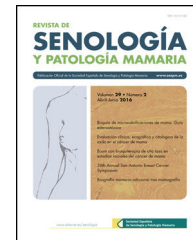




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ORIGINAL

Análisis de los factores radio-patológicos y terapéuticos del cáncer de mama triple negativo y su influencia en la recidiva y supervivencia libre de enfermedad



Cristina Sebastián Sebastián^{a,*}, Silvia Cruz Ciria^b, Carmen García Mur^b, Belén Gros Bañeres^c, Carolina Muel Guerrero^b, David Santiago Rosero Cuesta^d y Leire Álvarez Pérez^e

^a Servicio de Radiodiagnóstico, Departamento de Radiología, Hospital MAZ de Zaragoza, Zaragoza, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Departamento de Radiología Mamaria, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Servicio de Urgencias, Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^d Servicio de Anatomía Patológica, Departamento de Patología Mamaria, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^e Servicio de Radiodiagnóstico, Departamento de Radiología Mamaria, Hospital Quirón de Madrid, Madrid, España

Recibido el 10 de diciembre de 2016; aceptado el 25 de abril de 2017

Disponible en Internet el 1 de agosto de 2017

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Triple negativo;
Factores pronósticos;
Resonancia
magnética;
Perfusión;
Tratamiento

Resumen

Objetivo: Analizar la asociación entre la densidad mamográfica, la invasión linfovascular, la adenosis microglandular y el estado ganglionar de los tumores triples negativos (TN) con la recidiva tumoral y la supervivencia libre de enfermedad. Estudiar si la perfusión tumoral en las RM de estadificación se correlaciona con la recidiva tumoral, la supervivencia libre de enfermedad o los valores de restricción a la difusión. Analizar si la administración de quimioterapia neoadyuvante (QTN) o el tipo de tratamiento quirúrgico (cirugía conservadora o mastectomía) se asocian a un peor pronóstico.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de las mamografías y de las RM pretratamiento de 122 pacientes con tumores TN entre los años 2007 y 2014. Se valoró la densidad mamaria en estudios mamográficos realizados en el momento del diagnóstico. El estado ganglionar se analizó en muestras de biopsia o quirúrgicas, mientras que la invasión linfovascular y la adenosis microglandular se estudió únicamente en muestras quirúrgicas.

Resultados: La densidad mamográfica y los factores anatómo-patológicos no se asociaron con la recidiva tumoral. Los valores de realce máximo en la secuencia dinámica eran más altos en las pacientes sin recidiva tumoral ($p=0,028$), sin demostrar relación con la restricción a la difusión.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crissebseb@gmail.com (C. Sebastián Sebastián).

KEYWORDS

Breast cancer, Triple negative;
Prognostic factors;
Magnetic resonance imaging;
Perfusion;
Treatment

Conclusiones: Los tumores con valores más altos de realce interno en RM de estadificación presentan un menor índice de recidivas. No se demostró correlación entre los valores de realce interno tumoral y de restricción a la difusión. Y no se observó asociación pronóstica con el resto de factores radio-patológicos.

© 2017 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Analysis of the radiopathological and therapeutic factors in triple-negative breast cancer and their influence on relapse and disease-free survival

Abstract

Objective: To analyse the association between breast density, lymphovascular invasion, microglandular adenosis and the axillary node status of triple-negative tumours (TN) with tumour recurrence and disease-free survival. To study whether tumour perfusion in MRI staging correlates with tumour recurrence, disease-free survival or diffusion restriction. To analyse whether the administration of neoadjuvant chemotherapy (NC) or the type of surgical treatment (breast-conserving surgery or mastectomy) are associated with a worse prognosis.

Patients and methods: A retrospective study of mammograms and staging MRIs was performed from 2007 to 2014, including 122 women with TN breast cancer. Breast density was assessed in mammographic studies performed at the time of diagnosis. Lymph node status was analysed in biopsy or surgical specimens, whereas lymphovascular invasion and microglandular adenosis were studied only in surgical specimens.

Results: Breast density and histopathological factors were not associated with tumour recurrence. The maximum enhancement values in the dynamic sequence were higher in patients without tumour recurrence ($P=.028$), without demonstrating a relationship with diffusion restriction.

Conclusions: Tumours with higher values of internal enhancement showed less tumour recurrence. There was no correlation between the values of internal tumour enhancement and diffusion restriction. No prognostic association was observed with the remaining radiopathological factors.

© 2017 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama (CM) triple negativo (TN) se caracteriza por la ausencia de expresión de receptores hormonales ni del receptor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2). Los tumores TN asocian un comportamiento más agresivo y peor pronóstico respecto a otros subtipos tumorales¹⁻³. En nuestro anterior trabajo⁴, analizamos diferentes factores radiológicos e histológicos para determinar la relación entre la recidiva tumoral y la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, no analizamos la densidad mamaria u otros factores, como el estado ganglionar, la invasión linfovascular o la adenosis microglandular, que pueden asociar un peor pronóstico⁵⁻¹⁵. Los objetivos de nuestro estudio son analizar los factores radiológicos (densidad mamográfica) y anatómo-patológicos (invasión linfovascular, estado ganglionar, adenosis microglandular) de los tumores TN y determinar si se correlacionan con la recidiva tumoral y una menor supervivencia libre de enfermedad. Así mismo, valorar si la perfusión tumoral (valores máximos de realce tumoral, time to peak [TTP] y las curvas funcionales) de los estudios de RM de estadificación se correlacionan con un peor pronóstico. Determinar si la perfusión tumoral y los valores de restricción a la difusión (en RM de estadificación)

se relacionan entre sí. Finalmente, estudiar si los factores terapéuticos (quimioterapia neoadyuvante [QTN] y tipo de cirugía) se correlacionan con la recidiva tumoral y una menor supervivencia libre de enfermedad.

Pacientes y métodos

Se han revisado retrospectivamente todas las RM de mama realizadas en nuestro centro desde el año 2007 hasta el 2014 recopilando un total de 122 mujeres con CM TN. En nuestro centro, a todas las pacientes con diagnóstico de tumor TN se les solicita una RM de mama para su estadificación por la alta agresividad de este subtipo tumoral. Es un estudio retrospectivo y para la elaboración del presente trabajo no fue necesaria la aprobación del comité de ética.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes con mamografía en 2 proyecciones, realizadas en el momento del diagnóstico; RM de estadificación de CM TN, y subtipo molecular TN confirmado por inmunohistoquímica. Los criterios de exclusión fueron: RM no valorable por problemas técnicos (artefactos, claustrofobia, etc.); RM de control posterior a la quimioterapia neoadyuvante (QTN), sin estudio de RM pretratamiento; no valoración de HER2.

Todos los estudios de RM, se realizaron en el equipo RM Signa® HD de 1,5 T (GE Healthcare, Milwaukee, EE. UU.), gradiente Echo Speed Plus 33/120 y antena de superficie HD Breast de 8 canales. El protocolo utilizado incluyó las siguientes secuencias: FSE axial potenciada en T2 (TR: 4,64; TE: 90,9; ET: 13; grosor de corte: 2 mm; FOV: 32 × 32; matriz: 320 × 224), secuencia potenciada en difusión SE-EPI, en planos axiales, con factores b = 0 y b = 600 (TR: 8.000; TE: 61,3; grosor de corte: 5 mm; FOV: 34 × 34; matriz: 64 × 128) y estudio dinámico FSPGR T1 3D (TR: 5; TE: 2,4; grosor de corte: 2 mm; FOV: 34 × 34; matriz: 320 × 224), antes y, 1, 2, 3, 4, 5 y 6 min después de la administración por vía intravenosa de contraste paramagnético, 0,15 mmol/kg de Gd-DTPA a 3 ml/s seguido de bolo de suero salino de 20 ml. En el posprocesado se valoraron las imágenes de sustracción y el estudio dinámico para realizar análisis morfológico y funcional del realce tumoral y obtener curvas funcionales. Se estudiaron los mapas de coeficientes de difusión aparente (CDA) en los estudios de RM de estadificación y se calcularon los porcentajes de restricción a la difusión.

Factores valorados en mamografía y resonancia magnética de estadificación

Retrospectivamente, se revisaron las imágenes mamográficas realizadas en el momento del diagnóstico de CM en formato digital o analógico. La densidad mamaria se clasificó en 4 tipos según el sistema BI-RADS (Breast Imaging Report and Data System) propuesta por el American College of Radiology (ACR)¹⁶: a) predominio graso; b) tejido fibroglandular disperso; c) heterogéneamente densa, y d) muy densa. Se analizó si la densidad mamaria asociaba un mayor índice de recidivas o una menor supervivencia libre de enfermedad.

En RM de estadificación se analizaron algunos factores ya reseñados en nuestro anterior trabajo⁴, como los valores cuantitativos máximos de intensidad de señal de la secuencia dinámica, medidos mediante la colocación de varias region of interest (ROI) en las distintas fases del estudio dinámico y la determinación del TTP (realce máximo al 1.º, 2.º, 3.º, 4.º, 5.º o al 6.º min de la secuencia). También se han estudiado las curvas de captación (1: progresiva; 2: meseta; 3: lavado) y los porcentajes de restricción a la difusión mediante la medición de los CDA. Se estudió la correlación de cada uno de estos factores de perfusión con la recidiva tumoral, la supervivencia libre de enfermedad y con los valores de restricción a la difusión.

Factores valorados en Anatomía Patológica

En colaboración con el Servicio de Anatomía Patológica, estudiamos la presencia de adenopatías tumorales demostradas mediante biopsia en pacientes no intervenidas o en muestras posquirúrgicas (biopsia del ganglio centinela o linfadenectomía) en pacientes intervenidas, independientemente de si recibieron o no QTN. Se valoró si existía invasión linfovascular o adenosis microglandular en las piezas posquirúrgicas. Finalmente, se estudió la relación de estos factores con la recidiva o la supervivencia libre de enfermedad.

Factores terapéuticos (quimioterapia neoadyuvante y cirugía)

Se analizó si las pacientes que recibieron QTN asociaban un mayor índice de recidivas o una menor supervivencia libre de enfermedad.

En las pacientes que fueron intervenidas, se incluyó el tipo de cirugía realizada: conservadora con radioterapia adyuvante o mastectomía con o sin radioterapia adyuvante, con la finalidad de valorar su influencia en la recidiva o la supervivencia libre de enfermedad.

Seguimiento

Todas las pacientes fueron seguidas hasta la fecha de su fallecimiento o la fecha final de seguimiento (1 agosto del 2016), determinando las curvas de supervivencia, el tiempo libre de enfermedad y el número y tipo de recidiva (local, ganglionar, visceral, ósea, cerebral y varias).

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue elaborado con el programa IBM-SPSS, Statistics 22.0. La relación entre las distintas variables y la existencia o no de recidiva se analizó mediante el test de la chi al cuadrado en variables categóricas y mediante test de comparación de medias (t de Student, ANOVA) o de medianas (no paramétrico) para variables cuantitativas. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método actuarial y la comparación de curvas de supervivencia mediante el test de log-rank del análisis de Kaplan-Meier. Los intervalos de confianza utilizados eran del 95% y un valor de p inferior a 0,05 era considerado significativo.

Resultados

La muestra estuvo constituida por un total de 122 mujeres, de entre 22 y 87 años (media 56,1 ± 13,4). Los principales resultados se exponen en las [tablas 1 y 2](#). La densidad mamográfica más frecuente fue la tipo b, seguida de la tipo c, sin encontrar relación entre el patrón mamográfico y un peor pronóstico.

En la RM de estadificación, los valores medios de realce máximo en la secuencia dinámica ([fig. 1](#)) fueron 1.529,6 y 1.715,9 en los grupos con y sin recidiva tumoral, respectivamente, resultando esta diferencia estadísticamente significativa (media de 186,4 más de realce en las pacientes sin recidiva, p = 0,028). Los valores de máxima intensidad de realce no se correlacionaron con la restricción a la difusión.

Cuarenta y ocho (39%) pacientes presentaron adenopatías histológicamente positivas y no se pudo conocer el resultado en 3 pacientes debido a que a 2 de ellas no se les realizó biopsia del ganglio centinela ni fueron intervenidas quirúrgicamente, y por antecedente de linfadenectomía previa en otra paciente. La invasión linfovascular se observó en 81 (66%) pacientes y no se identificó adenosis microglandular en ninguna de las muestras postoperatorias de las pacientes con o sin recidiva tumoral. No se demostró relación entre los factores anatomo-patológicos y la recidiva tumoral.

Tabla 1 Resultados del estudio radiológico y anatómo-patológico

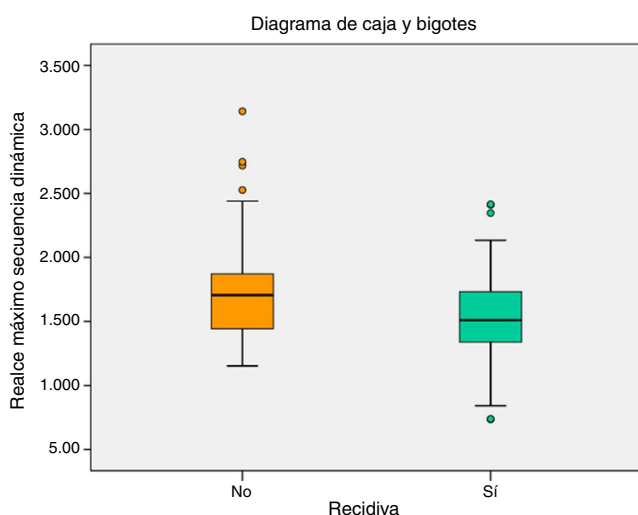
Factores valorados en mamografía, RM y AP	
Densidad mamográfica	a: 23 (18,9%); b: 65 (53,3%); c: 34 (27,9%); d: 0
Intensidad de realce tumoral	Media: 1651,25
Time to peak ⁴	1.º min: 39 (32,2%); 2.º: 45 (37,2%); 3.º: 12 (9,9%); 4.º: 14 (11,6%); 5.º: 4 (3,3%); 6.º: 7 (5,8%)
Curvas funcionales ⁴	1: 6 (5%); 2: 71 (58,7%) y 3: 44 (36,4%)
Porcentaje de restricción a la difusión ⁴	Media: 32,9 ± 16,2%
Adenopatías tumorales	Positivas: 47 (38,5%); negativas: 71 (58,2%)
Invasión linfocascular	Positiva: 81 (66,4%); negativa: 41 (33,6%)
Adenosis microglandular	0 pacientes

AP: anatomía patológica; RM: resonancia magnética.

Tabla 2 Resultados en función de la administración de quimioterapia neoadyuvante

Tratamiento (QTN y cirugía) y recidiva tumoral	
QTN	Sí: 73 (59,8%); no: 49 (40,2%)
Tipo de cirugía	CC: 79 (65%); MT: 35 (29%); no intervenidas: 8 (6%)
Tipo de cirugía en pacientes con y sin QTN	QTN: CC en 49 (67,1%); MT en 19 (26%) y 5 pacientes (6,8%) no intervenidas
	No QTN: CC en 30 (61,2%) y MT en 16 (32,7%) y 3 pacientes no intervenidas (6,1%)
Recidiva global	Sí: 42 (34,4%); no: 80 (65,6%)
Recidiva en grupos con y sin QTN	QTN: no recidiva 48 (65,8%); recidiva 25 (34,2%)
	No QTN: no recidiva 32 (65,3%); recidiva 17 (34,7%)
Tipo de recidiva	Local: 15 (12,3%); visceral única: 11 (9%); varios órganos: 8 (6,6%); ósea: 6 (4,9%) y cerebral: 2 (1,6%)
Tiempo de seguimiento	< 5 años: 28 pacientes (23%) sin recidiva; 41 pacientes (33,6%) con recidiva
	> 5 años: 52 (42,6%) sin recidiva; 1 paciente (0,8%) con recidiva

CC: cirugía conservadora; MT: mastectomía; QTN: quimioterapia neoadyuvante.

**Figura 1** Diagrama de caja y bigotes. Se demuestran valores más altos de realce máximo tumoral en pacientes sin recidiva tumoral respecto a las pacientes con recidiva, estadísticamente significativo ($p=0,028$).

Setenta y tres pacientes (59,8%) recibieron una media de 6 ciclos de QTN con esquemas de carboplatino-docetaxel o carboplatino-docetaxel y 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC). No se demostró relación pronóstica entre las pacientes tratadas o no con QTN. Se realizó cirugía conservadora en 79 (65%), mastectomía a 35 (29%) y 8 pacientes (6%) no fueron intervenidas por su CM metastásico (fig. 2). De las 73 pacientes que recibieron QTN, 49 (67,1%) se intervinieron con cirugía conservadora: 14 pacientes recidivaron (19,2%) y 35 no recidivaron (47,9%). Se realizó mastectomía en 19 pacientes (26%): 9 pacientes recidivaron (12,3%) y 10 no recidivaron (13,7%). Las 5 pacientes restantes recibieron QTN pero no se les realizó cirugía. No se demostraron diferencias significativas entre el tipo de cirugía y la recidiva tumoral en los grupos de pacientes con y sin administración de QTN (figs. 3-4).

La recidiva tumoral se observó en 42 (34,4%) pacientes, siendo la recidiva local la más frecuente, presente en 15 (12,3%), seguida de la visceral en 11 (9%), varios órganos en 8 (6,6%), ósea en 6 (4,9%) y cerebral en 2 (1,6%). El análisis de supervivencia determinó una media estimada de supervivencia libre de enfermedad de 74 meses (6,2 años) y una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 60 meses (5 años) del 65,3%. El seguimiento de 5 o más años se cumplió en 53 pacientes (43,4%), de las que solo una

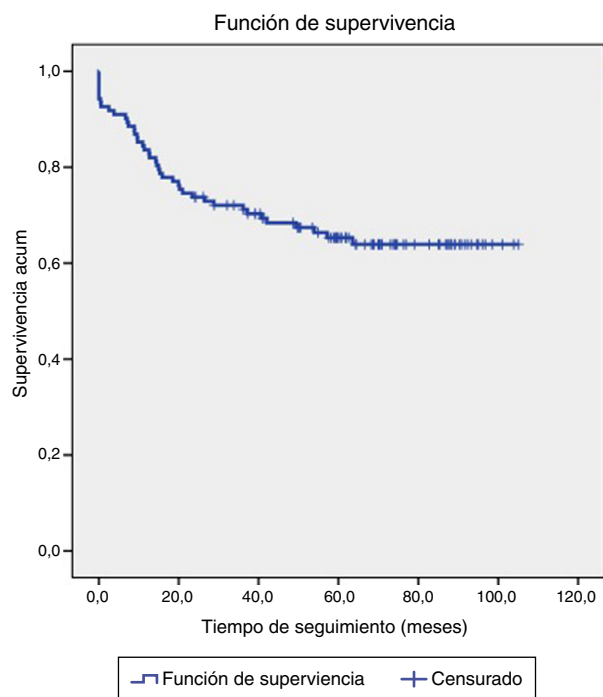


Figura 2 Función de supervivencia global respecto al tiempo de seguimiento.

* Los casos censurados son aquellas pacientes que no han recidivado en el momento de finalizar el estudio.

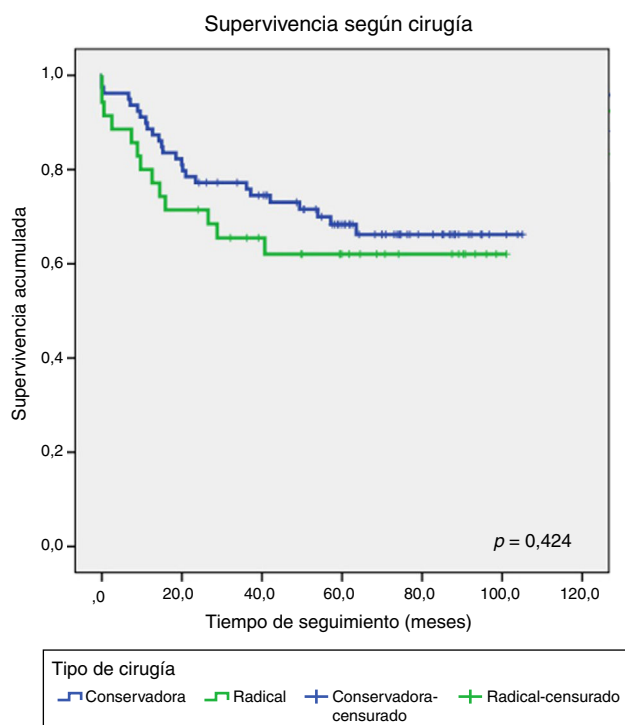


Figura 3 Función de supervivencia en relación con el tipo de cirugía (conservadora o radical). Aunque no se demostraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,424$), se observan menos recidivas en las pacientes con cirugía conservadora.

paciente presentó recidiva (1,9%). Sin embargo, 69 pacientes (56,6%) no cumplieron los 5 años de seguimiento. De este grupo, 41 pacientes (59,4%) recidivaron y 28 pacientes no recidivaron (40,6%).

Discusión

El CM con alto índice de proliferación celular, alto grado histológico, gran tamaño tumoral y adenopatías positivas se asocia a mayor agresividad tumoral¹⁰. Los tumores TN presentan un comportamiento biológico diferente del resto de subtipos inmunohistoquímicos al no observar correlación entre el tamaño tumoral y la afectación regional linfática con un peor pronóstico¹¹. De hecho, a pesar su agresividad, muestran una menor proporción de adenopatías positivas^{12,13}. Al igual que otros autores, no hemos encontrado relación entre estos factores y un mayor índice de recidivas o menor supervivencia.

Se ha descrito recientemente que las pacientes con alta densidad mamográfica tienen un mayor riesgo de recurrencia locoregional y de un segundo tumor primario^{12,14,15}. En nuestro estudio no hemos encontrado asociación significativa entre el patrón mamográfico y la recidiva tumoral.

También se ha determinado que la invasión linfovascular histológica puede ser un factor de riesgo independiente de recidiva tumoral^{7,11,12,17}. Sin embargo, en nuestro estudio, no hemos demostrado relación entre la invasión linfovascular y un peor pronóstico.

La adenosis microglandular es una rara lesión proliferativa mamaria caracterizada por la ausencia de expresión de receptores hormonales HER2 y su positividad para S100. Algunos autores han indicado que podría constituir un precursor no obligatorio de los tumores TN¹³⁻¹⁵. En nuestro estudio, no hemos identificado adenosis microglandular en las muestras histológicas de tumores TN intervenidos con o sin recidiva tumoral, por lo que consideramos que es un precursor muy poco prevalente y que su presencia no necesariamente implicará un peor pronóstico.

Diferentes trabajos^{18,19} han valorado parámetros farmacocinéticos en la secuencia dinámica con contraste acerca de la perfusión y el realce peritumoral para determinar la agresividad tumoral y un peor pronóstico. Algunos autores afirman que la valoración del realce con contraste es el método más prometedor para predecir la respuesta completa patológica al tratamiento quimioterápico^{20,21}, mientras que otros concluyen que no existe correlación pronóstica^{22,23}. En nuestro estudio hemos analizado los valores cuantitativos máximos de realce con contraste, el TTP y las curvas funcionales en los estudios de RM pretratamiento. Se demostraron valores de realce tumoral más altos en las pacientes sin recidiva tumoral ($p = 0,028$). Sin embargo, no se estableció relación entre las curvas funcionales o el TTP con la recidiva o la supervivencia libre de enfermedad. Existe controversia sobre la relación entre una mayor restricción a la difusión en los tumores agresivos debido a la necrosis intratumoral^{24,25}. En nuestro anterior estudio⁴, los valores de CDA no se relacionaron con la recidiva tumoral y en el estudio actual no demostramos correlación con los valores de intensidad de realce.

Actualmente, el tratamiento de elección para el control local sigue siendo quirúrgico, similar al resto de tumores de mama. La cirugía conservadora con radioterapia

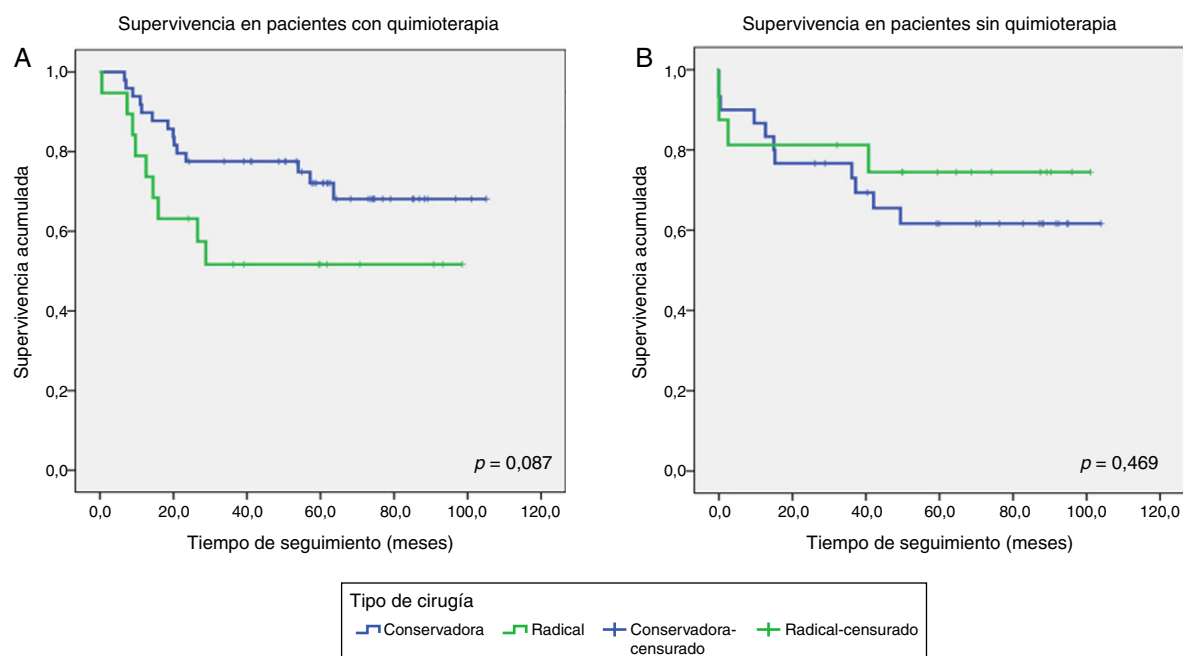


Figura 4 Función de supervivencia valorando el tipo de cirugía realizada en los grupos con y sin administración de QTN (gráficas A y B, respectivamente). En la gráfica A, se muestra menor número de recidivas en el grupo de pacientes tratadas con cirugía conservadora, sin significación estadística ($p = 0,087$). En la gráfica B, se observa que en los primeros 3 meses recidivan más pacientes tratadas con mastectomía y posteriormente no recaen más pacientes ($p = 0,469$). En cambio, en las pacientes intervenidas con cirugía conservadora recidivan hasta los 50 meses de seguimiento y a partir de entonces ninguna más.

adyuvante y la mastectomía son los tratamientos disponibles en la actualidad²⁶. Los tumores TN normalmente son lesiones únicas, bien delimitadas, candidatas para cirugía conservadora²⁷. Se ha demostrado en varios trabajos que la cirugía conservadora presenta resultados pronósticos similares a la mastectomía²⁸⁻³⁰. En nuestro estudio no hemos observado diferencias significativas entre el tipo de cirugía y las recidivas o la supervivencia libre de enfermedad. Tampoco hemos demostrado diferencias en los grupos de pacientes con administración de QTN con el tipo de tratamiento quirúrgico.

Nuestro trabajo, a pesar del número elevado de pacientes, presenta algunas limitaciones. No hemos analizado el realce parenquimatoso adyacente al tumor, considerado por algunos autores como factor predictor independiente de peor pronóstico. Respecto al tiempo de seguimiento, 28 pacientes sin recidiva tumoral no han cumplido los 5 años de seguimiento^{31,32}, periodo de mayor riesgo de recidiva tumoral en los tumores TN.

En conclusión, los tumores con valores más altos de realce interno se correlacionaron con un índice menor de recidivas. Sin embargo, no se demostró correlación entre la densidad mamográfica, la presencia de adenopatías tumorales, invasión linfocelular o adenosis microglandular y la recidiva o la supervivencia libre de enfermedad.

Responsabilidades éticas

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Zhiying S, Shalini C, Meng G, Longzhen Z, Daniel R. Neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: An observational study. *Oncol Res.* 2016;23:291-302.
2. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Viña JR, Lluch A. Triple-negative breast cancer: Molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev.* 2010;36:206-15.
3. Thike AA, Cheok PY, Jara-Lazaro AR, Tan B, Tan P, Tan PH. Triple-negative breast cancer: Clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. *Mod Pathol.* 2010;23:123-33.
4. Sebastián Sebastián C, García Mur C, Cruz Ciria S, Rosero Cuesta DS, Gros Bañeres B. Imaging and histologic prognostic factors in triple-negative breast cancer and carcinoma in situ as a prognostic factor. *Radiología.* 2016;58:283-93.
5. Li SP, Padhani AR, Taylor NJ, Beresford MJ, Ah-See M-LW, Stirling JJ, et al. Vascular characterisation of triple negative breast carcinomas using dynamic MRI. *Eur Radiol.* 2011;21:1364-73.
6. Min Sun B, Hyeon-Gon M, Wonshik H, Dong-Young N, Han Suk R, In-Ae P, et al. Early stage triple-negative breast cancer: Imaging and clinical-pathologic factors associated with recurrence. *Radiology.* 2016;278:356-64.
7. Gangi A, Mirocha J, Leong T, Giuliano AE. Triple-negative breast cancer is not associated with increased likelihood of nodal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:4098-103.
8. Reyat F, Rouzier R, Depont-Hazelzet B, Bollet MA, Pierga J-Y, Alran S, et al. The molecular subtype classification is a determinant of sentinel node positivity in early breast carcinoma. *En: Wang XW, editor. PLoS ONE.*, 6. 2011. p. e20297.

9. Eriksson L, Czene K, Rosenberg L, Humphreys K, Hall P. Possible influence of mammographic density on local and locoregional recurrence of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2013;15:R56.
10. Cil T, Fishell E, Hanna W, Sun P, Rawlinson E, Narod SA, et al. Mammographic density and the risk of breast cancer recurrence after breast-conserving surgery. *Cancer.* 2009;115:5780-7.
11. Pistelli M, Pagliacci A, Battelli N, Santinelli A, Biscotti T, Ballatore Z, et al. Prognostic factors in early-stage triple negative breast cancer: Lessons and limits from clinical practice. *Anti-cancer Res.* 2013;33:2737-42.
12. Chen X, Yu X, Chen J, Tuan J, Shao Z, Guo X, et al. Analysis in early stage triple-negative breast cancer treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy: Patterns of failure and prognostic factors. *Cancer.* 2013;119:2366-74.
13. Wen YH, Weigelt B, Reis-Filho JS. Microglandular adenosis: A non-obligate precursor of triple-negative breast cancer? *Histol Histopathol.* 2013;28:1099-108.
14. Tsang JY, Tse GM. Microglandular adenosis: A prime suspect in triple-negative breast cancer development. *J Pathol.* 2016;239:129-32.
15. Guerini-Rocco E, Piscuoglio S, Ng CK, Geyer FC, de Filippo MR, Eberle CA, et al. Microglandular adenosis associated with triple-negative breast cancer is a neoplastic lesion of triple-negative phenotype harbouring TP53 somatic mutations. *J Pathol.* 2016;238:677-88.
16. D'Orsi CJ, Bassett LW, Berg WA, Morris EA, Creech WE, Meyer LW, et al. BI-RADS: Mammography. En: D'Orsi CJ, Mendelson EB, Ikeda DM, editores. *Breast imaging reporting and data system: ACR BI-RADS-Breast Imaging Atlas. 4.* Reston: American College of Radiology; 2003.
17. Shao Z, Chaudhri S, Guo M, Zhang L, Rea D. Neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: An observational study. *Oncol Res.* 2016;23:291-302.
18. Kim JY, Kim SH, Lim YJ, Kang BJ, An YY, Lee AW, et al. Enhancement parameters on dynamic contrast enhanced breast MRI: Do they correlate with prognostic factors and subtypes of breast cancers? *Magn Res Imaging.* 2015;33:72-80.
19. Park VY, Kim EK, Kim MJ, Yoon JH, Moon HJ. Breast parenchymal signal enhancement ratio at preoperative magnetic resonance imaging: Association with early recurrence in triple-negative breast cancer patients. *Acta Radiol.* 2016;57:802-8.
20. Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, Powles T, Mackris A, Suckling J, et al. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast enhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology.* 2006;239:361-74.
21. Kim MJ, Kim EK, Park S, Moon HJ, Kim SI, Park BW. Evaluation with 3.0-T MR imaging: Predicting the pathological response of triple-negative breast cancer treated with anthracycline and taxane neoadjuvant chemotherapy. *Acta Radiol.* 2014;56:1069-77.
22. Stomper PC, Herman S, Klippenstein DL, Winston JS, Edge SB, Arredondo MA, et al. Suspect breast lesions: Findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. *Radiology.* 1995;197:387-95.
23. Fisher U, Kopka L, Brinck U, Korabiowska M, Schauer A, Grabbe E. Prognostic value of contrast-enhanced MR mammography in patients with breast cancer. *Eur Radiol.* 1997;197:387-95.
24. Youk JH, Son EJ, Chung J, Kim J-A, Kim E. Triple-negative invasive breast cancer on dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR Imaging: Comparison with other breast cancer subtypes. *Eur Radiol.* 2012;22:1724-34.
25. Vilagran Fraguell M, Sentís Crivillé M, del Riego Ferrari J, Andreu Navarro FJ, Dalmau Portulas E, Planas Roquerols J, et al. Carcinoma de mama triple negativo. Heterogeneidad inmunofenotípica y en el comportamiento farmacocinético. *Radiología.* 2016;58:55-63.
26. Qing-Xia C, Xiao-Xiao W, Pei-Yang L, Jie Z, Jun-Jing L, Chuan-Gui S, et al. The different outcomes between breast-conserving surgery and mastectomy in triple-negative breast cancer: A population-based study from the SEER 18 database. *Oncotarget.* 2017;8:4773-80.
27. Yagata H, Kajiura Y, Yamauchi H. Current strategy for triple-negative breast cancer: Appropriate combination of surgery, radiation, and chemotherapy. *Breast Cancer Oct.* 2011;18:165-73.
28. Kim S, Park HS, Kim JY, Ryu J, Park S, Kim SI. Comparisons of oncologic outcomes between triple-negative breast cancer (TNBC) and non-TNBC among patients treated with breast-conserving therapy. *Yonsei Med J.* 2016;57:1192-8.
29. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J, Deschenes J, Lesniak D, Sabri S. Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29:2852-8.
30. Adkins FC, González-Angulo AM, Lei X, Hernández-Aya LF, Mitendorf EA, Litton JK, et al. Triple-negative breast cancer is not a contraindication for breast conservation. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:3164-73.
31. Park SH, Moon W, Cho N, Song IC, Chang JM, Park I-A, et al. Diffusion-weighted MR imaging: Pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Radiology.* 2010;257:56-63.
32. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N. England J Med.* 2010;363:1938-48.