

Perfil molecular do câncer de mama triplo negativo: Uma revisão sistemática**Molecular profile of negative triple breast cancer: A systematic review**

DOI:10.34117/bjdv6n10-600

Recebimento dos originais: 26/09/2020

Aceitação para publicação: 27/10/2020

Emanuela Sinimbu Silva Rossoni

Graduanda em Medicina

Faculdade Presidente Antônio Carlos- FAHESA-ITAPC PALMAS

Quadra 202 Sul, Rua NS B, Conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77001-036

E-mail: emanuelasinimbu@gmail.com

Marcela Barbosa Hércules

Graduanda em Medicina

Faculdade Presidente Antônio Carlos- FAHESA-ITAPC PALMAS

Quadra 202 Sul, Rua NS B, Conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77001-036

E-mail: marcela_barbosa.hercules@hotmail.com

Julliete Cristina de Oliveira

Graduanda em Medicina

Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul – UEMS – Campo Grande

Av. Dom Antônio Barbosa, 4155 - Bairro José Abrão, Campo Grande, MS - CEP: 79115-898

E-mail: jullietecris@gmail.com

Areta Agostinho Rodrigues de Souza

Doutora em Ciências de Patologia

Faculdade Presidente Antônio Carlos- FAHESA-ITAPC PALMAS

Quadra 202 Sul, Rua NS B, Conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77001-036

E-mail: areta.agostinho@gmail.com

Hugo de Carlos Maciel Rossoni

Especialista em Reumatologia

Faculdade Presidente Antônio Carlos- FAHESA-ITAPC PALMAS

Quadra 202 Sul, Rua NS B, Conjunto 02, Lote 3 - Plano Diretor Sul, Palmas - TO, 77001-036

E-mail: hugorossoini@gmail.com

RESUMO

O câncer de mama é um agravo de relevância mundial por ser a primeira causa de câncer e a primeira causa de mortalidade por câncer em mulheres no Brasil e no Mundo. Dentre seus subtipos, temos o triplo-negativo que se refere aos tumores que não expressam receptores de estrogênio, progesterona e receptor de fator de crescimento epidermal humano, HER2, quando analisados por imunohistoquímica. O fenótipo triplo-negativo tem maior incidência em mulheres com idade inferior a 50 anos, afrodescendentes predominantemente na pré-menopausa. A grande preocupação acerca dessa neoplasia recai sobre seu comportamento agressivo e a falta de opções terapêuticas específicas com eficácia clinicamente comprovada. Nesse cenário, o presente trabalho visa fazer um levantamento bibliográfico recente da pesquisa de marcadores celulares associados ao perfil biomolecular do câncer

de mama triplo negativo afim de fornecer uma identificação mais precisa desse fenótipo e mais particularmente de seus fatores prognóstico.

Palavras-chave: Câncer de Mama, Triplo Negativo, Saúde da Mulher, Molecular.

ABSTRACT

Breast cancer is a disease of worldwide relevance because it is the first cause of cancer and the first cause of cancer mortality in women in Brazil and in the world. Among its subtypes, we have the triple negative that refers to tumors that do not express estrogen receptors, progesterone and human epidermal growth factor receptor, HER2, when analyzed by immunohistochemistry. The triple-negative phenotype has a higher incidence in women under the age of 50 years, Afro-descendants and predominantly in pre-menopause. The great concern about this neoplasia is related to its aggressive behavior and the lack of specific therapeutic options with clinically proven efficacy. In this scenario, the present work aims to make a recent bibliographic survey of the research of cellular markers associated with the biomolecular profile of triple negative breast cancer in order to provide a more accurate identification of this phenotype and more particularly of its prognostic factors.

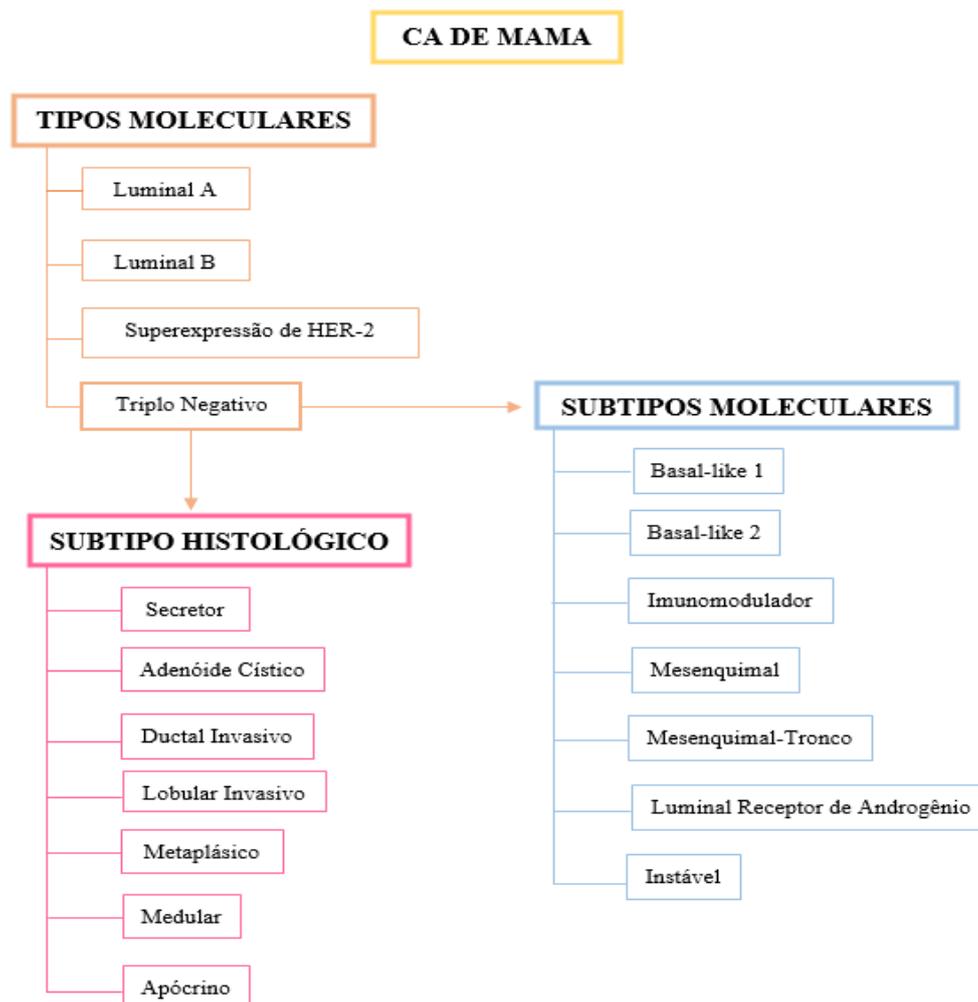
Keywords: Keywords:BreastCancer, Triple Negative, Women's Health, Molecular.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um agravo de relevância mundial por ser a primeira causa de câncer e a primeira causa de mortalidade por câncer em mulheres no Brasil e no Mundo¹. As neoplasias mamárias são compostas por vários tipos imuno-histoquímicos bem reconhecidos: receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP) e receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano (HER-2). A partir dessa análise, há a classificação molecular em que se apresenta o tipo Luminal, positivo para RE e RP, negativo para a amplificação de HER-2, com baixo índice de proliferação (Ki-67<14%); Luminal B, quando apresenta RE positivo, HER-2 positivo ou negativo, alto índice de proliferação (Ki-67>14%), RP negativo ou baixo positivo; Superexpressão de HER-2, quando tem-se HER-2 superexpressado ou amplificado, RE e RP negativos; e, entre esses subtipos, o câncer de mama Triplo Negativo (CMTN), responsável por cerca de 15 a 20% de todos os tipos de câncer de mama, que apresenta-se pela ausência dos três biomarcadores imuno-histoquímicos de câncer de mama: RE, RP e HER-2². O termo “câncer de mama triplo negativo” (CMTN) apareceu pela primeira vez na literatura em 2005 representando um grupo heterogêneo de tumores com características comuns: uma natureza distintamente agressiva, com maiores taxas de recidiva e menor sobrevida global no quadro metastático comparado a outros subtipos de câncer de mama³. Há maior prevalência de diagnóstico do CMTN em pacientes jovens (menos de 50 anos), de raça negras e hispânicas, e na maioria dos casos com mutação na linha germinativa de BRCA, sendo mais frequentemente associado ao BRCA1 e, em menor grau, a mutações no BRCA2^{4,5,6}. Essa mutação germinativa promove o curso clínico mais agressivo, mais recidivo e, como consequência, com

menores taxas de sobrevida. As mutações no BRCA1 são raras (<5%) nos tumores esporádicos, mas os cânceres de mama de alto grau patológicos exibem mais frequentemente perda de heterozigose e/ou expressão anormal de ATM, BRCA1 e TP53⁷. A presença de mutações na linha germinativa no BRCA1/2 aumenta o risco ao longo da vida de câncer de mama para 60-70% e ocorre em ~10% das pacientes com CMTN. A metilação do promotor 52, a mutação somática de BRCA1/2 e a exclusão de genes foram descritas como mecanismos alternativos para prejudicar a função de BRCA1/2 que provavelmente contribuem para os genótipos de “BRCAness” que estão associados a um fenótipo biológico e clínico semelhante ao de tumores portadores de mutações no BRCA1/2, mas sem essas alterações⁸. A progressão metastática nesse fenótipo é tipicamente marcada por recidiva precoce e predominância de metástase pulmonar, sistema nervoso central e hepática⁹. Outra característica peculiar do CMTN é que diferentemente de outros subtipos de câncer de mama (Luminal A, B e HER2), nos quais a gravidez precoce foi reconhecida como fator protetor contra esse câncer, a gestação parece ser um importante fator de risco no desenvolvimento do fenótipo triplo negativo^{10,11}.

Figura 1. Classificação dos cânceres de mama e subtipos do câncer de mama triplo negativo.

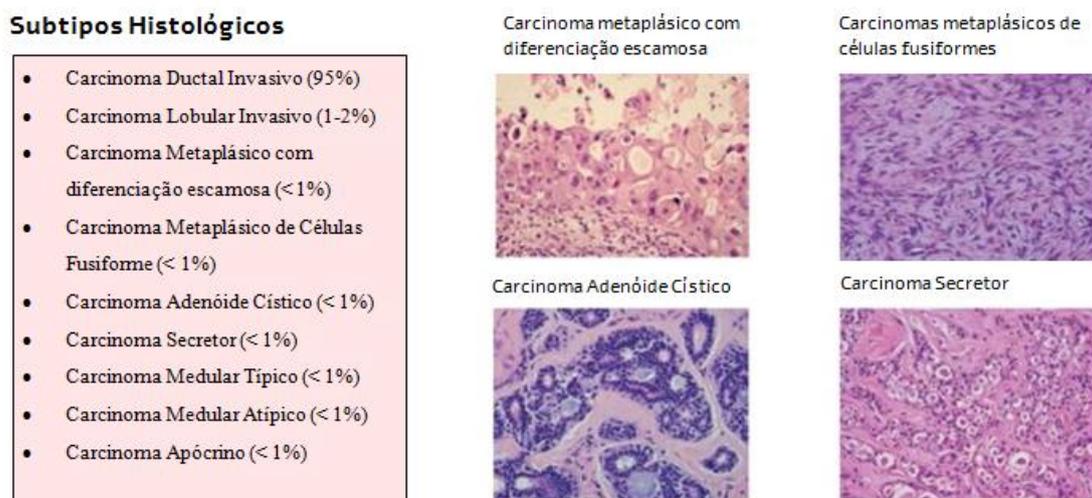


Fonte: O autor (2020).

Classificação Histológica

Características histológicas associadas a essa patologia são: infiltrado inflamatório linfocítico, invasão de bordas, alta taxa mitótica, necrose central, características medulares e elementos metaplásico com células escamosas ou fusiformes. Os carcinomas secretores e os adenóides císticos correspondem a tumores de baixo grau e os ductais invasivos, medulares, metaplásicos e apócrinos correspondem a tumores de alto grau¹².

Figura 2. Subtipos histológicos do câncer de mama triplo negativo.



Fonte: Adaptado de BIANCHINI, 2012¹².

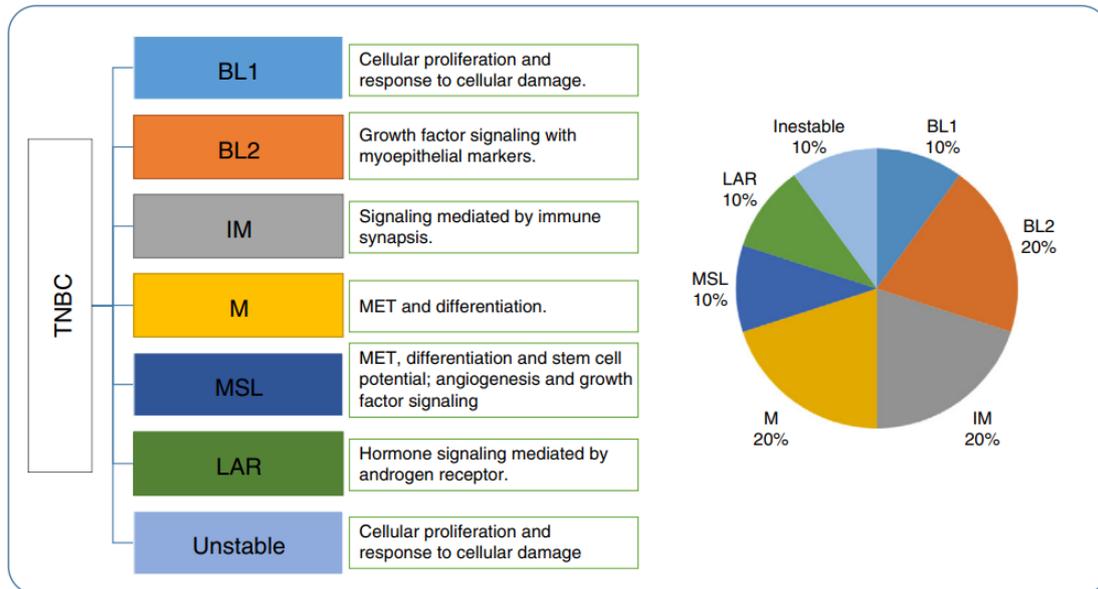
Classificação Molecular

“Basal-like” ou câncer de mama com fenótipo basal (CMFB) é o termo escolhido para definir o subgrupo de neoplasias mamárias com células tumorais que expressam genes característicos de células basais-mioepiteliais normais, como citoqueratinas 5,14 e 17, respectivamente *KRT5*, *KRT14* e *KRT17* e o marcador *EGFR*¹³. Em 2007, Kreike et al. relataram que os CMTNs eram sinônimos de cânceres moleculares do tipo basal. No entanto, ficou provado que a biologia molecular do CMTN é diversa e heterogênea, e que o CMTN não é um substituto ideal para o fenótipo basal. Mais de 90% dos CMFBs são CMTNs. Por outro lado, o CMFB representa o subtipo mais frequente de CMTN (55-81%). No CMTN, nenhum dos subtipos intrínsecos, incluindo o CMFB, difere significativamente em termos da taxa de resposta patológica completa ou sobrevida após quimioterapia neoadjuvante, e todos obtêm benefícios semelhantes dos compostos de platina. Os tumores do tipo basal têm características moleculares distintas em comparação com outros subtipos de CMTN, mas também são marcadamente heterogêneos¹⁴.

Lehmann et al. em 2011 classificou os CMTNs de acordo com o perfil de expressão gênica, sendo subdivididos em sete classes: basal-like 1 (BL1), basal-like 2 (BL2), mesenquimal (M),

mesenquimal-tronco (MSL), receptor luminal de andrógenos (LAR), imunomodulador (IM) e instável (UNS)¹⁵.

Figura 3. Classificação de Lehmann do câncer de mama triplo negativo segundo expressão genética e sua proporção. BL1, basal like 1; BL2, basal like 2; IM, imunomodulador; M, mesenquimal; MSL, tipo de célula-tronco mesenquimal; LAR, receptor luminal de andrógeno; UNS, instável; MET, transição epitelial mesenquimal.



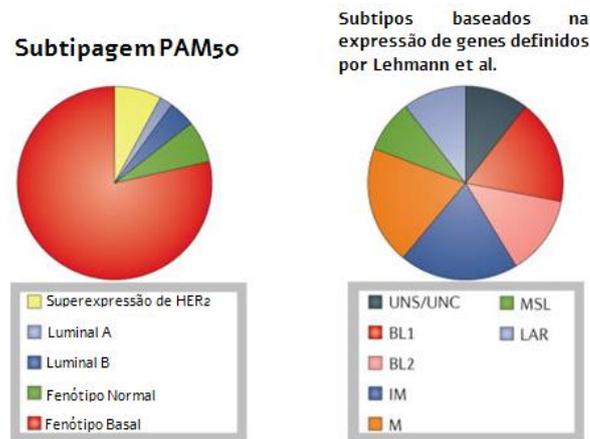
Fonte: Adaptado deUSCANGA-PERALES, 2016¹⁶.

- BL1: Os cânceres deste grupo são caracterizados por sua rápida divisão celular, com um aumento da taxa de proliferação e perda do controle do ciclo celular. Devido a isso, eles apresentam uma expressão elevada (mRNA) do Ki67.
- BL2: Esses cânceres apresentam a expressão de EGFR, TP63, METe envolvem a ativação das rotas de glicólise e gliconeogênese.
- IM: São compostos de células de resposta do sistema imunológico e apresentam expressão de antígenos e citocinas. Eles se sobrepõem ao câncer de mama medular com um prognóstico favorável.
- M e MSL: Esses grupos apresentam marcadores de transição epitelial-mesenquimal, incluindo angiogênese (VEGFR2).
- LAR: Este grupo é caracterizado pela expressão de receptores androgênicos (RA). Eles são RE negativos, mas mantêm um componente hormonal elevado, regulado pela síntese de esteróides, genes do metabolismo da porfirina e andrógenos / estrógenos. A expressão de RA é até nove vezes maior que os outros grupos.

A classificação molecular PAM50 foi desenvolvidaa partir dasubtipagem baseada em expressão genéticapara melhorar a classificação da imuno-histoquímica e da microarray. Essa

assinatura de 50 genes pode classificar os cânceres de mama como luminal A, luminal B, HER2 e basal. O escore PAM50 foi projetado com o objetivo de traduzir os diferentes subtipos intrínsecos em um valor prognóstico associado¹⁷. A maioria dos cânceres de mama foi classificada como basal (80,6%), seguida por superexpressão de HER2 (10,2%), normal (4,7%), luminal B (3,5%) e luminal A (1,1%) usando a subtipagem PAM50¹².

Figura 4. Subtipos baseados em expressão genética do câncer de mama triplo negativo de acordo com PAM50 e Subtipos baseados em expressão genética definidos por Lehmann.



Fonte: Adaptado de BIANCHINI, 2012¹².

Dada à heterogeneidade e a agressividade do CMTN, com alta taxa de recorrência local (até três anos após o tratamento) e uma alta taxa de mortalidade aos 5 anos, torna-se desafiador o tratamento para a patologia especificada. Devido à ausência dos receptores, esses pacientes não se beneficiam de agentes endócrinos ou de agentes direcionados ao HER2, por isso a opção terapêutica recai sobre a quimioterapia citotóxica convencional. Contudo, inúmeros estudos detectaram características moleculares diferentes associados a esse tipo de câncer tornando-se necessárias melhorias terapêuticas para alcançar o alvo de forma completa⁴.

1.1 OBJETIVO DO PRESENTE ESTUDO

Visto o perfil bastante heterogêneo e a agressividade do câncer de mama triplo negativo, é notória a necessidade do entendimento acerca de seu perfil molecular. Assim sendo, a presente revisão tem por objetivo observar se há um perfil molecular predominante entre os cânceres de mama triplo negativo, bem como, se há correlação entre o perfil molecular e comportamento clínico ou entre esse e o tempo médio de sobrevida estimado para pacientes com essa patologia.

2 MÉTODOS

A presente revisão sistemática seguiu a estrutura proposta pelo modelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, PRISMA que consiste num checklist com 27 itens e um fluxograma de 04 etapas, visando a transparência da sistematização e reduzindo tendenciosidades na análise de dados, a fim de dar boa qualidade a essa pesquisa¹⁹.

2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA DOS ESTUDOS

O levantamento sistemático da literatura científica mundial foi realizado pelos autores nas bases de dados eletrônicas PubMed (National Library of Medicine and National Institutes of Health), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). A busca dos estudos ocorreu no período de setembro de 2020. Para incluir toda a produção realizada sobre o tema nas bases de dados selecionadas para essa revisão, utilizou-se os termos “*câncer de mama*”, “*triplo negativo*” e “*molecular*”, todos cadastrados como descritores em ciências da saúde junto a Biblioteca Virtual em Saúde. Essas palavras foram lançadas sozinhas e em combinação nas bases, sendo essa última a forma adotada na pesquisa.

2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

A pesquisa bibliográfica foi restrita a artigos que atendiam aos seguintes critérios:

Critérios de inclusão

- Obras acessíveis nas plataformas de pesquisas conforme os descritores supracitados redigidos em língua inglesa e portuguesa.
- Periódicos elaborados principalmente nos idiomas inglês e português;
- Publicações como obras/artigos, periódicos e revistas, cuja temática envolva o câncer de mama do tipo triplo negativo;
- Obras publicadas entre 2015 e 2020, com disponibilidade de versão integral e relevância científica.

Critérios de exclusão

- Fugao tema de interesse dessa revisão integradora;
- Apresentavam metodologias inadequadas;
- Trabalhos categorizados na modalidade livros e documentos, revisão de literatura, revisão integrativa, meta-análise.

2.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

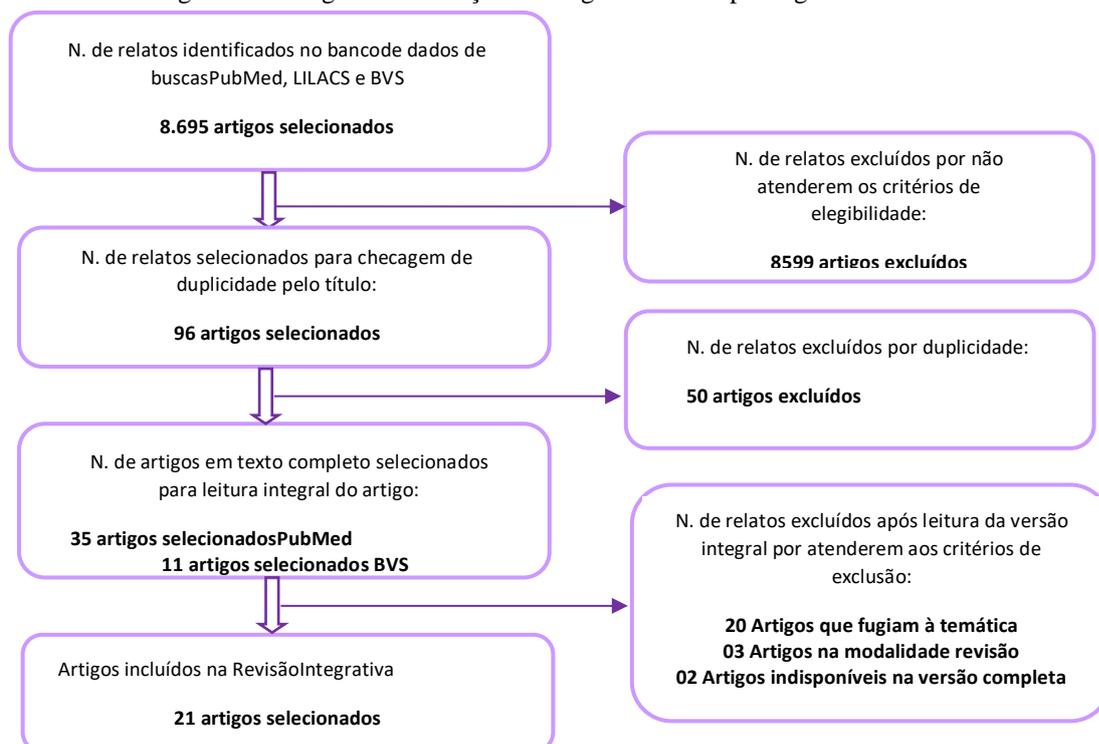
A primeira etapa foi a de identificação dos estudos nas bases de dados. Após essa etapa, aplicamos os critérios de elegibilidade por filtragem através das ferramentas presentes nas bases de dados eletrônicas. Para a terceira etapa realizou-se a exclusão dos artigos em duplicidade. Finalizamos com a análise do texto na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Nos casos em que ocorreram divergências, os revisores resolveram por consenso, o que ocorreu na análise de três artigos científicos. Com o intuito de minimizar possível viés de aferição dos estudos (erro de interpretação dos resultados e do delineamento), os autores realizaram a leitura dos artigos e preenchimento dos instrumentos de forma independente, os quais foram posteriormente comparados.

2.4 PROCESSO DE EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os textos foram lidos e resumidos em tabela, com autoria, ano da publicação, com particular atenção aos objetivos que motivaram os estudos e as conclusões obtidas após análise dos resultados, para estabelecer pontos de convergência e divergência a respeito do perfil biomolecular do câncer de mama triplo-negativo (Tabela 01). Durante análise também foram observados aspectos como características amostrais, detalhes de metodologia e fontes financiadoras das pesquisas.

3 RESULTADOS

Figura 5. Fluxograma da seleção de artigos em 04 etapas segundo modelo PRISMA



Fonte: O autor (2020).

A busca resultou em 8.695 registros. Após exclusão dos duplicados e aplicação dos filtros relativos aos critérios de elegibilidade, foram selecionados 46 artigos para leitura na íntegra. Nessa etapa, excluíram-se outros 25 trabalhos. Por fim, 21 estudos fizeram parte da revisão final e integram o presente trabalho (Tabela 01).

Dessa forma, o estudo apresentado consiste em uma revisão sistemática de literatura que analisou artigos originais cuja temática envolvesse a avaliação molecular do câncer de mama triplo negativo.

Observamos que todos os estudos selecionados para essa revisão foram conduzidos em países estrangeiros, com destaque para Inglaterra, Estados Unidos e Alemanha, que juntos correspondem a 52,3% da seleção.

As análises, em média, reuniram em torno de 100 pacientes (52,6% até 100 pacientes e 47,4% acima de 100 pacientes), podendo ser classificada como uma amostragem significativa, visto que tal fenótipo encontra-se em aproximadamente 20% dos cânceres de mama.

Relatamos também que para realização dos estudos de padrões biomoleculares e genéticos, todas as referidas equipes de pesquisa demandaram tecnologias diversas para proceder o sequenciamento genético e contagem celular através de citometria de fluxo, leitura dos microarray de DNA, reação de cadeia polimerase, imunofluorescência, além de imuno-histoquímica e da aplicação de softwares. Contudo, o método mais utilizado foi a genotipagem (47,6% das análises).

Apesar de terem sido conduzidos de formas distintas, todos os estudos tiveram aprovação dos respectivos comitês de ética e referiram o desenho para padronização de técnica tornando-os replicáveis.

Com base nas leituras, verificamos uma variedade de marcadores em investigação, não sendo possível classificá-los como biomarcador mais encorajador que outro.

Tabela 1. Sumário dos artigos incluídos na revisão sistemática e suas principais características

ANO	LOCAL	AUTOR	TÍTULO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
2015	Alemanha	Hein et al	Genetic variants in VEGF pathway genes in neoadjuvant breast cancer patients receiving bevacizumab: Results from the randomized phase III GeparQuinto study.	Investigar se os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) nos genes da via do VEGF se correlacionam com a resposta patológica completa (pCR) em pacientes com câncer de mama HER-2 negativo em tratamento neoadjuvante com bevacizumabe.	Não observamos uma forte associação entre as variantes genéticas da linha germinativa nos genes da via do VEGF e o resultado do tratamento com BEV.
2015	Alemanha	Lindner, J L	Expression of secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) in breast cancer and response to neoadjuvant chemotherapy.	Avaliar a frequência da expressão de SPARC entre diferentes subtipos moleculares de câncer de mama e seu papel na resposta à terapia após a quimioterapia neoadjuvante.	SPARC é frequentemente expresso em câncer de mama triplo-negativo revelando a maior taxa de expressão. A alta expressão de SPARC do tumor primário está associada a uma chance maior de alcançar uma remissão patológica completa após a quimioterapia TAC ou TAC-NX.
2015	Inglaterra	Yuan et al	Modelling the spatial heterogeneity and molecular correlates of lymphocytic infiltration in triple-negative breast cancer.	Usar um modelo computacional para avaliar heterogeneidade e implicações clínicas da infiltração imune em CMTN em duas coortes independentes de CMTN do estudo METABRIC e avaliar a heterogeneidade molecular do infiltrado de células imunes por meio da integração com dados de perfil molecular de expressão gênica.	Especificamente para o câncer de mama triplo-negativo (CMTN), uma resposta imune ativa foi associada a um prognóstico favorável. Foi denominado as três classes de linfócitos como linfócitos intratumorais (LIT), linfócitos tumorais adjacentes (LTA) e linfócitos tumorais distais (LTD).
2016	França	Gonçalves	Targeted NGS, array-CGH, and patient-derived tumor xenografts for precision medicine in advanced breast cancer : a single-center prospectivestudy.	Avaliar se a medicina de precisão poderia ser implementada prospectivamente para pacientes com câncer de mama avançado em um único centro e examinar se xenoinxertos de tumor derivados do paciente (PDX) poderiam ser obtidos nesta população.	O triplo negativo mais associado a mutações no <i>TP53</i> e <i>MYC</i> . O PDX pode ser obtido em uma fração significativa dos casos, principalmente tumor triplo negativo avançado.
2016	Holanda e Alemanha	Schoutenet al	BRCA1-like profile predicts benefit of tandem high dose epirubicin-cyclophosphamide-thiotepa in high risk breast cancer patients randomized in the WSG-AM01 trial.	Observar se há benefício na terapia com epirubicina-ciclofosfamida-thiotepa em alta dose em comparação à dose padrão para pacientes com câncer de mama em estágio III de alto risco e observar se o biomarcador BRCA1-like é preditor desse benefício.	Demonstrou-se que <i>BRCA1</i> -like status em CMTN é um biomarcador preditivo para benefício do conjunto epirubicin-cyclophosphamide-thiotepa em alta dose vs . tratamento de dose densa.
2016	EUA	Wisinski et al	Targeting Estrogen Receptor Beta in a Phase 2 Study of High-Dose Estradiol in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer : A Wisconsin Oncology Network Study.	Avaliar a resposta objetiva (OR), o benefício clínico (CB; definido como resposta completa, resposta parcial ou doença estável > 16 semanas), sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS), bem como determinar a frequência da expressão de ERβ	A expressão de ERβ foi detectada em 77% dos pacientes. A taxa de benefício clínico em 16 semanas foi de 15% em pacientes ERβ positivos e 0% em pacientes ERβ negativos. Sobrevida livre de progressão foi pobre (mediana 1,9 meses) e sem diferença significativa entre pacientes ERβ-

				e comparar OR, CB, PFS e OS em tumores ER β positivos e negativos com uso de Estradiol oral.	positivos versus negativos. Nenhum novo evento adverso do estradiol foi identificado.
2017	EUA	Jovanović et al.	A Randomized Phase II Neoadjuvant Study of Cisplatin, Paclitaxel With or Without Everolimus in Patients with StageII/III Triple Negative Breast Cancer (TNBC): Responses and Long-term Outcome Correlated with Increased Frequency of DNA Damage Response Gene Mutations, TNBC Subtype, AR Status, and Ki67.	Determinar se o inibidor de mTOR everolimus com cisplatina e paclitaxel proporcionaria efeitos antitumorais sinérgicos em CMTN.	A observação de que a resposta clínica à terapia e o resultado em longo prazo correlacionaram-se com o aumento da frequência de mutações do gene da resposta ao dano ao DNA (DDR), subtipos CMTN tipo basal-1 e mesenquimal, status RA negativo e Ki67 alto, mas não com linfócitos infiltrantes de tumor.
2017	Japão	Tanabe et al	Pathological features of triple-negative breast cancers that showed progressive disease during neoadjuvant chemotherapy.	Identificar os parâmetros histopatológicos e imuno-histoquímicos que se correlacionam com o CMTN que apresentou doença progressiva clínica.	Concluímos que a alta proliferação, características metaplásicas, necrose maciça, marcadores EMT incluindo ZEB1, TWIST1 e vimentina, parte de marcadores semelhantes a basais incluindo CK5 / 6, HMGB1 citoplasmático e ausência de RA foram indicadores de CMTN que mostraram doença progressiva clínica durante a quimioterapia neoadjuvante.
2017	EUA	Tolaney et al	Phase II and Biomarker Study of Cabozantinib in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Patients.	Avaliar a segurança, eficácia e biomarcadores de resposta ao cabozantinibe, em pacientes com CMTN metastático	As análises exploratórias mostraram que os níveis circulantes de MET podem ser um biomarcador em potencial de resposta para cabozantinibe e que esse agente pode ter uma atividade imunomoduladora importante indicando pior prognóstico e um possível alvo terapêutico.
2017	China	Yuan et al	CHST9 rs1436904 genetic variant contributes to prognosis of triple-negative breast cancer.	Avaliar o valor prognóstico das variantes genéticas do estudo de associação ampla do genoma (GWAS) CHST9 rs1436904 e AQP4 rs527616 em nosso banco de dados de amostra CMTN em estágio inicial estabelecido.	O estudo demonstrou que o 18q11.2 CHST9 identificado por GWAS. O polimorfismo rs1436904 contribuiu significativamente para o prognóstico do CMTN em estágio inicial, sugerindo seu potencial clínico na triagem de pacientes com CMTN de alto risco para recorrência e a possibilidade de decisões terapêuticas personalizadas para o paciente.
2017	Grécia	Zagouri et al	Protein expression patterns of cell cycle regulators in operable breast cancer.	Avaliar o papel prognóstico de agrupamentos moleculares elaborados que abrangem ciclina D1, ciclina E1, p21, p27 e p53 no contexto de vários subtipos de câncer de mama.	Os padrões de expressão de proteínas dos reguladores do ciclo celular examinados parecem cooperar criticamente com o status de p53; a expressão de reguladores do ciclo celular na ausência da proteína p53 está associada a um prognóstico favorável no câncer de mama operável. Os CMTN foram negativos ou

					mostraram expressão moderada de p21 e p27, mas foram positivos para a expressão de ciclina D1 ou E1 e p53
2018	Canadá	Buisseret et al.	Clinical significance of CD73 in triple-negative breast cancer: multiplex analysis of a phase III clinical trial.	Investigar a associação entre a expressão da proteína CD73 com a sobrevida livre de doença (DFS), sobrevida global (OS) e a extensão da infiltração imunológica tumoral	A expressão de CD73 está associada a um mau prognóstico e imunidade antitumoral reduzida em CMTN; o direcionamento a CD73 pode ser uma estratégia promissora de tratamento de CMTN.
2018	Austrália	Caset et al.	Targeting stromal remodeling and cancer stem cell plasticity overcomes chemoresistance in triple negative breast cancer.	Analisar o papel da sinalização de Hedgehog na carcinogênese do triplo negativo	Identificam a sinalização de Hedgehog para CAFs como um novo mediador da plasticidade CSC e um excitante novo alvo terapêutico CMTN
2018	Inglaterra	Fouldset al.	Immune-Phenotyping and Transcriptomic Profiling of Peripheral Blood Mononuclear Cells From Patients With Breast Cancer: Identification of a 3 Gene Signature Which Predicts Relapse of Triple Negative Breast Cancer.	Testar a hipótese de correlação entre o subtipo intrínseco ou com o prognóstico do paciente através da determinação da porcentagem e do fenótipo de células NK e tipos de células imunossupressoras, como monócitos não convencionais e intermediários, células Treg e células supressoras derivadas de mielóide (MDSCs) presentes no sangue periférico de pacientes com câncer de mama recém-diagnosticado e indivíduos sem doença conhecida (controles) usando citometria de fluxo multiparâmetros.	O imunoma do sangue periférico em pacientes com câncer de mama exibe um fenótipo mais imunossupressor do que o de controles saudáveis sendo mais associado ao estágio da doença do que ao status de receptor de estrogênio. A análise do sangue periférico no nível celular e transcricional tem o potencial de fornecer informações sobre a presença e o estágio da doença. Além disso, embora a capacidade dos transcritos para CD163 / CXCR4 e THBS1 em PBMCs para prever a expressão intratumoral ainda precise ser demonstrada, esta nova assinatura imune pode ser extremamente importante no monitoramento de pacientes com CMTN.
2018	Grécia	Goussia et al.	Associations of angiogenesis-related proteins with specific prognostic factors, breast cancer subtypes and survival outcome in early-stage breast cancer patients. A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) trial.	Investigar a expressão imunohistoquímica de ligantes da família do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (VEGF-A e VEGF-C) e receptores (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3) no câncer de mama e suas associações com parâmetros clínico-patológicos, subtipos / subgrupos de câncer e evolução do paciente	A expressão de VEGFR1 alta vs. baixa foi um fator desfavorável para Sobrevida livre de doença em pacientes triplo-negativo. a alta expressão da proteína VEGF-C foi associada ao aumento da sobrevida global.
2018	Alemanha	Kahraman et al.	MicroRNA in diagnosis and therapy monitoring of early-stage triple-negative breast cancer.	Identificar miRNAs, perfis de miRNA e alterações no perfil de miRNA que são capazes de prever uma resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante à base de platina (NCT) pela análise dos perfis de expressão de miRNA em pacientes com CMTN tipo basal antes e após a NCT.	A quimioterapia neoadjuvante tem uma influência muito substancial nos padrões de miRNA em pacientes com CMTN tipo basal. Usar perfis de miRNA para prever a resposta à quimioterapia neoadjuvante é um desafio, mas possivelmente pode ser alcançado através da análise de mudanças no perfil de miRNA durante a quimioterapia neoadjuvante.

2018	Suécia	Kimbung et al	Assessment of early response biomarkers in relation to long-term survival in patients with HER2- negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy plus bevacizumab: Results from the Phase II PROMIX trial.	Avaliar a sensibilidade dos marcadores moleculares e imagem funcional para detectar a resposta ao tratamento neoadjuvante em um ponto de tempo precoce e identificar as características do tumor e as características do tumor preditivas de prognóstico a longo prazo.	Com base nesses achados, propomos que a próxima geração de estudos neoadjuvantes deve incluir amostragem de tumor residual durante o tratamento e na cirurgia para avaliação de, por exemplo, Δ PAM50 para orientar o tratamento adjuvante no ambiente de ensaio clínico controlado.
2018	Alemanha	Schmidt et al	Prognostic impact of CD4-positive T cell subsets in early breast cancer : a study based on the FinHer trial patient population.	Investigar o significado clínico de CD4, forkhead box P3 (FOXP3) e células B que atraem quimioatraente-ligante de leucócitos de quimiocina (motivo CXCL13) no câncer de mama inicial.	Os resultados sugerem que a função imune humoral tem significado prognóstico no câncer de mama inicial. O efeito prognóstico do conteúdo de CXCL13 de câncer foi mais pronunciado no subconjunto de pacientes com CMTN.
2019	França	Bonnefoi et al	Molecular apocrine tumours in EORTC 10994/BIG 1-00 phase III study: pathological response after neoadjuvant chemotherapy and clinical outcomes.	Avaliar a concordância entre imunohistoquímica e arranjos de expressão gênica (GEA) na identificação de cânceres de mama apócrinos.	Este subtipo molecular específico deve ser considerado como uma necessidade não atendida, particularmente no subgrupo HER2-negativo, onde nenhuma terapia direcionada pode ser oferecida. No cenário avançado, três ensaios clínicos em pacientes com CMTNs RA-positivos demonstraram a eficácia dos tratamentos anti-andrógenos.
2019	Espanha	Oliveira et al.	FAIRLANE, a double-blind placebo-controlled randomized phase II trial of neoadjuvant ipatasertib plus paclitaxel for early triple-negative breast cancer.	Avaliar o neoadjuvante ipatasertib-paclitaxel para câncer de mama triplo-negativo precoce	Um ambiente rico em células T em C1D8 teve uma associação mais forte com melhores resultados em pacientes tratados com paclitaxel do que o observado para linfócitos infiltrantes de tumor na linha de base.
2020	Inglaterra	Chopra et al	Homologous recombination DNA repair deficiency and PARP inhibition activity in primary triple negative breast cancer .	Identificar biomarcadores da atividade do inibidor de PARP em CMTN esporádico.	Após o tratamento com rucaparibe, não houve associação de alteração de Ki67 com deficiência de receptores hormonais (RH). Em contraste, a dinâmica de DNA tumoral circulante precoce identificou a atividade de rucaparibe, com os níveis de ctDNA de fim de tratamento suprimidos por rucaparibe em cânceres com deficiência de RH com assinatura de mutação.

4 DISCUSSÃO

A diversidade do tumor de mama triplo negativo é um dos maiores obstáculos a ser enfrentado haja vista sua rápida evolução, desfecho clínico muitas vezes desfavorável e respostas aos tratamentos atuais pouco substanciais. O avanço das técnicas de biologia molecular tem proporcionado melhor conhecimento sobre os aparatos que regulam a diferenciação e a proliferação celulares, processos diretamente ligados a carcinogênese. A determinação e avaliação de características morfológicas são imprescindíveis para o entendimento do comportamento tumoral, contudo a base de sua complexidade recai sobre o acúmulo de alterações moleculares. A expressão dos receptores hormonais, receptores de estrógeno (RE) e receptores de progesterona (RP) e a superexpressão ou amplificação do fator de crescimento humano epidérmico receptor-2 (HER2), foram identificadas como importantes fatores preditivos e prognósticos entre as pacientes com câncer de mama. Contudo, no caso do CMTN, a falta desses marcadores, demanda a busca de novos marcadores moleculares.

Consideram-se fatores prognósticos as características clínicas, patológicas e biológicas de pacientes com câncer e seus tumores, que preveem o resultado clínico, isto é, a probabilidade da recidiva da doença ou sobrevivência do paciente, numa situação sem tratamento. Um marcador prognóstico pode ser definido como qualquer marcador capaz de, no momento do diagnóstico da neoplasia, fornecer informações a respeito da sua evolução clínica. Para tal, este marcador deve estar relacionado a determinadas características biológicas envolvidas na transformação celular neoplásica, no crescimento tumoral ou no processo da cascata metastática. Este mesmo marcador poderá ser considerado como preditivo, quando fornecer informações úteis na seleção de pacientes susceptíveis à determinada terapêutica específica.

A seguir estão algumas das proteínas que foram identificadas nos CMTNs como possíveis biomarcadores prognósticos ou preditivos:

- Via Hedgehog: uma das vias de sinalização reguladora do desenvolvimento celular é a família de proteínas **Hedgehog**(Hh). Particularmente no subtipo triplo negativo, essa via de sinalização, que é quiescente na glândula mamária adulta, encontra-se mutada levando à sua reativação e indicando prognóstico desfavorável¹⁹.
- CD73: é expresso na superfície de células tumorais, células estromais e células imunes, onde catalisa a hidrólise do AMP em adenosina. A adenosina extracelular é um metabólito imunossupressor que protege os tecidos contra a inflamação excessiva. No microambiente tumoral, a adenosina suprime a imunidade antitumoral, essencialmente através dos receptores A2a e A2b de adenosina. Independentemente de sua função imunossupressora, a adenosina derivada de CD73 também promove metástase de células tumorais e angiogênese tumoral. Níveis altos de CD73 geralmente estão associados a piores resultados clínicos em pacientes com câncer²⁰.

- Ki-67: é uma proteína nuclear que não é expressa nas células em repouso (G0), mas pode ser detectada na fase G1 e M do ciclo celular. Sua utilização como um marcador de proliferação celular mostrou que o percentual de células positivas para Ki67 pode ser usado para estratificar pacientes como de bom prognóstico ou grupos de mau prognóstico²¹. Embora a coloração Ki67 não seja atualmente padronizada como um biomarcador prognóstico ou preditivo para uso clínico de rotina em CMTN, parcialmente devido aos resultados mistos por sua capacidade de prever o desfecho do paciente, certos estudos mostraram que níveis mais elevados de expressão Ki67 antes do neoadjuvante a quimioterapia está significativamente correlacionada com resposta patológica completa mais alta. Postulamos que a diminuição subsequente observada no nível de expressão de Ki67 em tumores próximos a pCR, apesar da boa resposta clínica, reflete maior grau de heterogeneidade do tumor, onde a população de células cancerígenas prevalecente após a terapia é menos proliferativa e, portanto, menos quimiossensível. O valor preditivo do pré-tratamento Ki67 visto em nosso estudo, concordante com relatórios anteriores, estabelece as bases para incorporar Ki67 como uma medida importante em futuros ensaios clínicos neoadjuvantes²².
- Via PI3K / AKT: a via PI3K/AKT/mTOR está relacionada com a proliferação, síntese proteica, sobrevivência e motilidade das células. Mutações nesta via têm sido associadas ao processo carcinogênico de diferentes tipos tumorais. A via de sinalização PI3K / AKT é frequentemente ativada no câncer de mama e tem atraído interesse como alvo no CMTN. Alterações genéticas em *PIK3CA*, *AKT1* ou homólogo de fosfatase e tensina (*PTEN*) são encontradas entre todos os subtipos moleculares de triplo negativo. *PTEN* é um importante regulador negativo da via PI3K. Foi demonstrado que a perda da expressão de *PTEN* está significativamente associada à negatividade do RE, bem como ao fenótipo semelhante ao basal. A perda de *PTEN* contribui para a rápida proliferação de células tumorais e mau prognóstico em CMTN²³.
- Infiltração Linfocitária: o sistema imune tem papel importante no câncer de mama. A infiltração intratumoral de linfócitos (IIL) no câncer de mama foi descrita décadas atrás, sendo mais proeminente em tumores mais agressivos e com alta proliferação celular a exemplo de tumores HER-2 positivos e CMTN. Recentemente, estudos randomizados demonstraram que a presença de IIL está associada à maiores taxas de resposta patológica completa e que constitui um fator prognóstico robusto em CMTNs²⁴.
- CXCL13: As quimiocinas e seus receptores são capazes de controlar a migração e a residência de todas as células imunes. A CXCL13, é uma quimiocina homeostática cujo receptor é o CXCR5, seletiva para os linfócitos B e é expressa constitutivamente em órgãos linfóides. A expressão elevada de CXCL13 está associada à sobrevida livre de doença à distância. Em geral, os resultados atuais fornecem um alto nível de evidência para o papel prognóstico independente de CXCL13 e

fornece suporte para intervenções imunoterapêuticas que podem fortalecer a resposta imunológica, especialmente em pacientes com CMTN²⁵.

- **MiRNA:** são pequenos RNAs não codificantes, com 17-27 nucleotídeos de comprimento. Eles exercem funções regulatórias na expressão de vários genes, iniciando o silenciamento translacional ou a degradação de seus alvos de mRNA cognatos. A expressão de miRNA são específicos do tecido e refletem processos fisiopatológicos, como tumorigênese, metástase e capacidade de resposta a drogas em suas células de origem. Além disso, os miRNAs podem ser detectados não apenas em amostras de tecido, mas também em sangue, soro, urina e outras fontes que são acessíveis com mínima invasão. Os miRNAs encontram-se desregulados em todos os estágios do CM e podem ter um papel potencial como biomarcadores prognósticos e preditivos. Especialmente os perfis de soro são candidatos promissores para a detecção de CM, tendo também um potencial substancial como marcadores prognósticos²⁶.
- **MET:** é um receptor tirosina quinase que promove a proliferação, invasão e sobrevivência celular quando ativado por seu ligante, fator de crescimento de hepatócitos (HGF). A superexpressão de MET e HGF estão associadas à hipóxia tumoral, aumento do poder de invasão e metástase, e redução da sobrevida no câncer de mama metastático. Em CMTN, a expressão de MET é desproporcionalmente elevada e associada a pior prognóstico²⁷.
- **Gene 18q11.2:** Duas variantes genéticas 18q11.2 (*CHST9* rs1436904 e *AQP4* rs527616) foram identificados como novos componentes de suscetibilidade ao câncer de mama com base no GWAS. O 18q11.2 *CHST9* identificado por GWAS O polimorfismo rs1436904 contribui significativamente para o prognóstico do CMTN em estágio inicial, sugerindo seu potencial clínico na triagem de pacientes com CMTN de alto risco para recorrência, especialmente em pacientes com tumor maior (tamanho do tumor > 2 cm), sem metástase de linfonodo, estando na pré-menopausa no diagnóstico ou com invasão vascular²⁸.
- **Receptor de andrógeno (RA):** A expressão RA em CMTN tem valor prognóstico e tem sido associada a um menor tamanho tumoral, menor grau histológico, estágios clínicos mais iniciais, menor taxa mitótica, menor índice de proliferação avaliado pelo Ki-67 e a tumores menos agressivos. Em contrapartida, a menor expressão de RA se correlaciona com o aparecimento precoce de metástases, menor intervalo livre de doença e menor sobrevida^{29,30}.
- **VEGF:** A expressão de membros da família VEGF no câncer de mama, quando elevada, está associada a fenótipos de câncer mais agressivos e, portanto, biologia tumoral mais agressiva³¹.
- **COX2:** é uma enzima induzível, mitogênica e é expressa em resposta ao processo inflamatório e a outros estímulos fisiológicos, incluindo fatores de crescimento. A expressão da COX-2 não está confinada ao componente epitelial do tumor; existe uma relação linear significativa entre a

neovascularização e a expressão aumentada da COX-2. Sua expressão está associada a um prognóstico desfavorável³².

- p53: O gene p53 codifica uma fosfoproteína nuclear de 53kD com atividade supressora de tumor. Uma mutação do gene p53 causa a perda dessa proteção celular, desestabiliza o genoma e permite a produção de uma proteína p53 defeituosa, não funcionante, que se acumula na célula e é eliminada mais vagarosamente, o que permite sua detecção. A expressão exacerbada desta proteína está associada com a agressividade tumoral. No CMTN é um forte fator prognóstico desfavorável à sobrevida livre de recidiva e sobrevida global^{33,34}.

Com base nos trabalhos selecionados, vemos que houve um levantamento de uma quantidade relevante de prováveis biomarcadores prognósticos ou preditivos. Os estudos, em sua maioria, abrangeram uma quantidade relativamente significativade pacientes em sua amostragem. Todavia, a seleção realizada conforme a metodologia descrita, não contemplou nenhum trabalho que retratasse estudos realizados no Brasil, o que inviabiliza uma melhor compreensão acerca da existência de particularidades de biomarcadores mais adequados a serem utilizados na prática clínica em nosso país. Outro ponto importante é que a busca de marcadores requer a disponibilidade de equipamentos tecnológicos, o que muitas vezes inviabiliza sua ampla aplicação.

5 CONCLUSÃO

O câncer de mama triplo-negativo é uma neoplasia distinta pela ausência de receptores de progesterona, estrogênio e HER-2 do ponto de vista molecular. Por ser um subtipo bastante agressivo, urge a necessidade de pesquisas voltadas para o mapeamento de sua composição biomolecular a fim de buscar fragilidades estruturais que possibilitem o prejuízo de seu crescimento celular e que induza o processo de apoptose. Ferramentas de análise de alto rendimento, como as de sequenciamento genético, têm o potencial de elucidar melhor a natureza do CMTN; no entanto, os resultados dessas tecnologias necessitam de validação clínica dos biomarcadores encontrados. Apesar da descrição de vários marcadores promissores poucos estudos clínicos rigorosos foram realizados sem a interferência de uma abordagem terapêutica. Dessa forma, determinar as vias moleculares que controlam o desenvolvimento tumoral do CMTN podem ser determinantes para considerar particularidades prognósticas e a individualização do manejo terapêutico específico. Assim, salientamos a necessidade de mais estudos sobre a temática e reforçamos a indispensabilidade de investimentos em equipamentos que possibilite esses estudos de forma padronizada e replicável, já que o CMTN, por mais que tenha uma incidência menor em relação aos demais subtipos, possui uma incidência significativa (15/20%) e, infelizmente, com prognóstico nefasto.

FINANCIAMENTO

Não houve.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2020. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
2. GOLDHIRSCH, Aron et al. Strategies for subtypes—dealingwiththediversityofbreastcancer: highlightsoftheStGallenInternationalExpertConsensus onthePrimaryTherapyofEarlyBreastCancer 2011. **Annalsofoncology**, v. 22, n. 8, p. 1736-1747, 2011.
3. BRENTON, James D. et al. Molecular classificationand molecular forecastingofbreastcancer: ready for clinicalapplication?. **Journalofclinicaloncology**, v. 23, n. 29, p. 7350-7360, 2005.
4. DENT, Rebecca et al. Triple-negative breastcancer: clinicalfeaturesandpatternsofrecurrence. **Clinicalcancerresearch**, v. 13, n. 15, p. 4429-4434, 2007.
5. MAVADDAT, Nasim et al. Pathologyofbreastandovariancancersamong BRCA1 and BRCA2 mutationcarriers: resultsfromthe Consortium ofInvestigatorsofModifiersof BRCA1/2 (CIMBA). **CancerEpidemiologyandPreventionBiomarkers**, v. 21, n. 1, p. 134-147, 2012.
6. WONG-BROWN, Michelle W. et al. Prevalenceof BRCA1 and BRCA2 germlinemutations in patientswith triple-negative breastcancer. **Breastcancerresearchandtreatment**, v. 150, n. 1, p. 71-80, 2015.
7. DING, S. L. et al. Abnormalityofthe DNA double-strand-break checkpoint/repair genes, ATM, BRCA1 and TP53, in breastcancerisrelatedtotumour grade. **British jornal ofcancer**, v. 90, n. 10, p. 1995-2001, 2004.
8. MARTINS, Filipe C. et al. Evolutionarypathways in BRCA1-associated breasttumors. **Cancerdiscovery**, v. 2, n. 6, p. 503-511, 2012.
9. MARTINS, Luhan Chaveiro et al. Padrão de metástase no câncer de mama triplo negativo. **Ver Bras Mastologia**, v. 27, n. 1, p. 8-14, 2017.
10. TAMIMI, Rulla M. et al. Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer. **Breast cancer research and treatment**, v. 131, n. 1, p. 159-167, 2012.

11. PHIPPS, Amanda I. et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 103, n. 6, p. 470-477, 2011.
12. BIANCHINI, Giampaolo et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. **Nature reviews Clinical Oncology**, v. 13, n. 11, p. 674, 2016.
13. SILVA, Fátima et al. Carcinoma da mama de tipo basal. **Acta MedPort**, v. 21, p. 373-378, 2008.
14. KREIKE, Bas et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. **Breast Cancer Research**, v. 9, n. 5, p. R65, 2007.
15. LEHMANN, Brian D. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of clinical investigation*, v. 121, n. 7, p. 2750-2767, 2011.
16. USCANGA-PERALES, Grecia Iris; SANTUARIO-FACIO, Sandra Karina; ORTIZ-LÓPEZ, Rocío. Triple negative breast cancer: Deciphering the biology and heterogeneity. **Medicina universitaria**, v. 18, n. 71, p. 105-114, 2016.
17. RAJ-KUMAR, Praveen-Kumar et al. PCA-PAM50 improves consistency between breast cancer intrinsic and clinical subtyping reclassifying a subset of luminal A tumors as luminal B. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2019.
18. MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.
19. CAZET, Aurélie S. et al. Targeting stromal remodeling and cancer stem cell plasticity overcomes chemoresistance in triple negative breast cancer. **Nature communications**, v. 9, n. 1, p. 1-18, 2018.
20. BUISSERET, Laurence et al. Clinical significance of CD73 in triple-negative breast cancer: multiplex analysis of a phase III clinical trial. **Annals of Oncology**, v. 29, n. 4, p. 1056-1062, 2018.
21. MOLINO, Annamaria et al. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: associations with clinical and pathological variables and prognosis. **International journal of cancer**, v. 74, n. 4, p. 433-437, 1997.
22. JOVANOVIĆ, Bojana et al. A randomized phase II neoadjuvant study of cisplatin, paclitaxel with or without everolimus in patients with stage II/III triple-negative breast cancer (TNBC): responses and long-term outcome correlated with increased frequency of DNA damage response gene mutations, TNBC subtype, AR status, and Ki67. **Clinical Cancer Research**, v. 23, n. 15, p. 4035-4045, 2017.

23. SPORIKOVA, Zuzana et al. Genetic markers in triple-negative breast cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 18, n. 5, p. e841-e850, 2018.
24. ADAMS, Sylvia et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 27, p. 2959, 2014.
25. SCHMIDT, Marcus et al. Prognostic impact of CD4-positive T cell subsets in early breast cancer: a study based on the FinHer trial patient population. **Breast Cancer Research**, v. 20, n. 1, p. 15, 2018
26. KAHRAMAN, Mustafa et al. MicroRNA in diagnosis and therapy monitoring of early-stage triple-negative breast cancer. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2018.
27. TOLANEY, Sara M. et al. Phase II and biomarker study of cabozantinib in metastatic triple-negative breast cancer patients. **The oncologist**, v. 22, n. 1, p. 25, 2017.
28. YUAN, Jupeng et al. CHST9 rs1436904 genetic variant contributes to prognosis of triple-negative breast cancer. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-8, 2017.
29. BONNEFOI, Hervé et al. Molecular apocrine tumours in EORTC 10994/BIG 1-00 phase III study: pathological response after neoadjuvant chemotherapy and clinical outcomes. **British journal of cancer**, v. 120, n. 9, p. 913-921, 2019.
30. MCNAMARA, Keely May et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 133, p. 66-76, 2013.
31. HEIN, Alexander et al. Genetic variants in VEGF pathway genes in neoadjuvant breast cancer patients receiving bevacizumab: Results from the randomized phase III Gepar Q study. **International journal of cancer**, v. 137, n. 12, p. 2981-2988, 2015.
32. GRUDZINSKI, Melina et al. Expressão da cox-2 e CD105 no câncer de mama e sobrevida livre de doença. **Rev Assoc Med Bras**, v. 52, n. 4, p. 275-80, 2006.
33. ZAGOURI, Flora et al. Protein expression patterns of cell cycle regulators in operable breast cancer. **PloS one**, v. 12, n. 8, p. e0180489, 2017.
34. GONÇALVES, Anthony et al. Targeted NGS, array-CGH, and patient-derived tumor xenografts for precision medicine in advanced breast cancer: a single-center prospective study. **Oncotarget**, v. 7, n. 48, p. 79428, 2016.
35. OLIVEIRA, M. et al. FAIRLANE, a double-blind placebo-controlled randomized phase II trial of neoadjuvant ipatasertib plus paclitaxel for early triple-negative breast cancer. **Annals of Oncology**, v. 30, n. 8, p. 1289-1297, 2019.
36. FOULDS, Gemma A. et al. Immune-phenotyping and transcriptomic profiling of peripheral blood mononuclear cells from patients with breast cancer: identification of a 3 gene signature

- which predicts relapse of triple negative breast cancer. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 2028, 2018.
37. CHOPRA, Neha et al. Homologous recombination DNA repair deficiency and PARP inhibition activity in primary triple negative breast cancer. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2020.
38. ZAWISTOWSKI, Jon S. et al. Enhancer remodeling during adaptive bypass to MEK inhibition is attenuated by pharmacologic targeting of the P-TEFb complex. **Cancer discovery**, v. 7, n. 3, p. 302-321, 2017.
39. GOUSSIA, Anna et al. Associations of angiogenesis-related proteins with specific prognostic factors, breast cancer subtypes and survival outcome in early-stage breast cancer patients. A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) trial. **Plos one**, v. 13, n. 7, p. e0200302, 2018.
40. WISINSKI, Kari B. et al. Targeting estrogen receptor beta in a phase 2 study of high-dose estradiol in metastatic triple-negative breast cancer: a Wisconsin Oncology Network Study. **Clinicalbreastcancer**, v. 16, n. 4, p. 256-261, 2016.
41. KIMBUNG, Siker et al. Assessment of early response biomarkers in relation to long-term survival in patients with HER2-negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy plus bevacizumab: results from the Phase II PROMIX trial. **International journal of cancer**, v. 142, n. 3, p. 618-628, 2018.
42. SCHOUTEN, Philip C. et al. BRCA1-like profile predicts benefit of tandem high dose epirubicin-cyclophosphamide-thiotepa in high risk breast cancer patients randomized in the WSG-AM01 trial. **InternationalJournalofCancer**, v. 139, n. 4, p. 882-889, 2016.
43. LINDNER, J. L. et al. Expression of secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) in breast cancer and response to neoadjuvant chemotherapy. **Annalsof oncology**, v. 26, n. 1, p. 95-100, 2015.
44. TANABE, Yuko et al. Pathological features of triple-negative breast cancers that showed progressive disease during neoadjuvant chemotherapy. **Cancerscience**, v. 108, n. 7, p. 1520-1529, 2017.
45. CINTRA, Jane Rocha Duarte et al. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 2, p. 178-187, 2012.
46. YUAN, Yinyin. Modelling the spatial heterogeneity and molecular correlates of lymphocytic infiltration in triple-negative breast cancer. **Journalof The Royal Society Interface**, v. 12, n. 103, p. 20141153, 2015.