

Cáncer de Mama Invasor Triple negativo, presentación y sobrevida a 5 años, en el Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” Solca.

Triple Negative Breast Cancer, presentation and survival at 5 years, at the National Cancer Institute "Dr. Juan Tanca Marengo "-Solca.

Katherine García Matamoros¹, Guillermo Paulson Vernaza^{2*}

1. Departamento de Onco-hematología del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Solca-Guayaquil.
2. Departamento Clínico Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Solca-Guayaquil, Ecuador.

*Correspondencia:
gpaulsonv@gmail.com

Teléfono [593] 04 371 8700

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: Ver la página 52

Recibido: 06 Septiembre 2016
Aceptado: 22 Diciembre 2016
Publicado: 31 Marzo 2017

Membrete bibliográfico:

García K, Paulson G. Cáncer de Mama Invasor Triple negativo, presentación y sobrevida a 5 años, en el Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” Solca. Rev. Oncol. Ecu 2017;27(1):43-54.

Resumen

Introducción: El cáncer de mama triple negativo (CMTN) se caracteriza por la ausencia de marcadores inmunohistoquímicos para los receptores de estrógenos, progesterona y el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), se encuentra asociados con una conducta clínica agresiva y baja supervivencia. El objetivo del presente reporte fue determinar la supervivencia en un grupo de pacientes con CMTN en un centro oncológico.

Métodos: El presente estudio retrospectivo, fue realizado en el Instituto Oncológico Nacional-Solca, en el período de estudio enero 2001 a diciembre 2005. Se incluyeron mujeres con CMTN. Las variables descritas fueron demográficas, patrones de recurrencia, supervivencia, adyuvancia, neoadyuvancia y presencia del marcador Ki-67. El paquete estadístico utilizado fue SPSS 19.0 para PC.

Resultados: De 1153 registros de pacientes con cáncer de mama, 250 casos (21.7 %) correspondieron a CMTN, con edad 50 ± 3 años. El Carcinoma ductal infiltrante ocurrió en 235 casos (94 %), Lobular en 9 casos (3.6 %), Carcinoma Medular Atípico en 5 pacientes (2.0 %) y Carcinoma papilar en 1 paciente (0.4 %). La sobrevida global fue de 38.05 meses. 50 pacientes abandonaron el tratamiento con 14.6 meses de supervivencia y 200 casos con 61.54 meses de supervivencia ($P < 0.001$). 81 casos tuvieron recurrencia (40.5 %), a los 15.6 meses. Los sitios más frecuentes de recurrencia fueron: locales 36 %, óseas 28 %, pulmonares 25 %, Sistema Nervioso central 17 % y hepáticas 11 %.

Conclusiones: En el presente estudio la sobrevida de las pacientes con CMTN fue menor a 15 meses en el grupo que abandona el tratamiento y la sobrevida global fue de 38.05 meses.

Palabras Claves: NEOPLASIAS DE LA MAMA TRIPLE NEGATIVAS, PROTEÍNA DE PROTOONCOGÉN HER-2, RECEPTORES ESTROGÉNICOS, ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA, CARCINOMA DUCTAL DE MAMA.

Copyright García et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](#), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Abstract

Introduction: Triple-negative Breast Cancer (TNBC) is characterized by the absence of immunohistochemical markers for estrogen receptors, progesterone and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). It is associated with aggressive clinical behavior and low survival. The aim of this report was to determine the survival in a group of patients with TNBC in a cancer center.

Methods: The present retrospective study was carried out in the National Oncology Institute-SOLCA of Guayaquil, in the study period from January 2001 to December 2005. Women with TNBC were included. The variables described were demographic, recurrence patterns, survival, adjuvant, neoadjuvant and presence of Ki-67 marker. The statistical package used was SPSS 19.0 for PC.

Results: Of 1153 records of patients with breast cancer, 250 cases (21.7%) corresponded to TNBC, with age 50 ± 3 years. Infiltrating ductal carcinoma occurred in 235 cases (94%), lobular carcinoma in 9 cases (3.6%), atypical spinal cord carcinoma in 5 patients (2.0%) and papillary carcinoma in 1 patient (0.4%). The overall survival was 38.05 months. For the group that abandoned the treatment, the survival was 14.57 months and for the group that did not abandon the treatment it was 61.54 months $P < 0.001$. Of 200 patients who did not abandon treatment, 81 had recurrence (40.5 %), at 15.6 months. The most frequent sites of recurrence were: local 36 %, bone 28 %, lung 25 %, central nervous system 17 % and liver 11 %.

Conclusions: In the present study the survival of the patients with TNBC was less than 15 months in the group that leaves the treatment and the overall survival was of 38.05 months.

Key words: TRIPLE NEGATIVE BREAST NEOPLASMS, PROTOONCOGENE HER-2 PROTEIN, ESTROGENIC RECEPTORS, SURVIVAL ANALYSIS, DUCTAL BREAST CARCINOMA.

Introducción

El cáncer de mama tiene una clasificación n base al perfil de expresión de genes de receptores estrogénicos, receptores de progesterona y receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) [1]. El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es un subgrupo que se caracteriza por pérdida de la expresión de estos receptores, y no se beneficia de terapias específicas anti-receptores, ocurre en el 10-17 % de todos los subtipos de cáncer de mama [2], es más prevalente en la población socio-económicamente más desposeída, en muchos casos asociada con obesidad, más frecuente en mujeres afro-americanas e hispanas, tiene un fenotipo más agresivo e invasivo [3, 4] y con mayor riesgo de desarrollar segundas malignidades [5], con tendencia hacia las metástasis a SNC en 6.2 % [6]. La sobrevida global a 5 años en el CMTN es del 53.87 % [7]; y no tienen más riesgo de recaída local luego de cirugía conservadora y radiación [8]. En cuanto a las opciones terapéuticas, el principal enfoque es la terapia sistémica. Las pacientes sin respuesta patológica completa tienen peor pronóstico, que aquellas con respuesta patológica completa con bajo riesgo de enfermedad recurrente [9]. La respuesta patológica completa puede ocurrir en el 45 % de los CMTN. Debido a la falta de información regional presentamos el presente estudio con el objetivo de describir la supervivencia de un grupo de pacientes con CMTN en un centro oncológico en Guayaquil-Ecuador.

Materiales y Métodos

El presente estudio es observacional retrospectivo, en donde se incluyeron registros clínicos de Mujeres pre o post-menopáusicas con Cáncer de mama invasor con estudios de Inmunohistoquímica (IHQ) negativos para receptores estrogénicos (ER), negativo para receptores de progesterona (PR) y HER2 negativos (triple negativo). Se consideraron los casos con o sin sobreexpresión del marcador de proliferación Ki-67. Los tipos de cánceres incluidos fueron los tempranos, localmente avanzado y metastásico, en pacientes sin historia de cáncer de mama previo. Se excluyeron los registros de pacientes con Cáncer de mama ductal insitu o lobular insitu, y en los registros en los cuales se desconocía de la presencia de receptores hormonales o del HER2. Adicionalmente los registros de las pacientes que fueron diagnosticados en el centro de estudio y las pacientes referidas de otras instituciones para tratamientos complementarios fueron excluidos.

El tipo de muestreo fue causal (no probabilístico) de las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, en el período de estudio enero del 2001 a diciembre del 2005. Las variables descritas fueron demográficas, patrones de recurrencia, supervivencia, tratamiento de adyuvancia, neoadyuvancia y presencia del marcador Ki-67. En el análisis estadístico se describieron las variables con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para las variables en escala como la edad se describe el promedio y la desviación estándar. Se realizaron 2 grupos para el análisis de supervivencia: abandono del tratamiento vs no abandono, y respuesta terapéutica VS no respuesta. El paquete estadístico utilizado fue SPSS 19.0 para PC. El trabajo contó con la aprobación del departamento de docencia del centro de estudio.

Resultados

En el período de estudio se revisaron 1549 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama; 1153 pacientes fueron diagnosticadas en el ION. 250 casos (21.7 %) correspondieron a CMTN. La frecuencia de abandono del tratamiento fue de 50 casos (20 %) y del seguimiento 26.8 % (67 pacientes).

Variables demográficas

La edad al diagnóstico fue de 50 ± 3 años, (27 a 88 años) (**Figura 1**). El Carcinoma ductal infiltrante ocurrió en 235 casos (94 %), Lobular en 9 casos (3.6 %), Carcinoma Medular Atípico en 5 pacientes (2.0 %) y Carcinoma papilar en 1 paciente (0.4 %). El carcinoma ductal infiltrante fueron de Grado histológico II en 157 casos (62.8 %) y Grado histológico III en 68 casos (27.2 %). Con patrón inflamatorio 30 / 250 (12 %), con afección linfovascular 62 / 250 (24.8 %). La presentación localmente avanzada fue la más prevalente, así como el estadio III-B (**Tabla 1**). El sitio de mayor metástasis fue el Pulmón (**Tabla 1**). En el 29.5 % de pacientes se describieron eventos adversos, ya sea por la quimioterapia o radioterapia. De éstos la mayor parte fueron hematológicos, ningún caso de cardiotoxicidad fue descrito. El diagnóstico de segunda malignidad ocurrió en un 4.4 % de las pacientes. Un caso de una paciente con Adenocarcinoma gástrico metastásico apareció sincrónicamente con

carcinoma lobular en estadio I, la paciente falleció por el estadio avanzado de la enfermedad.

Figura 1. Histograma de la edad de pacientes con Cáncer de Mama Invasor Triple negativo

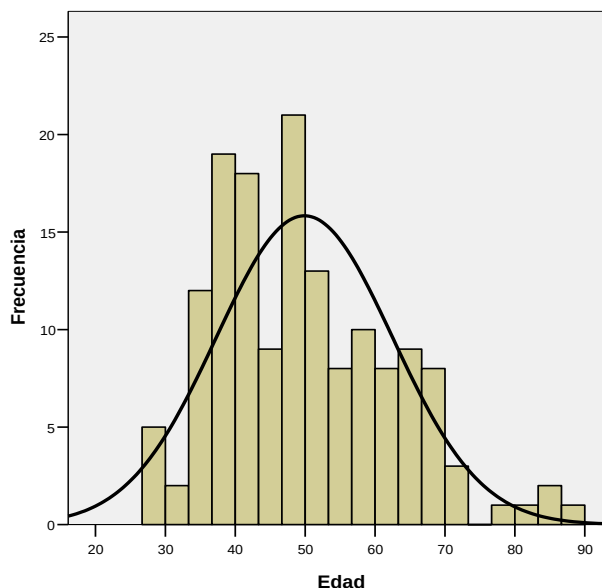


Tabla 1. Características de las 250 pacientes con Cáncer de Mama Invasor Triple negativo.

	n=250	%
Presentación		
Local	96	38.4
Localmente Avanzada	136	54.4
Metastásica	18	7.2
Estadio		
I	10	4
II-A	48	19.2
II-B	38	15.2
III-A	54	21.6
III-B	74	29.6
III-C	8	3.2
IV	18	7.2
Localización de las metástasis a la presentación		
Pulmón	10	55.5
Hueso	2	11
Hígado	6	33
Médula ósea	1	5.5

La principal segunda malignidad en pacientes tratadas, fue cáncer de cuello uterino seguida de leucemia aguda (2% y 1.5 % respectivamente). Pacientes con diabetes fueron

32 casos. Entre la medicación concomitante de pacientes diabéticas estaban antidiabéticos orales como metformina (19 casos). La mayor parte de las pacientes recibieron como tratamiento de quimioterapia de primera línea protocolos con antraciclinas (83%).

Tabla 2. Características de las pacientes en Adyuvancia con Cáncer de Mama Invasor Triple negativo.

	N°	%
Tratamiento Adyuvante	82	100
Estadío I	7	8.5
Estadío IIA	31	37.8
Estadío IIB	19	23.2
Estadío IIIA	22	26.8
Estadío IIIB	3	3.6
Cirugía Conservadora	23	28.1
Recurrencia luego de CC	13	56.5
Recurrencia local	5	21.7
Recurrencia sistémica	8	34.8
Mastectomía de Rescate	5	21.7
MRM	59	71.9
Recurrencia luego de MRM	18	30.5
Recurrencia local	3	5.1
Recurrencia sistémica	15	25.4

El 17% recibió el protocolo CMF (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo). Sólo 5.4% recibieron como parte del protocolo de primera línea Taxanos, y la mayor parte de las pacientes que recibieron taxanos o protocolo inflamatorio tenían estadío avanzado.

Patrones de Recurrencia.

De 200 pacientes que no abandonaron tratamiento, 81 hicieron recurrencia (40.5 %), el tiempo promedio a la recurrencia fue 15.6 meses, con un rango de 1 a 53 meses. Los sitios más frecuentes de recurrencia fueron: locales 36 %, óseas 28 %, pulmonares 25 %, SNC 17 % y hepáticas 11 %.

La recurrencia local luego de cirugía + radioterapia fue del 14.7 %, luego de Mastectomía Radical Modificada (MRM) 13.3 % (12 de 90 pacientes) y luego de cirugía conservadora 20 % (5 de 25 pacientes). La supervivencia global luego de recaída local posterior a MRM fue del 28.6 % y luego de Cirugía Conservadora fue del 66.7 %. El tiempo a la recurrencia local posterior a radioterapia, fue en promedio 22.4 meses con un mínimo de 5 meses y un máximo de 53 meses.

Tabla 3. Características de las pacientes en Neoadyuvancia con Cáncer de Mama Invasor Triple negativo.

	N°	%
Tratamiento Neoadyuvante	107	100
Estadio IIA	10	9.4
Estadio IIB	15	14.1
Estadio IIIA	18	16.8
Estadio IIIB	57	53.3
Estadio IIIC	7	6.5
Cáncer de Mama Inflamatorio	25	23.4
Radioterapia inicial	18	16.8
Protocolo Qt más frecuente		
FAC x 3	79	73.8
Cirugía luego de Neoadyuvancia		
MRM	74	69.2
Cirugía Conservadora	8	7.5
Respuesta Patológica Completa	24	22.4
Respuesta Patológica Parcial	48	44.8
Progresión	27	25.2
Recurrencia luego de MRM	47	63.5
Recurrencia Local	10	13.5
Recaída Sistémica	37	50
Recurrencia luego de Cirugía		
Conservadora	3	37.5
Recurrencia Local	3	37.5
Recaída Sistémica	0	0

Sobrevida Global

La sobrevida global de pacientes con CMTN fue de 38.05 meses. Para el grupo que abandonó el tratamiento la sobrevida fue de 14.57 meses y para el grupo que no abandonó el tratamiento fue de 61.54 meses $P<0.001$ (**Figura 2**). En un subanálisis de sobrevida, las pacientes con diabetes mellitus tuvieron una sobrevida de 73.3 % a 5 años (32 pacientes), las pacientes sin diabetes (218 casos) tuvieron una sobrevida de 50 % a 5 años $P=0.059$.

La sobrevida a 5 años comparando los protocolos de quimioterapia se confrontó los diferentes tratamientos en estadio III y IV, y se obtuvo que la sobrevida global a 5 años para pacientes que recibieron protocolo Fluoruracilo + Adriamicina + Ciclofosfamida (FAC),

Figura 2. Sobrevida Global Media de acuerdo al Abandono del Tratamiento para pacientes con Cáncer de Mama Invasor Triple Negativo.

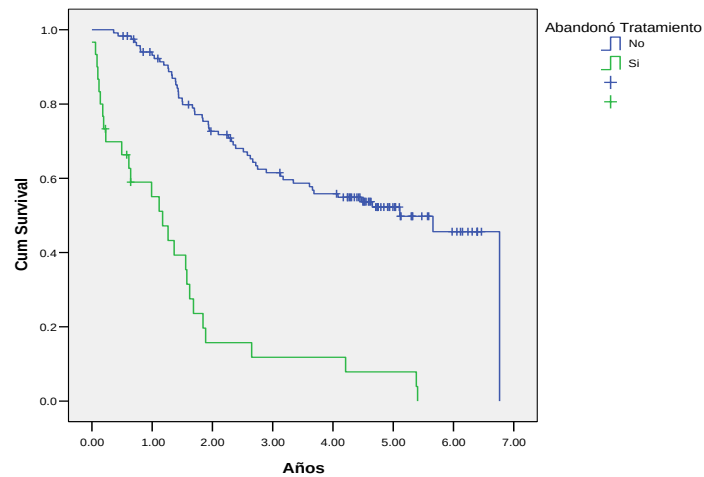
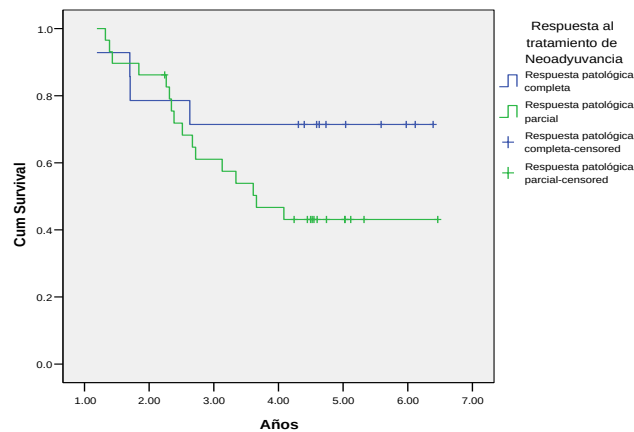


Figura 3. Sobrevida Global según la Respuesta Patológica a Neoadyuvancia para pacientes con Cáncer de Mama Invasor Triple negativo.



Fluoruracilo + Epirrubicina + Ciclofosfamida (FEC), Adriamicina + Ciclofosfamida (AC) de 32.7 %; para protocolos incorporando Taxanos 42.9 %; para protocolo inflamatorio 42.9 %, y para Ciclofosfamida + Metotrexate + Fluoruracilo (CMF) 50 %.

Adyuvancia

La sobrevida global media en Adyuvancia (se realizó en estadíos I-IIIB: 82 pacientes) fue de 69.5% (57 pacientes) a 5 años. La MRM se realizó en 59 pacientes (71.9 %) y cirugía conservadora en 23 pacientes (28.1 %). Recurrencia y progresión luego de adyuvancia ocurrió en 31 pacientes (37.8 %) y fue mayor en el grupo de cirugía conservadora en 13 de 23 pacientes (56.5 %), que en el grupo de MRM 18 de 59 pacientes (30.5 %) (Tabla 2). La sobrevida global media luego de recurrencia posterior a cirugía conservadora fue de 23.1% (10 eventos en 13 pacientes) y luego de recurrencia posterior a MRM fue de 16.7 % (15 eventos en 18 pacientes) (Figura 2).

Neoadyuvancia

FAC x 3 fue el protocolo de neoadyuvancia en el 73.8 % de 107 pacientes que cumplieron con el protocolo previsto, la mayor parte se encontraban en estadio IIIB (53.3 %) y MRM fue el procedimiento quirúrgico de mayor elección en 69.2 %; cirugía conservadora luego de neoadyuvancia fue del 7.5 % y respuesta patológica completa se logró en un 22.4 %. El 23.4 % de las pacientes sometidas a neoadyuvancia hicieron progresión local o sistémica, y no pudieron ser sometidas a IQ (**Tabla 3**). La sobrevida luego de neoadyuvancia del grupo que no alcanzó una respuesta patológica parcial fue de 44.4 meses vs 77.76 meses en el grupo con respuesta patológica completa, con un valor $P=0.162$ (**Figura 3**).

Ki-67 en Cáncer de mama invasor en estadio temprano

Se documentaron 18 pacientes con el marcador Ki-67. 14 pacientes con Cáncer de mama temprano fueron evaluables para este marcador, la sobrevida global de acuerdo al porcentaje de Ki-67 mayor o menor al 25 % no fue diferente ($P=0.9$). La recurrencia con un Ki-67 <10 % fue del 33 %, y con un Ki-67 > 25 % fue del 62 %.

Discusión

La edad promedio en las pacientes con CMTN fue de 50 años, como en otras series (10-13), se observó una elevada incidencia de carcinomas ductales de alto grado diagnosticadas en su mayoría como tumores localmente avanzados y metastásicos (54.4 % y 7.2 % respectivamente). La recurrencia ocurrió en el 40.5 %, con elevada tendencia hacia las metástasis al SNC (16.7 %). La recurrencia local luego de cirugía y radioterapia fue del 14.7 %, menor luego de MRM 13.3 % cuando se lo comparó con cirugía conservadora 20 %. Sin embargo la sobrevida global fue mejor luego de cirugía conservadora 66.7 %, comparado con MRM 28.6 %, lo que estaba en relación al estadio y no a la cirugía realizada. Se documentó en este estudio que la sobrevida global del grupo de pacientes con CMTN fue de 38.05 meses con un peor desenlace en las pacientes que abandonan el tratamiento con sobrevida menor a 15 meses y para el grupo que no abandonó el tratamiento fue de 61.54 meses $P<0.001$. Se observó que pacientes con Diabetes Mellitus, tuvieron una tendencia de mejor sobrevida 73.3% frente a 50% de pacientes sin diabetes, sin embargo la diferencia estadística no fue significativa por la muestra pequeña. Entre la medicación concomitante estaban antidiabéticos orales. Además de todas las limitaciones por tratarse de un estudio retrospectivo, sería necesario realizar en un futuro un estudio para determinar si la diabetes mellitus compensada, o no, puede influir en la sobrevida así como el tratamiento independiente con antidiabéticos orales. La mayor parte de las pacientes recibieron como tratamiento de quimioterapia protocolos conteniendo Antraciclinas (83%). Taxanos fueron iniciados en protocolos de primera línea sólo en el 5.6% de la población y en estadios avanzados, aun así fue superior a FAC/AC y debería ser incorporado en el subgrupo de CMTN.

MRM fue el procedimiento quirúrgico de mayor elección. Y en Neoadyuvancia a pesar de respuesta patológica completa del 22.4 %, que resulta mucho más bajo de lo que se podía esperar en el CMTN, el porcentaje de cirugía conservadora fue sólo del 7.5 %. El marcador

Ki-67 en cáncer de mama con ganglios negativos, es un factor pronóstico independiente en pacientes ER positivas, pero no en ER negativas. En otras series Ki-67 fue un factor pronóstico independiente para sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en cáncer de mama temprano. En esta serie la sobrevida se relacionó más con el estadio que con el porcentaje del marcador Ki-67. Sin embargo la recurrencia fue mayor para aquellas con un marcador Ki-67 >25%, aunque la muestra es muy escasa, sería importante ampliar esta investigación en futuros estudios. Con estos datos es importante brindar un adecuado servicio de vigilancia e información por parte de toda la Institución y de esta manera disminuir la frecuencia de abandono del tratamiento del cáncer de mama. En conocimiento que la recurrencia local luego de cirugía conservadora, no fue significativo en términos de sobrevida global, es importante intentar siempre que sea posible una cirugía conservadora, por el impacto psicológico que siempre va acompañado a cirugías más radicales. Adicionalmente la incorporación de taxanos desde un inicio a las terapias administradas, demuestra una mejor sobrevida. El protocolo Inflamatorio sigue siendo una muy buena opción en cáncer de mama inflamatorio, sin embargo los retrasos en los tiempos de administración de la radioterapia ha llevado a que este sea utilizado cada vez menos. Como se ha mencionado de posibles estudios en un futuro, continuar un estudio observacional del marcador de Proliferación Ki-67 en Cáncer de mama invasor en estadio temprano ya que en este estudio la población fue muy pequeña y no resultó ser mejor predictor de sobrevida global que el estadio clínico.

Conclusiones

El cáncer de mama invasor triple negativo tuvo una incidencia un poco mayor que en otras series, y con un fenotipo agresivo con muy baja sobrevida, menor a 15 meses en el grupo que abandona el tratamiento, y sobrevida global de 38.05 meses. La respuesta patológica completa luego de neoadyuvancia se observó en un 22.4 % y el porcentaje de cirugía conservadora en estas pacientes fue sólo del 7.5 %, por lo que se debería tratar de realizar más cirugías conservadoras en este subgrupo, conociendo que no existe un incremento en la sobrevida global con cirugías radicales.

Agradecimientos

Queremos agradecer al personal del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" Solca-Guayaquil por su colaboración en el presente estudio.

Información adicional

Abreviaturas

AC: Adriamicina + Ciclofosfamida.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

CMF: Ciclofosfamida + Metotrexate + Fluoruracilo.

CMTN: cáncer de mama triple negativo.

ER: receptores de estrógeno.

FAC: Fluoruracilo + Adriamicina + Ciclofosfamida.

FEC: Fluoruracilo + Epirubicina + Ciclofosfamida.

HER2: Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano.

MRM: Mastectomía radical modificada.

PR: Receptores de progesterona.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Fondos

Los fondos para la presente investigación fueron propios de los autores del presente artículo.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Contribuciones de los autores

KGM y GPV contribuyeron igual en el proceso de la investigación, idea de investigación, diseño, recolección de datos, análisis estadístico, escritura académica, análisis crítico del artículo. Ambos autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Aprobación de ética y consentimiento para participar

No aplica ya que es un estudio observacional retrospectivo.

Consentimiento para publicación

No aplica a un estudio observacional retrospectivo.

Información de los autores

Katherine García M, Onco-hematóloga del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Solca-Guayaquil.

Guillermo Paulson V, Jefe del Departamento Clínico del Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Solca-Guayaquil.  <https://orcid.org/0000-0002-9835-5832>

Revisiones por pares

Acceda a la revisión de pares académicos en el siguiente enlace:

<https://publons.com/review/2764927/>

Referencias

1. Stockmans G, Deraedt K, Wildiers H, Moerman P, Paridaens R. Triple-negative breast cancer. *Curr Opin Oncol*. 2008 Nov;20(6):614-20. DOI: [10.1097/CCO.0b013e328312efba](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328312efba).
2. Pohl SG, Brook N, Agostino M, Arfuso F, Kumar AP, Dharmarajan A. Wnt signaling in triple-negative breast cancer. *Oncogenesis* 2017;6(4):e310. DOI: [10.1038/oncsis.2017.14](https://doi.org/10.1038/oncsis.2017.14).
3. D'Ippolito E, Iorio MV. MicroRNAs and Triple Negative Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(11):22202-22220. DOI: [10.3390/ijms141122202](https://doi.org/10.3390/ijms141122202).
4. Dietze EC, Sistrunk C, Miranda-Carboni G, O'Regan R, Seewaldt VL. Triple-negative breast cancer in African-American women: disparities versus biology. *Nature reviews Cancer*. 2015;15(4):248-254. DOI: [10.1038/nrc3896](https://doi.org/10.1038/nrc3896).
5. Duchnowska R, Jassem J, Pankaj C, Dundar M, Gökmen-Polar Y, Li L, et al. Predicting early brain metastases based on clinicopathological factors and gene expression analysis in advanced HER2-positive breast cancer patients. *J Neurooncol*. 2015; 122(1): 205–216. DOI: [10.1007/s11060-014-1704-y](https://doi.org/10.1007/s11060-014-1704-y)
6. She Q, Sofia K, Gruvberger S, Maurer M, Chen Y, Jumppanen M, et al. Integrated molecular pathway analysis informs a synergistic combination therapy targeting PTEN/PI3K and EGFR pathways for basal-like breast cancer. *BMC Cancer* 2016;16:587. DOI: [10.1186/s12885-016-2609-2](https://doi.org/10.1186/s12885-016-2609-2)
7. Masood S. Breast Cancer Subtypes: Morphologic and Biologic Characterization. *Women's Health* 2016;12(1):103-119. DOI: [10.2217/whe.15.99](https://doi.org/10.2217/whe.15.99).
8. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(18):10393-8. DOI: [10.1073/pnas.1732912100](https://doi.org/10.1073/pnas.1732912100)
9. Aleskandarany MA, Green AR, Benhasouna AA, et al. Prognostic value of proliferation assay in the luminal, HER2-positive, and triple-negative biologic classes of breast cancer. *Breast Cancer Research: BCR*. 2012;14(1):R3. DOI: [10.1186/bcr3084](https://doi.org/10.1186/bcr3084).
10. Tischkowitz M, Brunet J-S, Bégin LR, Huntsman DG, Cheang MC, Akslen LA, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007;7:134. DOI: [10.1186/1471-2407-7-134](https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-134).
11. Dawood S, Gonzalez-Angulo A. Progress in the Biological Understanding and Management of Breast Cancer-Associated Central Nervous System Metastases. *Oncologist*. 2013; 18(6): 675–684. DOI: [10.1634/theoncologist.2012-0438](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0438)
12. Wang J, Kato F, Oyama-Manabe N, Li R, Cui Y, Khin K, et al. Identifying Triple-Negative Breast Cancer Using Background Parenchymal Enhancement Heterogeneity on Dynamic Contrast-Enhanced MRI: A Pilot Radiomics Study. *PLoS One*. 2015; 10(11): e0143308. DOI: [10.1371/journal.pone.0143308](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143308)

Abreviaturas en la referencias

DOI: Digital Object

Identifier

PMID: PubMed Identifier

SU: Short URL

13. Haffty BG, Goyal S, Kulkarni D, Green C, Vazquez A, Schiff D, et al. Evaluation of single nucleotide polymorphisms (snps) in the p53 binding protein 1 (tp53bp1) gene in breast cancer patients treated with breast-conserving surgery and whole-breast irradiation (bcs + rt). International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2011;80(2):10. DOI: [10.1016/j.ijrobp.2010.02.005](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.02.005).