

Cáncer de mama triple negativo y su relación con la obesidad

Erick A González-García-Rojas,* Blanca Murillo-Ortiz,* Mario Murguía-Pérez,†
David Suárez-García,§ Sandra Martínez-Garza*

RESUMEN

Introducción: Se propone que la relación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar cáncer de mama hormonal en las mujeres postmenopáusicas se debe al mecanismo de la conversión hormonal de las grasas periféricas a estrógeno por la enzima aromatasa. En contraste, como los cánceres triple negativos no tienen dependencia hormonal, su relación con el sobrepeso está en discusión. **Objetivo:** Conocer la presencia de obesidad en las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama con estado triple negativo. **Material y métodos:** Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo, observacional, donde se incluyeron 70 pacientes del sexo femenino con diagnóstico de carcinoma mamario que acudieron a la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 Bajío del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo comprendido entre enero de 2017 y junio de 2018. El estado triple negativo, tipo histológico y grado tumoral fue extraído del reporte de patología y los datos clínicos se obtuvieron de la base de datos del Servicio de Oncología. **Resultados:** En nuestro estudio, la edad promedio fue de 52.32 ± 10.94 años, el grupo etario más frecuente fue entre los 60 y 73 años. El tamaño tumoral predominante fue entre 2 y 5 cm (48% de las pacientes). La media del índice de masa corporal fue de 29.08 ± 3.85 ; 40% tenían sobrepeso y 39.9% obesidad; 33.3% obesidad grado I, 6.6% obesidad grado II y 20% tenían un peso normal. Cuarenta y cuatro por ciento se diagnosticó en etapa II B y 50% en etapa III A. La estirpe histopatológica más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (58% de los casos) y 54% con un grado intermedio de malignidad. **Conclusiones:** El presente estudio mostró que 80% de las pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario con estado de los receptores triple negativo presentan sobrepeso y obesidad.

Palabras clave: Cáncer de mama, triple negativo, obesidad, IMC.

ABSTRACT

Introduction: It is proposed that the relationship between obesity and the risk of developing hormonal breast cancer in postmenopausal women is due to the mechanism of hormonal conversion of peripheral fats to estrogen by the aromatase enzyme. In contrast, as triple-negative cancers do not have hormone dependence, their relationship with overweight is under discussion. **Objective:** To know the presence of obesity in women diagnosed with breast cancer with triple negative status. **Material and methods:** A retrospective, observational longitudinal study was carried out, which included 70 female patients diagnosed with mammary carcinoma, who attended Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 Bajío of the Instituto Mexicano del Seguro Social in the period between January 2017 and June 2018. triple negative state, histological type and tumor grade was extracted from the pathology report and the clinical data were obtained from the Oncology Service database. **Results:** In our study, the average age was 52.32 ± 10.94 years, the most frequent age group was between 60-73 years. The predominant tumor size was between 2-5 cm in 48% of the patients. The media BMI was 29.08 ± 3.85 , 40% were overweight and 39.9% obesity. 33.3% obesity grade I, 6.6% obesity grade II and 20% with normal weight. 44% were diagnosed in stage II B, 50% in stage III A. The most frequent histopathological strain was infiltrating ductal carcinoma in 58% of the cases and 54% with intermediate degree of malignancy. **Conclusions:** The present study showed that 80% of the patients with a diagnosis of mammary carcinoma with triple negative receptor status are overweight and obese.

Keywords: Breast cancer, triple negative, obesity, BMI.

* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica.

† Departamento de Patología.

§ Departamento de Oncología Médica.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es una entidad que recientemente se ha investigado con mayor interés debido a su complejidad y a los resultados terapéuticos discordantes con los descritos para otros tipos de cáncer de mama. Parece no haber aún un consenso en relación con la apropiada definición del término «triple negativo». Una de las definiciones más apropiadas, quizás, es la señalada por Oakman y colaboradores que define el CMTN como «un estado inmunohistoquímico para cánceres con biología y conducta clínica heterogénea».¹

El CMTN es un concepto dentro de la oncología que nace después de que se reconocieran los diferentes perfiles genéticos del cáncer de mama. Tras la identificación del subtipo basal del cáncer de mama, denominado así porque su perfil de expresión genético es similar al de las células basales, se observó durante la evaluación con paneles de inmunohistoquímica que un grupo de ellos se caracterizaba por la ausencia de expresión de los receptores de estrógeno, de progesterona y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y que representa de 15 a 20% de todos los cánceres de mama.^{1,2}

La conducta biológica del CMTN suele ser más agresiva y con una mayor tendencia a presentar metástasis a distancia, comparado con los otros subtipos de cáncer de mama, y en el cual predominan las metástasis viscerales (hígado, pulmón y sistema nervioso central). Asimismo, tiene un curso clínico más agresivo, con recurrencias tempranas y con mayor riesgo de muerte, con respecto a los tumores dependientes de hormonas.

El CMTN tiene menos probabilidades de ser diagnosticado por mamografía o ultrasonido, posiblemente por su rápido crecimiento y la diferencia en la densidad del tumor.²

El diagnóstico, manejo y seguimiento del CMTN es un reto para el oncólogo clínico, porque a pesar de las altas tasas de respuesta a la quimioterapia, éstas no son prolongadas, los resultados iniciales favorables son cortos debido a los mecanismos de resistencia que se desarrollan en forma precoz, y es esta la paradoja del CMTN. Estos tumores no responden a la terapia endocrina y no existe terapia diana eficaz disponible. Es por esta razón que las investigaciones sobre esta neoplasia están principalmente orientadas a la búsqueda

de biomarcadores terapéuticos, con resultados limitados hasta la actualidad.

El resultado del tratamiento está vinculado a la heterogeneidad del CMTN. Respecto a esta heterogeneidad, el análisis molecular de los perfiles del ARN mensajero de este subtipo de cáncer de mama ha permitido clasificarlo en los siguientes subtipos: HER2-enriquecido, luminal A, luminal B, un grupo con expresión baja de claudina (*low-claudin*) y tumores con expresión tipo normal (*normal-like*). Sin embargo, éstas no son las únicas clasificaciones disponibles, en 2011, Lehman y su equipo propusieron, basándose en estudios con microarreglos, que el CMTN puede clasificarse en siete subtipos diferentes, los cuales difieren en su comportamiento clínico, sensibilidad a la quimioterapia y supervivencia.³

Epidemiología y factores de riesgo

Existe una relación muy importante con la ascendencia racial. Representa alrededor de 21% de todos los cánceres de mama en la población afroamericana y 15% de todos los cánceres de mama en las naciones de origen anglosajón. En la población latina también se ha descrito una alta incidencia de este tipo de cáncer, con una frecuencia de 21.3% en Perú, 24.6% en Venezuela, 23.1% en México y 27% en Brasil.⁴ Se han observado, además, tasas más altas de CMTN en mujeres jóvenes, que podrían estar asociados con una mayor probabilidad de mutación en el gen BRCA1. Asimismo, se ha descrito una mayor incidencia de CMTN en mujeres de grupos socioeconómicos bajos.⁵

Históricamente, la relación entre la obesidad y el cáncer de mama hormonal está claramente establecida. Se propone que la relación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar cáncer de mama hormonal en las mujeres postmenopáusicas se debe al mecanismo de la conversión hormonal de las grasas periféricas a estrógeno por la enzima aromatasa. En contraste, como los cánceres triple negativos no tienen dependencia hormonal, su relación con el sobrepeso está en discusión.⁶ En 2013, Pieboron y Frankenfeld realizaron una revisión sistemática, en la que se incorporaron 11 estudios, que incluían más de 24,000 pacientes con cáncer de mama. Encontraron que las mujeres premenopáusicas y obesas tienen 1.4 veces el riesgo de enfermar de un CMTN. Los autores sugieren que esto tiene implicación desde el punto de vista de

tamizaje, ya que las mujeres con un mayor índice de masa corporal (IMC) deberían tener un seguimiento más frecuente.⁷

Desde el punto de vista epidemiológico, los factores de riesgo para este tipo de cáncer no están bien precisados, lo que impide estrategias de intervención claras. El embarazo temprano ha sido reconocido como un factor protector contra el cáncer de mama. De manera contradictoria, en el CMTN, la gestación parece ser un factor de riesgo importante. En 2011, Phipps y colaboradores encontraron que las mujeres con un mayor número de hijos (tres o más partos) tenían 1.4 veces el riesgo de desarrollar un CMTN; sin embargo, estas mujeres multíparas (tres o más partos) tenían 22% de menos riesgo para desarrollar tumores hormonales.⁸

Una confusión muy frecuente es asignar el término triple negativo a los tumores de tipo basal o viceversa. Sólo 77% de los cánceres de tipo basal son triple negativos, mientras que son tumores de tipo basal de 71 a 91% de los tumores triple negativos. El análisis molecular ha mostrado una importante heterogeneidad en el grupo triple negativo. Se ha señalado que el subgrupo más frecuente es el tipo basal (*basal-like*), en el cual se concentran 49% de los casos, se caracteriza por la expresión de un gran número de genes de proliferación y por ser genómicamente inestable. El segundo subgrupo más común es el de baja expresión de claudina (*low-claudin*), en el que se concentran 30% de los casos, se caracteriza por la baja expresión de genes de proliferación y es genéticamente más estable. Otros subgrupos menos frecuentes son los HER2 enriquecido, luminal A, luminal B y *normal-like*, en los cuales se concentran el 9, 5, 6 y 1% de los casos, respectivamente.⁹ Pese a la discordancia obtenida entre los métodos moleculares y la inmunohistoquímica, lo cierto es que de manera rutinaria la inmunohistoquímica es la que cumple una función fundamental en el día a día y de la que dependen las estrategias de tratamiento, además de las características clínicas del tumor. Por lo general, el CMTN está caracterizado por la ausencia de expresión de receptores de estrógenos y progesterona; no obstante, el punto de corte para definir un tumor como positivo o negativo puede variar, y algunos investigadores consideran que un tumor con una expresión de receptores hormonales menor de 10% es negativo. Estos puntos de corte (entre 1 y 10%) permiten destacar a un subgrupo de CMTN,

denominado *borderline*. Por lo regular, la mitad de estos cánceres son de origen luminal y la otra mitad tienen orígenes diversos. Para los tumores de tipo *borderline*, la evaluación clínica suele no ser útil para elaborar un adecuado plan terapéutico; sin embargo, muchos investigadores recomiendan el uso de terapia antiestrogénica como una alternativa terapéutica.¹⁰

Por otro lado, el CMTN también es conocido como el «cáncer de mama del intervalo», ya que se puede presentar en el intervalo entre dos mamografías. Sobre todo en pacientes jóvenes, en quienes la mamografía tiene una menor sensibilidad para detectar estos tumores, debido a que ellas tienden a presentar mamas más densas.

Cáncer de mama y obesidad

El cáncer de mama es el cáncer que con mayor frecuencia se diagnostica en mujeres de todo el mundo. La obesidad es un serio problema a nivel mundial que afecta a cientos de millones de personas. Muchos factores contribuyen a la obesidad, como factores genéticos, estilo de vida, metabólicos, ambientales, socioeconómicos y psicológicos. La obesidad aumenta el riesgo de múltiples enfermedades, incluyendo el cáncer. Se ha demostrado que la obesidad produce hasta 20% de las muertes por cáncer en mujeres y hasta 14% en hombres. Los estudios demuestran que las mujeres obesas (IMC > 30) tienen 25% más de posibilidades para presentar cáncer de mama en comparación con las de peso normal (IMC, 18.5-24.99).¹¹

Está reportado que hasta 50% de las mujeres con cáncer de mama tienen sobrepeso u obesidad en el momento del diagnóstico.¹² El IMC (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros [kg/m²]) es un índice utilizado con frecuencia para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. La Organización Mundial de la Salud define el sobrepeso como un IMC ≥ 25 y la obesidad, como un IMC ≥ 30 .¹³

Asimismo, se ha probado su asociación en metaanálisis en mujeres premenopáusicas con CMTN y pacientes con IMC > 30 que presentan un incremento de 1.43 veces en comparación con las mujeres con un IMC normal. Se analizó la supervivencia de las pacientes y su asociación con el IMC, y se encontró un aumento de 7% en la mortalidad en pacientes con sobrepeso (IMC 20-24.99) y de 41% en pacientes con obesidad (IMC > 25).⁴ Además, el exceso de tejido graso se asocia a un peor pronóstico por presentar

enfermedad avanzada al diagnóstico, incremento en el tiempo quirúrgico y sus complicaciones, así como un tratamiento con quimioterapia subóptimo.¹⁴

Objetivo

Conocer la relación entre la obesidad con el estado triple negativo en pacientes con carcinoma mamario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal en 70 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en el Servicio de Oncología de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) No. 1 Bajío del Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México, en tratamiento oncológico. La edad promedio de las pacientes fue de 52.32 ± 10.94 años, con un diagnóstico realizado al menos 12 meses antes. Recibieron tratamiento con quimioterapia, radioterapia y se encontraban bajo tratamiento adyuvante con tamoxifeno. El estudio fue realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki, aprobado por el comité local de investigación de la UMAE No. 1 Bajío. Se recabaron del expediente clínico los datos de la antropometría (peso corporal, talla, porcentaje de grasa total).

Análisis estadístico

Todos los datos se presentaron como media \pm error estándar de la media, y $p < 0.05$ fue considerado para indicar significancia estadística. El análisis fue realizado mediante el paquete estadístico Medcall 13.1.

RESULTADOS

Características clínicas de las pacientes estudiadas

Se incluyeron 57 mujeres con diagnóstico de carcinoma mamario. Las pacientes fueron diagnosticadas en su mayoría (50%) en etapa III A, y 44% se diagnosticó en etapa II B. El carcinoma ductal infiltrante (58% de los casos) fue la estirpe histopatológica más frecuente y 54% con un grado intermedio de malignidad.

Características antropométricas

El peso promedio fue de 71.30 ± 11.23 kg, talla 1.58 ± 0.05 cm. La media del IMC fue de 29.08 ± 3.85 , con

una mínima de 24.9 y una máxima de 35; 40% tenían sobrepeso y 39.9% obesidad; 33.3% registró obesidad grado I, 6.6% obesidad grado II y 20% tuvo un peso normal.

Edad

La edad mostró una distribución normal, con media de 52.32 años y $DE \pm 10.94$ años, con un mínimo de 31 y un máximo de 73 años. El 17.54% ($n = 10$) se encontraban entre los 31 y los 39 años; 22.80% ($n = 13$) entre los 40 y los 49 años; 26.31% ($n = 15$) entre los 50 y los 59 años y 33.3 % ($n = 19$) entre los 60 y los 73 años.

La media de edad en las pacientes con sobrepeso fue de 43.66 ± 6.05 ; en las pacientes con obesidad fue de 48.72 ± 14.39 ; en las pacientes con obesidad grado I fue de 51.11 ± 9.67 y en las pacientes con obesidad grado II fue de 57.00 ± 4.24 años.

Etapas clínicas y estado por inmunohistoquímica

En los 57 casos se pudo determinar la etapa clínica: 44% se diagnosticó en etapa II B y 50% en etapa III A. La estirpe histopatológica más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante (58% de los casos) y 54% con un grado intermedio de malignidad. El reporte en todos los casos fue negativo para receptores de estrógenos, progesterona y HER2/neu.

DISCUSIÓN

La incidencia de casos de cáncer de mama triple negativo en Malasia es de alrededor de 17%, una tasa similar a la encontrada en estudios occidentales. Estos cánceres de seno tienden a ser de un grado y etapa más altos que otros cánceres de mama; también propenden a tener una supervivencia más pobre y su probabilidad de generar metástasis a sitios distantes es mayor.^{15,16} Comparado con otros cánceres de mama, los triple negativos se producen en un grupo de menor edad, se ha observado que es más común en mujeres menores de 40 años, además los tumores tienden a ser de mayor volumen, a menudo son de alto grado y tienen ganglios positivos.¹⁷

La relación de este tipo de cáncer con la obesidad está en discusión y sus mecanismos no están comprendidos del todo; se ha descrito que la obesidad

tiene una correlación positiva con la resistencia a la insulina seguida de una concentración elevada. El alto nivel crónico de insulina influye directa e indirectamente en la carcinogénesis a través de la disminución de las proteínas de unión de la síntesis del factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) e IGF-2, dando como resultado una concentración incrementada de IGF-1 libre o biodisponible.^{18,19} La insulina y el IGF-1 controlan la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis.²⁰ Otra forma de cómo influye la obesidad en el cáncer de mama se debe a la aromatización de las grasas y, como efecto, al aumento en la circulación de varios esteroides sexuales, incluida la estrona, el estradiol total y la testosterona, disminuyendo la concentración de la globulina fijadora de hormonas sexuales.²¹

La obesidad aumenta el riesgo de cáncer de mama postmenopáusico, con receptores estrogénicos positivos en más de 50%, dado que 40% de la población estadounidense es clínicamente obesa y la obesidad aumenta de forma rápida en mujeres mayores de 60 años,²² como se presenta en nuestra población de estudio.

En la actualidad, el metabolismo alterado del colesterol, una comorbilidad de la obesidad, se ha convertido en un factor de riesgo independiente adicional para el desarrollo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas.²³

Algunos estudios mencionan que en pacientes premenopáusicas, la relación entre el IMC y el cáncer de mama está ausente o es negativa, pero los niveles de HDL están asociados al incremento de cáncer de mama.²⁴⁻²⁶

La asociación entre el CMTN y el IMC todavía no es clara en cuanto a si incrementa o no su mortalidad. El ejercicio y consejo dietético en una paciente con un IMC > 25 llevó a una pérdida de peso, disminución del sedentarismo, mejorando así su calidad de vida, lo que eventualmente podría mejorar la supervivencia. La intervención nutricional ha demostrado reducir hasta 24% el riesgo de recurrencia de cáncer de mama.²⁷

CONCLUSIONES

El presente estudio mostró que 80% de las pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario con estado de los receptores triple negativo presentan sobrepeso y obesidad: 40% sobrepeso y 39.9% obesidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. *Breast*. 2010; 19: 312-321.
2. Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013; 30 (4): 649-656.
3. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011; 121 (7): 2750-2767.
4. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motola-Kuba D et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer*. 2011; 117 (16): 3658-3669.
5. Kaplan HG, Malmgren JA. Impact of triple negative phenotype on breast cancer prognosis. *Breast J*. 2008; 14 (5): 456-463.
6. Dean SJ, Rhodes A. Triple negative breast cancer: the role of metabolic pathways. *Malays J Pathol*. 2014; 36 (3): 155-162.
7. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013; 137 (1): 307-314.
8. Phipps AI, Buist DS, Malone KE, Barlow WE, Porter PL, Kerlikowske K et al. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers. *Cancer Causes Control*. 2011; 22 (3): 399-405.
9. Wang ZQ, Milne K, Derocher H, Webb JR, Nelson BH, Watson PH. PD-L1 and intratumoral immune response in breast cancer. *Oncotarget*. 2017; 8: 51641-51651.
10. Prat A, Adamo B, Cheang MC, Anders CK, Carey LA, Perou CM. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist*. 2013; 18 (2): 123-133.
11. McDonnell DP, Park S, Goulet MT, Jasper J, Wardell SE, Chang CY et al. Obesity, cholesterol metabolism and breast cancer pathogenesis. *Cancer Res*. 2014; 74 (18): 4976-4982.
12. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Powe DG, Gee J et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol*. 2007; 25 (30): 4772-4778.
13. Vrieling A, Buck K, Kaaks R, Chang-Claude J. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 123 (3): 641-649.
14. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem*. 2008; 114 (1): 71-83.
15. Chan DS, Norat T. Obesity and breast cancer: not only a risk factor of the disease. *Curr Treat Options Oncol*. 2015; 16 (5): 22.

16. Simpson ER, Brown KA. Minireview: obesity and breast cancer: a tale of inflammation and dysregulated metabolism. *Mol Endocrinol*. 2013; 27 (5): 715-725.
17. Maiti B, Kundranda MN, Spiro TP, Daw HA. The association of metabolic syndrome with triplenegative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 121 (2): 479-483.
18. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet*. 1998; 351 (9113): 1393-1396.
19. Rinaldi S, Kaaks R, Zeleniuch-Jacquotte A, Arslan AA, Shore RE, Koenig KL et al. Insulin-like growth factor-I, IGF binding protein-3, and breast cancer in young women: a comparison of risk estimates using different peptide assays. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14 (1): 48-52.
20. Yu H, Jin F, Shu XO, Li BD, Dai Q, Cheng JR et al. Insulin-like growth factors and breast cancer risk in Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11 (8): 705-712.
21. Allen NE, Roddam AW, Allen DS, Fentiman IS, Dos Santos-Silva I, Peto J et al. A prospective study of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-3 and breast cancer risk. *Br J Cancer*. 2005; 92 (7): 1283-1287.
22. Davis SL, Eckhardt SG, Tentler JJ, Diamond JR. Triple-negative breast cancer: bridging the gap from cancer genomics to predictive biomarkers. *Ther Adv Med Oncol*. 2014; 6 (3): 88-100.
23. Kruk J. Overweight, obesity, oxidative stress and the risk of breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15 (22): 9579-9586.
24. Tan GH, Taib NA, Choo WY, Teo SH, Yip CH. Clinical characteristics of triple-negative breast cancer: experience in an Asian developing country. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009; 10 (3): 395-398.
25. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 115 (2): 423-428.
26. Hernandez-Aya LF, Chavez-Macgregor M, Lei X, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Hsu L et al. Nodal status and clinical outcomes in a large cohort of patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (19): 2628-2634.
27. Fournier M, Fumoleau P. The paradox of triple negative breast cancer: novel approaches to treatment. *Breast J*. 2012; 18 (1): 41-51.

Correspondencia:
Blanca Murillo-Ortiz
E-mail: bomo907@hotmail.com