



Caracterização e comportamento tumoral dos subtipos moleculares do carcinoma de mama

Characterization and tumor behavior of molecular subtypes in breast carcinoma

Caracterización y comportamiento tumoral de subtipos moleculares de carcinoma de mama

Vitória Helena Kaesemodel¹, Maria Gabriela Schneider¹, Tifany Negherbon¹, Gabriela Meurer¹, Giuliano Stefanello Bublitz¹.

RESUMO

Objetivo: Correlacionar a influência dos subtipos moleculares no desenvolvimento e prognóstico do câncer de mama, abordando as características histopatológicas e evolutivas de cada classificação, relacionando assim caracterização da expressão gênica por meio de métodos de *cDNA microarray* e imuno-histoquímica, além do desenvolvimento de assinaturas prognósticas e preditivas. **Revisão bibliográfica:** O câncer de mama, por ser uma doença heterogênea, contempla-se como uma patologia complexa e multifacetada que abrange uma variedade de fatores moleculares que permitem a expressão de diferentes características clínicas, morfológicas e comportamentais. É dividido em subtipos moleculares mediante análises genéticas, sendo eles: Luminal A, Luminal B, *ERBB2/HER2* amplificado, Triplo Negativo e *Claudin-low*. A partir da imuno-histoquímica detecta-se a presença de biomarcadores como receptor de progesterona, receptor de estrogênio, *ERBB2/HER2* e Ki-67, contribuindo com a avaliação de risco, diagnóstico diferencial e prognóstico. Ademais, torna-se possível estabelecer o tratamento sistêmico ideal para cada paciente, assim como presumir a resposta terapêutica à determinada terapia. **Considerações finais:** As características biológicas e moleculares desses subtipos moleculares, com padrões morfológicos e imunofenotípicos diferentes, concede uma melhor compreensão dos processos de formação, manutenção e progressão dos tumores do carcinoma de mama, a fim de desenvolver uma orientação terapêutica individualizada para cada prognóstico.

Palavras-chave: Câncer de mama, Subtipos moleculares, Métodos, Caracterização, Heterogeneidade.

ABSTRACT

Objective: Correlate the influence of these subtypes on the development and prognosis of breast cancer, addressing the histopathological and evolutionary characteristics of each classification, thus relating characterization of gene expression through microarray and immunohistochemistry *cDNA* methods, in addition to the development of prognostic and predictive signatures. **Bibliographic review:** Breast cancer, being a heterogeneous disease, is considered a complex and multifaceted pathology that includes a variety of molecular factors that allow the expression of different clinical, morphological and behavioral characteristics. It is divided into molecular subtypes through genetic analysis, namely: Luminal A, Luminal B, amplified *ERBB2/HER2*, Triple Negative and *Claudin-low*. Immunohistochemistry detects the presence of biomarkers such as progesterone receptor, estrogen receptor, *ERBB2/HER2* and Ki-67, contributing to risk assessment,

¹ Universidade da Região de Joinville, Joinville – SC.

differential diagnosis and prognosis. Furthermore, it becomes possible to establish the ideal systemic treatment for each patient, as well as to presume the therapeutic response to a given therapy. **Final considerations:** The biological and molecular characteristics of these molecular subtypes, with morphological and immunophenotypic distinct patterns, provides a better understanding of the methods of formation, maintenance and progression of breast carcinoma tumors, in order to develop an individualized therapeutic approach for each prognosis.

Keywords: Breast cancer, Molecular subtypes, Methods, Characterization, Heterogeneity.

RESUMEN

Objetivo: Correlacionar la influencia de estos subtipos en el desarrollo y pronóstico del cáncer de mama, abordando las características histopatológicas y evolutivas de cada clasificación, relacionando así caracterización de la expresión génica por medio de métodos de cDNA microarray e inmuno-histoquímica, además del desarrollo de firmas pronósticas y predictivas. **Revisión bibliográfica:** El cáncer de mama, como enfermedad heterogénea, se considera una patología compleja y multifacética que engloba una variedad de factores moleculares que permiten la expresión de diferentes características clínicas, morfológicas y comportamentales. Se divide en subtipos moleculares mediante análisis genético, a saber: Luminal A, Luminal B, *ERBB2/HER2* amplificado, Triple Negativo y Claudin-low. La inmunohistoquímica detecta la presencia de biomarcadores como el receptor de progesterona, el receptor de estrógeno, *ERBB2/HER2* y Ki-67, contribuyendo a la evaluación de riesgos, el diagnóstico diferencial y el pronóstico. Además, es posible establecer el tratamiento sistémico ideal para cada paciente, así como presumir la respuesta terapéutica a una terapia determinada. **Consideraciones finales:** Las características biológicas y moleculares de estos subtipos moleculares, con patrones morfológicos e inmunofenotípicos distintos, permiten una mejor comprensión de los métodos de formación, mantenimiento y progresión de los tumores de carcinoma de mama, con el fin de desarrollar un enfoque terapéutico individualizado para cada pronóstico.

Palabras clave: Cáncer de mama, Subtipos moleculares, Métodos, Descripción, Heterogeneidad.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de mama é uma das principais neoplasias diagnosticadas no mundo todo, com cerca de 2,3 milhões de novos casos no ano de 2020. Estima-se que a enfermidade foi responsável por 16% das mortes causadas por câncer em mulheres no mesmo ano (BENITEZ FUENTES JD, et al., 2024). Compreende um grupo amplo de tumores com características clínicas, morfológicas e comportamentais diferentes (ŁUKASIEWICKZ S, et al., 2021).

Divide-se o câncer de mama em subtipos moleculares, por meio de técnicas imuno-histoquímicas e análises de níveis de expressão gênica de microRNA, sendo eles inicialmente: Luminal, *ERBB2/HER2* amplificado, Triplo Negativo/ Basal-like e normal-like (mama-normal símile). Posteriormente, o grupo de tumores Luminal subdividiu-se em Luminal A e B, e o tipo normal-like foi desconsiderado, pois se descobriu que representava apenas uma contaminação de amostra por glândulas mamárias normais. Ainda, em 2007, o quinto subtipo molecular foi descoberto - o *claudin-low*, formando o espectro de tipos moleculares hoje conhecido (ŁUKASIEWICKZ S, et al., 2021). Alguns biomarcadores, como receptor de estrogênio (RE) e progesterona (RP), receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (*ERBB2/HER2*) e Ki-67, detectados por imuno-histoquímica, podem ser utilizados para avaliação de risco, triagem, diagnóstico diferencial e prognóstico. Além disso, permitem a definição do tipo de tratamento sistêmico a ser administrado aos pacientes, bem como podem prever a resposta a terapêutica implementada, principalmente quando associados a determinação de subtipos moleculares. Assim, assumem papel tanto prognóstico quanto preditivo. Logo, proporciona-se a oportunidade de oferecer às mulheres com câncer de mama um tratamento individualizado, uma vez que o comportamento tumoral varia significativamente, dependendo de suas características genéticas. (BAHRIN NWS, et al., 2024)

Diante disso, nesse estudo, expôs-se as principais informações acerca dos métodos para caracterização de subtipos moleculares do carcinoma de mama. Ainda, conduziu-se o artigo relacionando os subtipos luminal A, luminal B, triplo negativo, com enfoque na subclassificação basal-símile, receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (*ERBB2/HER2*) amplificado e *claudin-low* aos comportamentos tumorais distintos. Por fim, o trabalho visa, também, abranger o conhecimento singularizado desses subtipos, para que haja melhora no aprendizado da determinação do prognóstico em pacientes com neoplasias da mama, e a necessária relevância dos estudos referentes às características clínico-patológicas e evolutivas para uma eficaz abordagem terapêutica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Câncer de mama, incidência atual e heterogeneidade

O câncer de mama é a neoplasia que mais acomete mulheres no mundo todo, com uma taxa de incidência crescente (FERLAY J, et al., 2019). Por diversos anos, tem sido classificado entre os principais tipos de câncer em mulheres, tanto em incidência quanto em mortalidade (FAHAD ULLAH M, 2019). Segundo dados do INCA, a taxa de mortalidade ajustada por idade pela população mundial foi de 11,71 óbitos a cada 100.000 mulheres (INCA, 2024). Ainda, nas mulheres, o carcinoma de mama é a neoplasia mais diagnosticada tanto em regiões mais desenvolvidas quanto em menos desenvolvidas, com mais casos ocorrendo na segunda alternativa (FAHAD ULLAH M, 2019).

O carcinoma mamário é constituído por um grupo de tumores heterogêneos, variando em nível molecular, morfologia, tipo e grau histológico. A história natural do carcinoma mamário varia de indivíduo para indivíduo, em virtude não só do comportamento biológico, mas também da capacidade metastática e de invasão local (ROY M, et al., 2023; JÁCOME LGR, et al., 2024). A Organização Mundial de Saúde (OMS) identificou 18 tipos histológicos distintos de carcinoma de mama, dentro dos quais, o carcinoma ductal invasivo foi o de maior predominância, sendo essa de 40 a 80% (ŁUKASIEWICKZ S, et al., 2021). Devido a isso, analisar os subtipos moleculares através da imuno-histoquímica, proporciona melhor concepção das particularidades patológicas de cada tumor mamário, encaminhando para um plano terapêutico mais assertivo e oferecendo esclarecimentos prognósticos do subtipo de tumor (KATSURA C, et al., 2022; KARIM AM, et al., 2023; JÁCOME LGR, et al., 2024).

O processo de carcinogênese mamária está diretamente relacionado à expressão gênica, onde proto-oncogenes como *ERBB2/HER2*, *BRCA1* e *BRCA2*, sofrem mutações para ganho de função, ficando permanentemente ativados e estimulando, assim, divisão celular incontrolável e o desenvolvimento do câncer (LIN K, et al., 2022). Ademais, outros fatores também contribuem para o desenvolvimento e crescimento tumoral, tanto o estrogênio quanto a progesterona estão criticamente envolvidos nesses processos de progressão da doença, desempenhando papéis altamente específicos e coordenados na formação das estruturas ductais e na elaboração dos lóbulos do epitélio normal.¹⁴ Além disso, diversos aspectos estão relacionados a um aumento do risco no desenvolvimento neoplásico, tanto modificáveis (reposição hormonal, sedentarismo, obesidade, abuso de álcool, tabagismo, ingestão de industrializados, entre outros) quanto não modificáveis (sexo feminino, idade avançada, genética, etnia, primeira gestação, amamentação, menopausa tardia, entre outros) (ŁUKASIEWICKZ S, et al., 2021).

A heterogeneidade intratumoral é impulsionada por efeitos intrínsecos das próprias células tumorais, bem como efeitos extrínsecos do ambiente circundante. O câncer de mama evoluiu por consequência da intensa diferenciação celular, ocasionando numerosas alterações genéticas que dificultam a classificação dos diferentes subtipos moleculares, pelas mutações e características fenotípicas formadas, evidenciando a heterogeneidade da doença e dificultando a padronização de um mesmo subtipo em uma única classificação. Essas mutações, amplificações, fusões e deleções genéticas evidenciam a variedade das transformações malignas no carcinoma mamário (TURNER KM, et al., 2021).

Aspectos clínico-patológicos dos subtipos moleculares

O câncer de mama consiste em múltiplas entidades biológicas heterogêneas quanto a patologia, alterações genômicas, expressão de genes e o microambiente tumoral. Assim, as células epiteliais mamárias, a partir de mutações em genes supressores tumorais e existência de oncogenes, são transformadas em um fenótipo maligno, que pode apresentar diversos comportamentos clínico-patológicos. A correlação entre diferentes subtipos de uma enfermidade, resultados clínicos e terapias alvo é cada vez mais valorizada, em tempos, onde, na medicina, prefere-se uma abordagem individualizada do paciente. A partir do estudo imuno-histoquímico, é possível analisar a presença ou ausência de determinados marcadores celulares, como o receptor de estrogênio (RE), progesterona (RP) e *ERBB2/HER2*, além de marcadores de proliferação e expressão de citocinas. Estratifica-se o carcinoma mamário em cinco principais subtipos moleculares: luminal A, luminal B, triplo-negativo, *ERBB2/HER2* amplificado e *claudin-low*. Tais perfis moleculares auxiliam no diagnóstico da doença, bem como seu prognóstico e eficácia do tratamento, e refletem a diversidade biológica do câncer de mama (KASHYAP D, et al., 2022; NOLAN E, et al., 2023; FRAGOMENI SM, et al., 2018).

Luminal A e B

Os tumores luminal A representam cerca de 30 a 40% dos carcinomas mamários invasivos e costumam apresentar RE e RP positivos, sendo a expressão do RP maior ou igual a 20%, *ERBB2/HER2* negativo e pouca expressão de marcadores de proliferação, como o Ki67 - sendo o valor de Ki67 > 20% o ponto de corte para diferenciar este subtipo do luminal B. Caracterizam-se por serem bem diferenciados, com acometimento linfonodal menos frequente e menos extenso quando presente, apresentando curso indolente e evolução mais lenta. Possuem, assim, tempo livre de doença e sobrevida global mais favoráveis após tratamento, quando em comparação com outros subtipos. Já os carcinomas de mama do subtipo luminal B representam 20 a 30% dos casos e apresentam positividade para o RE e RP - este último com menor expressão (<20%), *ERBB2/HER2* negativo e altos níveis de expressão de Ki67 (> 20%). São tumores de maior grau com altas taxas de recorrência e, conseqüentemente, pior prognóstico quando em comparação ao luminal A. Clinicamente o grupo luminal A exibe maior probabilidade de resposta à hormonioterapia isolada, enquanto os luminal B, devido à sua proliferação significativa, podem necessitar de quimioterapia associada (NOLAN E, et al., 2023; FRAGOMENI SM, et al., 2018; PROVENZANO E, et al., 2018).

Fragomeni SM, et al. (2018), em seu estudo sobre os subtipos moleculares do câncer de mama e o controle locorregional da doença, demonstrou que o subtipo luminal A parece manifestar apenas 1 a 5% de recidiva local em 10 anos, demonstrando notável controle de recorrência, e o luminal B 1,5 a 8,7% com um pico de incidência nos primeiros 5 anos depois do diagnóstico.

ERBB2/HER2 amplificado

Os tumores HER2 definem-se pela não expressão de RE e RP e se caracterizam por um alto índice proliferativo (Ki-67) (LOPEZ-GONZALEZ L, et al., 2024). Além disso, são tumores com padrão comportamental agressivo que apresentam prognóstico ruim e correspondem a 15-30% dos casos de carcinoma de mama (FRAGOMENI SM, et al., 2018). Esse subtipo molecular é caracterizado por um comportamento heterogêneo e alta variabilidade genética, como mutações em genes como PIK3CA, que alteram o prognóstico e a resposta ao tratamento da doença. Dessa forma, é primordial a compreensão da combinação de biomarcadores histológicos, sorológicos, genéticos, microRNAs e células tumorais circulantes para o desenvolvimento de planos terapêuticos individualizados (LOPEZ-GONZALEZ L, et al., 2024). Com a inserção da terapia anti-*ERBB2/HER2*, pelo uso do anticorpo monoclonal trastuzumab isoladamente ou aliado à quimioterapia - em casos de neoplasia metastática - nos métodos terapêuticos, pôde-se modificar o quadro clínico insatisfatório exibido por esses tumores. O trastuzumab ameniza o prognóstico das pacientes uma vez que induz melhores taxas de resposta, diminui a progressão do câncer e promove um aumento da sobrevida (> 90% no início da doença). Além do trastuzumab, o pertuzumabe, também pode ser utilizado e age em um domínio extracelular diferente e previne a dimerização com outros receptores *ERBB2/HER2* (NOLAN E, et al., 2023).

Triplo-negativo e basal-like

Os tumores triplo-negativo são neoplasias agressivas, heterogêneas, com maior propensão à propagação sistêmica do carcinoma de mama e apresentam significativa complexidade no manejo terapêutico. Definem-se pela não expressão de RP e RE como também, pela ausência de amplificação do gene *ERBB2/HER2* (DING YC, et al., 2019). São mais frequentes em mulheres jovens, em período de pré-menopausa, afrodescendentes e naquelas com índice de massa corporal elevado. Apesar de ser uma neoplasia agressiva e com maior risco de metástase para o cérebro e pulmão, estudos demonstraram que os carcinomas triplo negativos têm maior resposta à quimioterapia comparado aos outros subtipos moleculares (CHAUDHARY LN, et al., 2018).

Os cânceres do tipo basal-like são tipicamente tumores triplo negativos de alto grau, caracterizados pela expressão de genes característicos de células basais/mioepiteliais, incluindo citoqueratinas de alto peso molecular (CK5 e 14), P-caderina e receptor do fator de crescimento epidérmico. Em portadores da mutação *BRCA1*, esse subtipo é tipicamente diagnosticado. Os subtipos basal-like e triplo-negativos são frequentemente usados de forma intercambiável, entretanto, nem todos os triplo-negativos são do tipo basal-like. Assim, apesar desses dois termos não serem sinônimos, ambos estão associados a um prognóstico ruim (PROVENZANO E, et al., 2018).

Claudin-low

O subtipo *claudin-low* se caracteriza pela pouca ou nula expressão de marcadores de diferenciação luminal e proteínas de adesão, associada à quantidade elevada de transição epitelial-mesenquimal (EMT), resposta imune e características de células tronco cancerígenas. Tem incidência de cerca de 7 a 14% - com predominância em mulheres menopausadas. Configura-se em geral como um carcinoma do tipo ductal invasivo, que apresenta grande diferenciação metaplásica e medular, alto grau histológico e maior propensão a metástase linfonodal, com taxa de recidiva local maior e menor sobrevida global quando comparado a todos os outros subtipos, com exceção do basal-like (PAN C, et al., 2023).

Imuno-histoquímica e microRNAs na caracterização dos subtipos moleculares

Avanços em métodos histopatológicos convencionais, em conjunto com testes moleculares, permitiram melhor compreensão da análise molecular, a fim de identificar determinados conjuntos de genes como biomarcadores que podem ajudar a prever o prognóstico da doença e orientar a terapia pró-diagnóstico (KASHYAP D, et al., 2022). A tecnologia de microarray de alto rendimento e a análise de imuno-histoquímica podem ser usadas para identificar diferenças na expressão gênica entre tecidos e detectar os processos que levam à tumorigênese e à progressão do câncer (SONG Y, et al., 2022). Ensaios baseados em microRNAs circulantes (miRNA), fornecem resultados quantitativos com bons níveis de concordância com a imuno-histoquímica, porém, a imuno-histoquímica permanece como o ensaio recomendado para avaliação de receptores de estrogênio e progesterona. Ainda, a partir de diferentes resultados entre a técnica de microRNA e imuno-histoquímica, deve-se repetir a análise molecular de imuno-histoquímica usando um clone de anticorpo ou bloco tumoral diferente (RAKHA EA, et al., 2022).

Para vários tumores humanos, incluindo câncer de mama, a análise de biomarcadores de microRNA é uma das técnicas não invasivas mais eficazes para diagnósticos e avaliação do prognóstico em diferentes doenças (SOUZA KCB, et al., 2019). Um microRNA importante no câncer de mama Luminal A é o miR-21. Kalinina TS, et al. (2020), indicam que a superexpressão do miR-21 pode promover a proliferação de células tumorais e dificultar a apoptose, além de influenciar a resistência à quimioterapia no câncer de mama. Tal microRNA também desempenha papel semelhante no subtipo luminal B. Ainda, neste subtipo, observou-se a incidência de metástase linfonodal e a expressão de miR-21, sugerindo desempenho significativo na capacidade metastática e, portanto, no prognóstico. Outros microRNAs associados ao câncer de mama Luminal A incluem miR-34a, miR-126, miR-206 e o cluster miR-221/222 (SOUZA KCB, et al., 2019; KALININA TS, et al., 2020; LOPEZ-GONZALEZ L, et al., 2024). No luminal B, além do citado acima, o miR-145 foi reconhecido como um potencial supressor de tumor no câncer de mama, atuando na inibição da angiogênese e no crescimento tumoral com a supressão de N-RAS e VEGF.

Análogo ao seu papel em tumores luminais, o miR-21 no câncer de mama *ERBB2/HER2*-positivo foi associado à ativação da via HER-2. Esse atua suprimindo genes supressores de tumores e promovendo a proliferação celular, um papel paralelo ao microRNA-205. Por outro lado, a pesquisa sugere que o microRNA-26a pode inibir a invasão celular no câncer de mama *ERBB2/HER2*-positivo, modulando assim a expressão de genes associados. Em geral, a combinação de biomarcadores histológicos, sorológicos, genéticos, microRNAs é essencial para entender esse subtipo molecular e desenvolver planos de tratamento individuais (LOPEZ-GONZALEZ L, et al., 2024).

Em relação ao subtipo triplo negativo, os microRNAs emergiram como reguladores essenciais na patogênese implicada na progressão, diagnóstico e prognóstico da doença. Há microRNAs específicos, incluindo miR-145, miR-296 e miR-93, como potenciais recurso de diagnóstico e prognóstico desse subtipo (CHENG T, et al., 2022). Ainda, além de envolvimento em progressão do câncer, metástase e resistência a medicamentos, gerando mudanças na expressão do microRNA e causando consequência nos genes codificadores de proteínas alvo, os microRNAs também estão envolvidos na regulação da transição epitelial-mesenquimal e nas propriedades das células-tronco cancerígenas, impactando o fenótipo da doença. Observou-se que miR-934 como um potencial regulador dessa transição epitelial (QATTAN A, et al., 2021).

Embora diversos microRNAs tenham sido descobertos como potentes reguladores da viabilidade celular e da sensibilidade na neoplasia de mama, a prática clínica ainda permanece escassa em termos de aplicações (RAKHA EA, et al., 2022). Portanto, há de se realizar mais estudos para avaliar o mecanismo do microRNA a fim de melhorar a análise de marcadores úteis para o diagnóstico e prognóstico, bem como para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas contra o câncer de mama.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na prática médica, o tratamento do carcinoma de mama permanece particularizado e dependente de fatores do paciente, sobretudo na biologia do tumor. O entendimento biológico de cada indivíduo permite avaliar o prognóstico e os possíveis fatores relacionados à seleção do tratamento. Dessa forma, apesar da heterogeneidade encontrada no diagnóstico dos tumores mamários, o câncer de mama consiste em 6 principais subtipos de tumores categorizados de acordo com a expressão do receptor de estrogênio ou progesterona, com amplificação do gene *ERBB2 (HER2)*. Esses subtipos consistem em perfis de risco e estratégias de tratamentos distintos - identificando, assim, alvos terapêuticos individuais para o aperfeiçoamento da terapia. Logo, a terapia ideal para cada paciente depende da compreensão da origem, do subtipo de tumor, do estágio anatômico e da diversidade biológica proveniente do DNA, da imunohistoquímica e dos miRNAs que definem esses genes de expressão, para assim buscar prevenção da evolução clínica, sobrevida e um melhor tratamento do paciente.

REFERÊNCIAS

1. BAHRIN NWS, et al. Exploring the effectiveness of molecular subtypes, biomarkers, and genetic variations as first-line treatment predictors in Asian breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 2024; 13(1):100.
2. BENITEZ FUENTES JD, et al. Global Stage Distribution of Breast Cancer at Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncology*, 2024; 10 (1): 71.
3. BRASIL. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer (INCA). Controle do câncer de mama no Brasil: dados e números. 2024. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/controle-do-cancer-de-mama-no-brasil-dados-e-numeros-2024>. Acessado em: 26/02/2025
4. CHAUDHARY LN, et al. Triple-Negative Breast Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 2018; 27(1): 141–153.
5. CHENG T, et al. CDKN2A-mediated molecular subtypes characterize the hallmarks of tumor microenvironment and guide precision medicine in triple-negative breast cancer. *Frontiers in Immunology*, 2022; 13:970950.

6. DING YC, et al. Molecular subtypes of triple-negative breast cancer in women of different race and ethnicity. *Oncotarget*, 2019; 10(2): 198–208.
7. FAHAD ULLAH M. Breast Cancer: Current Perspectives on the Disease Status. In: AHMAD, A. (Ed.). *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance*. Cham: Springer International Publishing, 2019. v. 1152p. 51–64.
8. FERLAY J, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, 2019; 144(8): 1941–1953.
9. FRAGOMENI SM, et al. Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 2018; 27(1): 95–120.
10. JÁCOME LGR, et al. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas do câncer de mama em Roraima. *Brazilian Journal of Health Review*, 2024; 7(9): e75270.
11. KALININA TS, et al. Association between Lymph Node Status and Expression Levels of Androgen Receptor, miR-185, miR-205, and miR-21 in Breast Cancer Subtypes. *International Journal of Breast Cancer*, 2020; 2020: 1–7.
12. KARIM AM, et al. Triple-negative breast cancer: epidemiology, molecular mechanisms, and modern vaccine-based treatment strategies. *Biochemical Pharmacology*, 2023; 212: 115545.
13. KASHYAP D, et al. [Retracted] Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *BioMed Research International*, 2022; 2022(1): e9605439.
14. KATSURA C, et al. Breast cancer: presentation, investigation and management. *British Journal of Hospital Medicine*, 2022; 83(2): 1–7.
15. LIN K, et al. The Breast Cancer Protooncogenes HER2, BRCA1 and BRCA2 and Their Regulation by the iNOS/NOS2 Axis. *Antioxidants*, 2022; 11(6): 1195.
16. LOPEZ-GONZALEZ L, et al. Exploring Biomarkers in Breast Cancer: Hallmarks of Diagnosis, Treatment, and Follow-Up in Clinical Practice. *Medicina*, 2024; 60 (1): 168.
17. ŁUKASIEWICZ S, et al. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers*, 2021; 13(17): 4287
18. MATHUR P, et al. Cancer Statistics, 2020: Report from National Cancer Registry Programme, India. *JCO Global Oncology*, 2020; 6: 1063–1075.
19. NOLAN E, et al. Deciphering breast cancer: from biology to the clinic. *Cell*, 2023; 186(8): 1708–1728.
20. PAN C, et al. Research progress of Claudin-low breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 2023; 13: 1226118.
21. PROVENZANO E, et al. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clinics*, 2018; 13(3): 325–338.
22. QATTAN A, et al. Clinical Identification of Dysregulated Circulating microRNAs and Their Implication in Drug Response in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) by Target Gene Network and Meta-Analysis. *Genes*, 2021; 12(4): 549.
23. RAKHA EA, et al. Assessment of Predictive Biomarkers in Breast Cancer: Challenges and Updates. *Pathobiology*, 2022; 89(5): 263–277.
24. ROY M, et al. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clinics*, 2023; 18(4): 441–458. 2023.
25. SONG Y, et al. Identification of potential immunotherapy biomarkers for breast cancer by bioinformatics analysis. *Bioscience Reports*, 2022; 42(2): BSR20212035.
26. SOUZA KCB, et al. Identification of Cell-Free Circulating MicroRNAs for the Detection of Early Breast Cancer and Molecular Subtyping. *Journal of Oncology*, 2019; 2019: 1–11.
27. TURNER KM, et al. Heterogeneity within molecular subtypes of breast cancer. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2021; 321(2): C343–C354.