menores de 55 años, en estadios precoces. A través de la identificación de 70 genes clasificó tumores con mayor o menor riesgo de recurrencia con independencia del compromiso ganglionar; es decir, sin utilizar la clasificación TNM. La probabilidad de sobrevida libre de metástasis a distancia fue de 85,2% en el grupo de pacientes con buen pronóstico y de 50,6% en el grupo de mal pronóstico. Su estudio concluye que este modo de estudiar el pronóstico del CM en estadio precoz, es superior al riesgo calculado por variables clásicas[17]. En el futuro probablemente utilizaremos esta información para identificar pacientes con buen pronóstico o buenos respondedores a tipos específicos de terapias[18].

El grupo colaborativo EBCTCG (Early breast cancer trialists' collaborative group) actualizó los resultados de un metaanálisis con un seguimiento a 15 años, incluyendo 194 estudios randomizados de quimioterapia u hormonoterapia adyuvante iniciados desde 1995[19]. Los resultados muestran que la poliquimioterapia basada en antraciclinas reduce el riesgo anual de muerte por CM un 38% en mujeres menores de 50 años y un 20% en mujeres de entre 50-69 años. Sin embargo, el beneficio absoluto de la poliquimioterapia es menor en pacientes sin compromiso de linfonodos axilares: 7% de beneficio absoluto en sobrevida global en el grupo menor de 50 años y 2,8% en el grupo mayor de 50 años.[10]

En una población de pacientes con CM precoz, el Adjuvant![11], podría ser una herramienta útil para predecir el pronóstico de la enfermedad y evaluar el beneficio de la terapia adyuvante sistémica. Los riesgos estimados por Adjuvant! se basan en la sobrevida global a 10 años de mujeres entre los 36 a 69 años diagnosticadas con CM entre 1992 y 1998 en EEUU, registrados en el Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Los estimados de la eficacia del tamoxifeno y quimioterapia adyuvantes provienen de la información contenida en el metaanálisis del EBCTCG de 1998[10]. Este modelo computacional ha sido validado en una población de 4083 pacientes con CM localizado para predecir SG, SEE y SLE. Los resultados calculados por el Adjuvant! (esperados) y observados a 10 años en SG, SEE y SLE difieren globalmente en sólo 1%[20].

El Adjuvant! aplicado a nuestra población evidencia que de las pacientes que recibieron QT un 50% (10/20) tendría un beneficio esperado en SG a 10 años menor al 2%, mientras 23 pacientes, 18%, con un beneficio esperado mayor al 2% no recibieron este tratamiento. Es importante considerar que el beneficio en SLE es superior al alcanzado en SG, lo que claramente tienen un impacto en la calidad de vida de las pacientes que no tienen recaídas.

Ravdin y colaboradores encuestaron a pacientes con CM que habían recibido QT adyuvante; aún cuando la mayoría de las pacientes sobreestimó el riesgo de recurrencia de la enfermedad y el beneficio de la terapia, más de un 50% aceptaría recibir tratamiento con QT por un beneficio absoluto en sobrevida global menor del 1%[21,22]. Cuando la misma pregunta se hace a médicos éstos exigen mayor beneficio para aceptar el tratamiento[23]. No existe un estudio nacional en pacientes ni en personal de salud acerca de la disposición a recibir quimioterapia cuando se dispone de los beneficios estimados individuales en SG, SEE y SLE asociados al tratamiento.

El proceso de decidir QT adyuvante en tumores de “buen pronóstico” es complejo y difícil frente al paciente individual. Adyuvant! es una herramienta de ayuda en la toma de decisiones.

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la forma en que un modelo computacional puede modificar la indicación de QT adyuvante; sin embargo, este trabajo tiene algunas limitaciones. Un 21,6% de los pacientes no tiene información del estado de receptores hormonales, quedando como no definido al ingresar la información al modelo computacional.

El uso de información retrospectiva no permite conocer los motivos específicos que llevaron al uso o no de QT; es de suponer que en algunos casos la indicación médica pudo ser rechazada por la paciente. El Adjuvant! tiene un margen de error mayor o igual al 2% en algunos subgrupos de pacientes: pacientes tratados con QT adyuvante o terapia combinada (QT/ hormonoterapia), pacientes con tumores pequeños (T1), RE positivos, grado histológico 3, invasión vascular linfática. Este error tiende a sobreestimar la SG y SLE[20]. Además el modelo no corrige sus resultados de acuerdo al tipo histológico. Es necesario un seguimiento a largo plazo para medir la precisión del Adjuvant! en definir el riesgo de recaída y de muerte en nuestro grupo de pacientes.

En conclusión, en esta población de pacientes con CM precoz el Adjuvant! permite cuantificar el beneficio de la QT en un paciente individual y podría homogeneizar la recomendación de esta terapia sobre la base de un beneficio esperado en SG y SLE preestablecido. Son necesarios estudios en nuestra población para definir la aceptación de la QT en el paciente y en el equipo de salud cuando la información del pronóstico y resultados de la terapia son estimados previamente mediante un sistema computacional.

REFERENCIAS

1. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, *et al.* Cancer Statistics 2005. CA Cancer J Clin 2005; 55: 10-30.
2. Orellana C, Torres S, Derio L, Prieto M. Cancer care in Chile. Lancet Oncol 2003; 4: 653-656.
3. Fisher B. The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective. Cancer Res 1992; 52: 2371-2383.
4. Fisher B. Systemic chemotherapy as an adyuvant to surgery in the treatment of breast cancer. Cancer 1969; 24: 1286-1289.
5. Aapro M. Adyuvant therapy of primary breast cancer: a review of key findings from the 7th international conference, St. Gallen, February 2001. Oncologist 2001; 6: 376-385.
6. Cady B, Stone M, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer: Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. Arch Surg 1996; 131: 301-308.
7. Fisher B, Slack NH, Bross LD. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. Cancer 1969; 24: 1071-1080.
8. Joensuu H, Toikkanen S. Comparison of breast carcinomas diagnosed in the 1980’s with those diagnosed in the 1940s to 1960s. Br Med J 1991; 303: 155-158.
9. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormo-

nal, cytotoxic or inmune therapy.133 randomised trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. Lancet 1992; 339: 71-85.

10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 352: 930-942.
11. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, *et al.* Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 980-991.
12. Yarbro J, Page D, Fielding L. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. Cancer 1999; 86: 2436-2446.
13. Goldhirsh A, Glick J, Gelber R, Coates A, Senn H. Meeting Highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 3817-3827.
14. Singletary E, Allred C, Ashley P, Bassett L, Berry D, Kirby I, *et al.* Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for Breast Cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 3628-3636.
15. Mirza A, Mirza N, Vlastos G, Singletary S. Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. Annals of Surgery 2002; 235: 10-26.
16. Hayes DF. Prognostic and predictive factors for breast cancer: Translating technology to oncology. J Clin Oncol 2005; 23: 1596-1597.
17. Van De Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. New Engl J Med 2002; 347: 1999-2009.
18. Pusztai I, Ayers M, Stec J, Hortobágyi G. Clinical application of cDNA microarrays in Oncology. Oncologist 2003; 8: 252-258.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687-1717.
20. Olivotto LA, 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: 2716-2725.
21. Ravdin PM, Siminoff LA, Harvey JA. Survey of breast cancer patients concerning their knowledge and expectations of adjuvant therapy. J Clin Oncol 1998; 16: 515-521.
22. Duric Vm, Stockler Mr, Heritier S, Boyle F, Beith J, Sullivan A, *et al.* Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: what makes AC and CMF worthwhile now? Ann Oncol 2005; 16: 1786-1794.
23. Slevin Ml, Stubbs L, Plant Hj, Wilson P, Gregory WM, Armes PJ *et al.* Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. BMJ 1990; 300: 1458-1460.