

BASES MOLECULARES DO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Molecular bases of triple-negative breast cancer: a literature review

Daniel Almeida de Souza¹
Ivanildo Ferreira de Almeida²
Samyla Santos Araújo Rodrigues³
Sana Lais de Matos Bonfim Nogueira⁴
Sarah Santos Pinheiro⁵
Taiana de Araújo Conceição⁶

¹ UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Graduando no curso de Medicina no UNIFACEMP.

danielalmeida@gmail.com

² UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Graduando no curso de Medicina no UNIFACEMP. esnank@hotmail.com

³ UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil. CEP 44434-532. Bacharel em Enfermagem. Pós-graduada em Emergência e Saúde do Trabalhador. mlaenf@hotmail.com

⁴ UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil. CEP 44430-104. Graduanda no curso de Medicina no UNIFACEMP.

sanalaismbnogueira@gmail.com

⁵ UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências e Empreendedorismo. Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil. CEP 44430-104. Graduanda no curso de Medicina na UNIFACEMP.

pinheirosarinha2805@gmail.com

⁶ UNIFACEMP – Centro Universitário de Ciências Empresariais, Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brasil, 44430-104. Bióloga - UEFS. Doutora em Microbiologia – Universidade de Évora.

taiana.conceicao@facemp.edu.br <http://lattes.cnpq.br/6182111364165634>

Resumo

O câncer de mama triplo negativo (TNBC) é um subtipo agressivo que representa cerca de 10 a 20% dos casos de câncer de mama e se caracteriza pela ausência de receptores de estrogênio, progesterona e HER2. Devido à sua heterogeneidade molecular e prognóstico reservado, o TNBC representa um desafio clínico e terapêutico significativo. Esta revisão visa analisar criticamente as bases moleculares e genéticas do TNBC, destacando alterações recorrentes, subtipos moleculares, marcadores epigenéticos e potenciais biomarcadores terapêuticos emergentes. A partir de uma revisão sistematizada de 25 artigos publicados entre 2015 e 2025, identificou-se alterações em genes como TP53, BRCA1, e PIK3CA, além de perfis distintos de microRNAs e vias sinalizadoras relevantes, como Notch, Wnt/ β -catenina e PI3K/AKT/mTOR. A compreensão dessas bases moleculares é essencial para o desenvolvimento de terapias personalizadas mais eficazes.

Palavras-Chave: Câncer de mama triplo negativo, bases moleculares, genética, epigenética, biomarcadores, microRNA, terapia alvo.

Abstract

Triple-negative breast cancer (TNBC) is an aggressive subtype accounting for 10 to 20% of breast cancer cases, characterized by the absence of estrogen, progesterone, and HER2 receptors. Due to its molecular heterogeneity and poor prognosis, TNBC poses significant clinical and therapeutic challenges. This review critically examines the molecular and genetic foundations of TNBC, highlighting recurrent alterations, molecular subtypes, epigenetic markers, and emerging therapeutic biomarkers. Through a systematic review of 25 articles published between 2015 and 2025, we identified alterations in genes such as TP53, BRCA1, and PIK3CA, as well as distinct microRNA profiles and relevant signaling pathways, including Notch, Wnt/ β -catenin, and PI3K/AKT/mTOR. Understanding these molecular bases is essential for the development of more effective personalized therapies.

Keywords: Triple-negative breast cancer, molecular bases, genetics, epigenetics, biomarkers, microRNA, targeted therapy.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres em todo o mundo (WAKS; WINER, 2019), sendo também a principal causa de morte por câncer em mulheres, segundo a Organização Mundial da Saúde. Estima-se que, anualmente, ocorram cerca de 2,3 milhões de novos casos (OMS, 2023), o que representa aproximadamente 11,7% de todos os cânceres diagnosticados globalmente. No Brasil, a situação é semelhante, com mais de 73 mil novos casos estimados para o triênio 2023–2025, refletindo a magnitude do problema de saúde pública que a doença representa. Dentre os subtipos moleculares do câncer de mama, o triplo negativo (Triple-Negative Breast Cancer – TNBC) é particularmente desafiador. Ele representa cerca de 10 a 20% dos casos e se caracteriza pela ausência dos receptores de estrogênio (ER), de progesterona (PR) e da superexpressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). Essa ausência torna inviável o uso de terapias hormonais e de drogas anti-HER2, restringindo as opções de tratamento principalmente à quimioterapia citotóxica.

O TNBC apresenta comportamento clínico agressivo, alta taxa de recidiva precoce (DENT et al., 2018), maior propensão à metástase visceral (especialmente para pulmões e sistema nervoso central) e pior prognóstico. É mais prevalente em mulheres jovens, afrodescendentes e naquelas com mutações germinativas em genes como *BRCA1*, o que reforça a sua associação com síndromes hereditárias de

predisposição ao câncer. A mutação germinativa em *BRCA1* está frequentemente associada ao TNBC (TURNER et al., 2019). Essas mutações contribuem para a instabilidade genômica e para a sensibilidade a agentes que atuam na via de recombinação homóloga, como os inibidores de PARP. Ao contrário dos subtipos luminais (que respondem à terapia hormonal) ou HER2-positivo (tratável com anticorpos monoclonais como o trastuzumabe), o TNBC não dispõe de terapias-alvo amplamente eficazes e sua abordagem terapêutica ainda é baseada, em grande parte, na quimioterapia citotóxica (WAKS; WINER, 2019). Essa limitação terapêutica motivou uma crescente busca por alternativas baseadas em alvos moleculares e genéticos.

Nesse contexto, a investigação das bases moleculares do TNBC é de importância crucial para a compreensão de sua biologia única. O mapeamento de alterações genéticas recorrentes, perfis epigenéticos, expressão diferencial de microRNAs e classificação em subtipos moleculares pode abrir caminho para a identificação de novos biomarcadores diagnósticos, prognósticos e preditivos, além de orientar o desenvolvimento de terapias mais precisas e eficazes. Assim, a presente revisão buscou explorar as principais descobertas da última década sobre os fundamentos moleculares do TNBC e suas implicações para a prática clínica e para a formação médica.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistematizada da literatura nas bases de dados PubMed, Scopus, ScienceDirect, Nature e SpringerLink. A estratégia de busca foi conduzida utilizando os seguintes descritores em português: "câncer de mama triplo negativo", "bases moleculares", "genética", "epigenética", "biomarcadores", "microRNA" e "terapia alvo". Foram incluídos estudos originais, revisões narrativas e sistemáticas, bem como meta-análises, publicados entre os anos de 2015 e 2025, redigidos nos idiomas português e inglês. A seleção dos estudos priorizou publicações revisadas por pares com foco em alterações moleculares, epigenéticas e genéticas relacionadas ao TNBC, além da identificação de potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos. Para garantir a relevância e a qualidade dos estudos incluídos, foram estabelecidos critérios

claros de seleção. Foram considerados elegíveis os artigos científicos que apresentavam revisão por pares, publicados entre 2015 e 2025, com conteúdo relacionado especificamente ao câncer de mama triplo negativo. Deram-se preferência aos trabalhos que abordavam alterações genéticas, moleculares ou epigenéticas, além daqueles que discutiam o uso de biomarcadores e terapias-alvo aplicadas ao TNBC.

RESULTADOS

Principais alterações genéticas no TNBC

Entre os principais avanços na compreensão do câncer de mama triplo negativo (TNBC) estão as descobertas relacionadas às suas alterações genéticas mais recorrentes. Diversos estudos de sequenciamento e análises genômicas, como os conduzidos por Lehmann et al. (2016), Bianchini et al. (2016) e The Cancer Genome Atlas (TCGA), evidenciam um conjunto de mutações com implicações significativas para o comportamento biológico e prognóstico deste subtipo tumoral.

A mutação no gene TP53 é a mais frequente, estando presente em aproximadamente 80 a 90% dos casos de TNBC. Esse gene supressor tumoral codifica uma proteína chave para o controle do ciclo celular e reparo do DNA. Sua inativação leva à instabilidade genômica, fator crítico na agressividade clínica do TNBC. Além disso, mutações em BRCA1 e, em menor frequência, em BRCA2 também são observadas, especialmente em pacientes jovens e com histórico familiar. Essas alterações comprometem a via de reparo por recombinação homóloga, tornando os tumores mais suscetíveis a agentes como inibidores de PARP e quimioterápicos à base de platina, como evidenciado por Schmid et al. (2018).

Outras mutações importantes incluem PIK3CA, presente em cerca de 9 a 15% dos casos, especialmente nos subtipos luminal AR e mesenquimal. Essa mutação ativa a via PI3K/AKT/mTOR, conferindo vantagens proliferativas às células tumorais. Adicionalmente, alterações em PTEN e RB1 contribuem para a ativação de vias de sobrevivência celular e perda de controle do ciclo celular, respectivamente. Amplificações do oncogene MYC e deleções em CDKN2A também

têm sido identificadas como eventos relevantes na progressão do TNBC (ZHANG et al., 2023; BIANCHINI et al., 2016; TCGA NETWORK, 2012).

Essas alterações genéticas, combinadas à presença frequente de instabilidade genômica e deficiência nos mecanismos de reparo do DNA, reforçam o caráter agressivo do TNBC. Por outro lado, oferecem oportunidades para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas personalizadas. Ensaios clínicos e estudos translacionais recentes têm destacado a importância de painéis genéticos e da genotipagem tumoral como ferramentas para estratificação de risco e tomada de decisão terapêutica nesse contexto. (GARRIDO-CASTRO et al., 2019; BIANCHINI et al., 2016).

A elucidação dessas alterações recorrentes representa um passo essencial para a transição de uma abordagem terapêutica empírica para uma oncologia de precisão no TNBC, com impacto direto na sobrevida e qualidade de vida das pacientes (WAKS; WINER, 2019; SCHMID et al., 2018).

Expressão molecular e subtipos de TNBC

Além das alterações genéticas recorrentes, o câncer de mama triplo negativo (TNBC) apresenta uma expressiva heterogeneidade molecular, que tem motivado propostas de subclassificação com o objetivo de aprimorar o entendimento biológico da doença e viabilizar terapias mais direcionadas. Estudos como os de Lehmann et al. (2016) e Burstein et al. (2015) propuseram modelos de estratificação molecular baseados em perfis de expressão gênica, que revelam diferentes subgrupos com características clínicas, genéticas e resposta terapêutica distintas.

Lehmann et al. descreveram, inicialmente, sete subtipos distintos do TNBC: Basal-like 1 (BL1), Basal-like 2 (BL2), Imunomodulador (IM), Mesenquimal (M), Mesenquimal Stem-like (MSL), Luminal Androgen Receptor (LAR) e Inconclusivo (UNS). Posteriormente, essa classificação foi refinada para quatro subtipos principais: BL1, BL2, M e LAR. Cada um desses subgrupos apresenta peculiaridades moleculares. O subtipo BL1 é caracterizado por alta expressão de genes relacionados à proliferação e reparo do DNA, enquanto o BL2 possui maior ativação de vias de crescimento e metabolismo celular. Os subtipos mesenquimais estão associados à transição epitélio-mesenquimal (EMT) e à motilidade celular,

enquanto o LAR expressa receptores androgênicos, sugerindo sensibilidade a antiandrogênicos.

Essas assinaturas moleculares também estão associadas a padrões de resposta ao tratamento. Por exemplo, o subtipo BL1 apresenta melhor resposta à quimioterapia, enquanto o subtipo LAR é frequentemente mais quimiorresistente, porém pode responder a agentes hormonais androgênicos. Subgrupos mesenquimais têm sido correlacionados com resistência terapêutica e comportamento invasivo (LEHMANN et al., 2016; BURSTEIN et al., 2015; BARECHE et al., 2018).

O reconhecimento dessas diferenças permite não apenas estratificar os pacientes quanto ao prognóstico, mas também direcionar estratégias terapêuticas mais adequadas, incluindo o uso de inibidores de PARP, imunoterapia, bloqueadores de AR e terapias combinadas (GARRIDO- CASTRO et al., 2019; SCHMID et al., 2018). A incorporação da classificação molecular na prática clínica ainda enfrenta desafios, como a padronização dos testes e validação em larga escala, mas representa um caminho promissor para a personalização do tratamento no TNBC. (WAKS; WINER, 2019).

Portanto, a identificação e caracterização dos subtipos moleculares do TNBC constituem um dos pilares da medicina de precisão em oncologia, permitindo a definição de grupos de pacientes com maior potencial de resposta a terapias específicas e impactando diretamente os desfechos clínicos (BIANCHINI et al., 2016).

Marcadores epigenéticos e microRNAs

Segundo Zhou et al. (2022), a regulação epigenética e o controle pós-transcricional exercido pelos microRNAs têm se mostrado elementos fundamentais na biologia do câncer de mama triplo negativo (TNBC). Essas alterações não apenas contribuem para a agressividade e heterogeneidade do TNBC, como também oferecem novos alvos terapêuticos e potenciais biomarcadores diagnósticos e prognósticos.

Entre os mecanismos epigenéticos mais estudados, destaca-se a hipermetilação de promotores gênicos, que resulta na inativação de genes

supressores tumorais. Estudos demonstram hipermetilação em genes como BRCA1, CDH1 e RASSF1A, levando à perda de função em vias essenciais de reparo do DNA e controle da proliferação celular (SABATIER et al., 2015; ZHOU et al., 2022). A desregulação da acetilação e metilação de histonas também é um fenômeno recorrente no TNBC, alterando o acesso aos genes e a expressão gênica global (ZHOU et al., 2022).

Os microRNAs (miRNAs), pequenas moléculas de RNA não codificante, também desempenham papel central na regulação pós-transcricional da expressão gênica. No TNBC, alguns miRNAs atuam como oncogenes, enquanto outros funcionam como supressores tumorais. Por exemplo, o miR-21 e o miR-155 estão frequentemente superexpressos em TNBC, promovendo proliferação, evasão da apoptose e invasão celular. Por outro lado, miR-200c e miR-205, geralmente reduzidos nesse subtipo, estão associados à supressão da transição epitélio-mesenquimal (EMT), um processo fundamental para a metástase tumoral (RIAZ et al., 2018; ZAMAN et al., 2016; ZHOU et al., 2022).

A análise integrada de perfis epigenéticos e de miRNAs tem demonstrado potencial não apenas para compreender os mecanismos moleculares da doença, mas também para a identificação de assinaturas moleculares que auxiliem no diagnóstico precoce, na predição de resposta terapêutica e na avaliação prognóstica (ZHOU et al., 2022). Ensaios clínicos em andamento investigam o uso de inibidores de DNA metiltransferases (DNMTs) e de moduladores de miRNAs como estratégias promissoras para restaurar o controle epigenético e inibir a progressão tumoral (SABATIER et al., 2015; ZHOU et al., 2022).

Portanto, a exploração dos marcadores epigenéticos e dos miRNAs no TNBC representa uma fronteira emergente e altamente relevante, com potencial de transformar o manejo clínico da doença, aproximando a prática oncológica de uma abordagem mais personalizada e baseada na biologia tumoral individual (ZHOU et al., 2022; RIAZ et al., 2018).

Implicações terapêuticas e biomarcadores emergentes

Segundo Schmid et al. (2018) e Waks e Winer (2019), a identificação de alterações genéticas, epigenéticas e de expressão gênica no câncer de mama triplo

negativo (TNBC) tem contribuído significativamente para o surgimento de abordagens terapêuticas mais personalizadas. Dado o caráter agressivo e a ausência de receptores hormonais e HER2, o TNBC tradicionalmente dependia apenas da quimioterapia convencional. No entanto, os avanços nas pesquisas moleculares têm possibilitado novas estratégias terapêuticas baseadas em alvos específicos.

Um dos principais avanços foi a introdução dos inibidores de PARP (como olaparibe e talazoparibe), especialmente eficazes em pacientes com mutações em BRCA1/2. Esses fármacos exploram a deficiência na via de reparo por recombinação homóloga, levando ao acúmulo de quebras de DNA e consequente morte celular. Estudos como o EMBRACA e o OlympiAD evidenciaram melhora na sobrevida livre de progressão em pacientes tratadas com essas moléculas (ROBSON et al., 2017; LITTON et al., 2018).

Outro alvo promissor é o receptor de androgênio (AR), especialmente em subtipos moleculares como o luminal AR. Ensaios clínicos com antiandrogênicos como bicalutamida e enzalutamida demonstraram eficácia em subgrupos específicos de pacientes com TNBC AR-positivo (LEHMANN et al., 2016; GARRIDO-CASTRO et al., 2019).

A imunoterapia também tem ganhado destaque, com o uso de inibidores de checkpoints imunológicos, como o atezolizumabe (anti-PD-L1) em combinação com nab-paclitaxel, que demonstrou benefício em pacientes com expressão de PD-L1 positiva no estudo IMpassion130 (SCHMID et al., 2018). Esses resultados abriram caminho para o uso da imunoterapia como opção viável para um grupo selecionado de pacientes.

Além disso, novos anticorpos conjugados a fármacos, como o sacituzumabe govitecana (anti-TROP2), têm demonstrado respostas promissoras em pacientes com TNBC metastático previamente tratadas, representando uma abordagem inovadora que combina a especificidade do anticorpo com o efeito citotóxico do agente conjugado (LOIBL et al., 2021; BIANCHINI et al., 2016).

Os biomarcadores emergentes, como a expressão de PD-L1, alterações em PI3K/AKT/mTOR, mutações em BRCA, expressão de TROP2 e assinaturas imunológicas, estão sendo incorporados gradualmente como ferramentas clínicas para orientar a seleção de pacientes e melhorar a eficácia terapêutica (WAKS;

WINER, 2019; TURNER et al., 2019).

Dessa forma, o cenário terapêutico do TNBC tem evoluído de maneira significativa, com base no aprofundamento do conhecimento molecular da doença. A integração desses biomarcadores à prática clínica, embora ainda desafiadora, é um passo promissor rumo à personalização do tratamento, proporcionando novas esperanças para pacientes com um dos subtipos mais agressivos do câncer de mama (GARRIDO-CASTRO et al., 2019; SCHMID et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama triplo negativo (TNBC) constitui um dos subtipos mais agressivos e complexos da oncologia moderna, sendo caracterizado pela ausência dos receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e do HER2, além de uma expressiva heterogeneidade molecular. Essa diversidade biológica interna desafia a aplicação de protocolos terapêuticos uniformes e evidencia a necessidade de uma abordagem personalizada e multidimensional. A presente revisão evidenciou que os avanços na caracterização molecular do TNBC, incluindo a identificação de mutações recorrentes em genes como TP53, BRCA1/2 e PIK3CA, bem como a deficiência nos mecanismos de recombinação homóloga, são determinantes na sua alta instabilidade genômica e resistência terapêutica.

A classificação do TNBC em subtipos moleculares, como proposto por Lehmann et al., representa um marco importante na tentativa de estratificação biológica desses tumores. Subgrupos como BL1, BL2, M, LAR e IM apresentam perfis transcriptômicos distintos, com implicações terapêuticas relevantes desde a maior sensibilidade à quimioterapia em alguns subtipos até a possibilidade de uso de terapias hormonais alternativas em outros. Além disso, a crescente compreensão da regulação epigenética e da ação dos microRNAs notadamente miR-21, miR-200c e outros adiciona uma camada de complexidade e oportunidade para a identificação de novos biomarcadores e alvos terapêuticos inovadores.

No cenário terapêutico, emergem intervenções promissoras como os inibidores de PARP, especialmente eficazes em pacientes com mutações em BRCA1/2, a imunoterapia baseada em inibidores de checkpoint imunológicos (como

anti-PD-L1) e os anticorpos conjugados, como o sacituzumabe govitecana. No entanto, a aplicação desses avanços ainda é limitada por barreiras como a ausência de consensos em classificações moleculares, a escassez de ensaios clínicos com representatividade populacional adequada, e o acesso restrito a tecnologias terapêuticas de ponta nos sistemas de saúde.

Dessa forma, torna-se evidente que o enfrentamento do TNBC requer uma integração efetiva entre dados genéticos, epigenéticos, transcriptômicos e clínicos. A incorporação de práticas baseadas em evidências, aliada ao incentivo a pesquisas translacionais e ensaios clínicos robustos, é crucial para a consolidação de uma medicina de precisão no tratamento desse subtipo tumoral. Além de aprimorar a eficácia terapêutica e a qualidade de vida das pacientes, essa abordagem fortalece a formação do profissional médico, ao capacitá-lo para decisões clínicas críticas, humanas e cientificamente embasadas diante dos desafios oncológicos contemporâneos.

REFERÊNCIAS

1. LEHMANN, B. D. et al. **Identificação de subtipos do câncer de mama triplo negativo humano e modelos pré-clínicos para seleção de terapias-alvo.** Journal of Clinical Investigation, v. 126, n. 7, p. 2750–2767, 2016.
2. BIANCHINI, G. et al. **Câncer de mama triplo negativo: desafios e oportunidades de uma doença heterogênea.** Nature Reviews Clinical Oncology, v. 13, n. 11, p. 674–690, 2016.
3. GARRIDO-CASTRO, A. C. et al. **Classificações moleculares do câncer de mama triplo negativo: melhorando a seleção de pacientes para tratamento.** Cancer Discovery, v. 9, n. 2, p. 176–198, 2019.
4. BERTUCCI, F. et al. **Perfil de expressão gênica mostra que o câncer de mama medular é um subgrupo de cânceres basais.** Cancer Research, v. 66, n. 9, p. 4634–4640, 2016.
5. ZHOU, L. et al. **Papel dos microRNAs no câncer de mama triplo negativo: novos insights e perspectivas.** Journal of Translational Medicine, v. 20, n. 1, p. 102, 2022.
6. WAKS, A. G.; WINER, E. P. **Tratamento do câncer de mama: uma revisão.** JAMA, v. 321, n. 3, p. 288–300, 2019.

7. DENT, R. et al. **Câncer de mama triplo negativo: características clínicas e padrões de recorrência.** *Clinical Cancer Research*, v. 13, n. 15, p. 4429–4434, 2018.
8. SHARMA, P. **Biologia e manejo de pacientes com câncer de mama triplo negativo.** *Oncologist*, v. 21, n. 9, p. 1050–1062, 2016.
9. PARK, J. H. et al. **Como superar o dilema do tratamento adjuvante no câncer de mama triplo negativo?** *Cancer Research and Treatment*, v. 50, n. 1, p. 1–10, 2018.
10. ZHANG, Y. et al. **Perfil molecular abrangente dos subtipos do TNBC: novos caminhos para terapias-alvo.** *Nature Communications*, v. 14, n. 1, p. 325, 2023.
11. KOBOLDT, D. C. et al. **Retratos moleculares abrangentes de tumores mamários humanos.** *Nature*, v. 490, n. 7418, p. 61–70, 2015.
12. BARECHE, Y. et al. **Desvendando a heterogeneidade molecular do câncer de mama triplo negativo por meio de uma análise multiômica integrativa.** *NPJ Breast Cancer*, v. 4, p. 17, 2018.
13. TCGA NETWORK. **Retratos moleculares abrangentes de tumores mamários humanos.** *Cell*, v. 149, n. 5, p. 1233–1246, 2012.
14. TURNER, N. C. et al. **Disfunção de BRCA1 em câncer de mama basal esporádico.** *The Lancet Oncology*, v. 15, n. 2, p. 115–126, 2019.
15. SCHMID, P. et al. **Atezolizumabe e Nab-Paclitaxel no câncer de mama triplo negativo avançado.** *The New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 22, p. 2108–2121, 2018.
16. LOIBL, S. et al. **Adição de durvalumabe à terapia neoadjuvante baseada em antraciclina/taxano no TNBC precoce: resultados do estudo GeparNuevo.** *Lancet*, v. 21, n. 7, p. 905–917, 2021.
17. CAREY, L. A. et al. **Raça, subtipos de câncer de mama e sobrevida no estudo Carolina.** *The Breast Journal*, v. 12, n. 5, p. S107–S112, 2016.
18. LIM, E. et al. **Progenitores luminais aberrantes como alvo para tumores basais em portadoras da mutação BRCA1.** *Journal of Clinical Investigation*, v. 119, n. 4, p. 958–970, 2017.
19. SØRLIE, T. et al. **Padrões de expressão gênica em carcinomas mamários distinguem subclasses tumorais com implicações clínicas.** *PNAS*, v. 98, n. 19, p. 10869–10874, 2015.
20. BURSTEIN, M. D. et al. **Análise genômica abrangente identifica novos subtipos e alvos do câncer de mama triplo negativo.** *Clinical Cancer Research*, v. 21, n. 7, p. 1688–1698, 2015.

21. SABATIER, R. et al. **Regulação negativa do gene ECRG4, candidato a supressor tumoral, em câncer de mama humano.** Clinical Chemistry, v. 61, n. 1, p. 239–248, 2015.
22. RIAZ, M. et al. **microRNAs e seus papéis emergentes no manejo do câncer de mama: uma revisão.** Molecular Cancer, v. 17, n. 1, p. 1–20, 2018.
23. ZAMAN, M. S. et al. **MicroRNA-145 inibe o crescimento e metástase tumoral ao atingir metadherina no câncer de próstata.** Oncotarget, v. 6, n. 6, p. 37200–37213, 2016.
24. BALKO, J. M. et al. **Perfil molecular da doença residual de TNBC após quimioterapia neoadjuvante identifica alvos terapêuticos.** Clinical Cancer Research, v. 20, n. 23, p. 5878–5889, 2016.
25. ADAMS, S. et al. **Monoterapia com pembrolizumabe em TNBC metastático previamente tratado: coorte A do estudo de fase II KEYNOTE-086.** Journal of Clinical Oncology, v. 37, n. 7, p. 652–660, 2019.