

Asosiasi Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Dengan Mutasi BRCA-1 Dan Etnisitas

Km. Allan Wahyu Permana¹, M Agung Yudistira Permana^{1,2}, Sayyidatun Nisa^{1,3},
¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung
²RSUD Ba'a, Rote
³RSUD Encik Maryam, Lingga

Abstrak

Kanker payudara adalah kanker yang paling umum diderita oleh wanita di dunia, 15-20% adalah subtype dari *triple negative breast cancer* (TNBC). TNBC adalah subtype kanker payudara yang tidak mengekspresikan gen untuk reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR) dan ekspresi berlebih HER-2, yang secara klinis lebih agresif dan tidak responsif terhadap terapi standar, sehingga dapat memperburuk prognosis. Ini menunjukkan bahwa TNBC dikaitkan dengan mutasi gen BRCA-1, terutama pada etnis Afrika-Amerika. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan TNBC dengan mutasi gen BRCA-1 dan etnis. Tinjauan literatur jurnal internasional. Mutasi gen BRCA-1 meningkatkan risiko pertumbuhan kanker payudara sebesar 45% - 85% dan 15% - 25% pasien TNBC memiliki mutasi gen BRCA-1 yang berkontribusi dalam inefisiensi aktivasi jalur perbaikan HR DNA. TNBC terjadi pada 60% ras kulit hitam, insiden TNBC yang tidak proporsional lebih besar dalam etnis Afrika dibandingkan dengan kelompok etnis lain di dunia dan memiliki prognosis terburuk di antara semua ras. **Diskusi:** Terdapat hubungan yang signifikan antara TNBC dengan mutasi gen BRCA-1 dan etnis, terutama pada keturunan Afrika.

Kata Kunci: etnis, mutasi gen BRCA-1, *triple negative breast cancer* (TNBC)

Association Of Triple Negative Breast Cancer (TNBC) With BRCA-1 Mutation And Ethnicity

Abstract

Breast cancer is the most common cancer suffered by women in the world, 15-20% is a subtype of triple negative breast cancer (TNBC). TNBC is a subtype of breast cancer that does not express genes for estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR) and HER2 overexpression, which is clinically more aggressive and unresponsive to standard therapy, thus it can worsen the prognosis. It suggests that TNBC is associated with BRCA-1 gene mutation, moreover in African-Americans. So this study aims to determine the association of TNBC with BRCA-1 gene mutation and ethnicity. International journal literature review. BRCA-1 gene mutations increased 45%-85% of the risk of breast cancer growth and 15% -25% of TNBC have BRCA-1 gene mutations which resulted in activation inefficiencies of the HR DNA repair pathway. TNBC occurred in 60% of the black race, disproportionate incidence of TNBC greater in African ethnicity compared to other ethnic groups in the world and has the worst prognosis among all races. There is a significant association between TNBC with BRCA-1 gene mutations and ethnicity especially in African-Americans.

Keywords: BRCA-1 gene mutation, ethnicity, triple negative breast cancer (TNBC)

Korespondensi: Km. Allan Wahyu Permana, alamat Jl. Siworatu Nomor 01/02 Bandar Lampung, HP 082175402855, E-mail komangallanwp@gmail.com

Pendahuluan

Kanker payudara saat ini menduduki peringkat pertama sebagai kanker yang memiliki tingkat mortalitas tinggi pada wanita.⁽¹⁾ Pada tahun 2018, 268.670 kasus baru kanker payudara invasif dicatat di Amerika Serikat,⁽²⁾ di Inggris 55.000 kasus baru pada tahun 2015, insidensi telah meningkat sebesar 20% selama 20 tahun terakhir.⁽³⁾ Klasifikasi molekuler kanker payudara

berdasarkan ekspresi gen dibagi menjadi lima subkelompok (luminal A, luminal B, ekspresi berlebih HER-2, serupa payudara normal, dan fenotipe basal).⁽⁴⁾ Luminal A dan B adalah kanker yang memiliki reseptor estrogen (ER) dan progesteron (PR),⁽⁵⁾ kanker payudara luminal B dengan dosis aktif Ki-67 > 14%, dan mengekspresikan *Human Growth Factor Receptor-2* (HER-2).^(1,4) *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) adalah salah satu subtype

kanker payudara yang tidak memiliki ER, PR, dan HER-2) yang memiliki peran penting untuk merencanakan manajemen pra operasi,⁽³⁾ tidak adanya ER, PR dan HER-2 menyebabkan tidak ada molekul target untuk pengobatan, menyebabkan TNBC tidak responsif terhadap terapi standar. Terapi yang diterima secara tidak adekuat meningkatkan tingkat kekambuhan dan menyebabkan tingkat kelangsungan hidup pasien TNBC yang rendah.^(6,7) Sebagian besar pasien kambuh dalam 1-2 tahun, hanya 30% memiliki tingkat kelangsungan hidup lebih dari 5 tahun.⁽⁸⁾

Pada kasus baru tumor payudara, 15% - 20% adalah TNBC. Pasien biasanya dewasa muda (<40 tahun), dengan mutasi gen *Breast Cancer Susceptibility 1* (BRCA-1) dan Afrika-Amerika memiliki tingkat kelangsungan hidup yang rendah.⁽⁶⁾ Penelitian menunjukkan bahwa ER dan PR negatif lebih umum pada pasien dengan mutasi gen BRCA-1, bukan mutasi gen *Breast Cancer Susceptibility 2* (BRCA-2).⁽⁹⁾ BRCA-1 dan BRCA-2 adalah gen yang menghasilkan *Tumor Suppressor Gene* (TSG), gangguan atau mutasi pada gen ini dapat meningkatkan risiko kanker payudara, ovarium, dan prostat.⁽¹⁰⁾

Mutasi gen BRCA-1 dan BRCA-2 dapat terjadi pada pria dan wanita dari berbagai etnis, tetapi beberapa kelompok etnis lebih mungkin mengalaminya. Di Amerika, wanita Afrika-Amerika memiliki risiko kematian akibat kanker payudara 41% lebih tinggi dibandingkan dengan etnis lain. Di Inggris, ada 62% perempuan kulit hitam yang mengalami 5 *relapse-free survival*, angka ini lebih rendah dari perempuan kulit putih yang mencapai 77% di fasilitas kesehatan yang sama.⁽¹¹⁾

Subtipe Kanker Payudara Molekuler

Klasifikasi kanker payudara penting untuk membantu proses terapi.⁽¹⁰⁾ Beberapa penelitian membagi klasifikasi menjadi enam subtipe utama: Luminal A, Luminal B, Triple

negative (*basal-like*), HER-2, *Claudin-low*, dan *Normal-like*.^(4,10)

Kanker payudara yang paling umum adalah Luminal A, subtipe ini positif untuk ER dan PR tetapi negatif untuk HER-2. Luminal A muncul pada tumor derajat 1 dan 2, memiliki prognosis terbaik, tingkat kelangsungan hidup yang tinggi, dan tingkat kekambuhan yang rendah dibandingkan dengan subtipe kanker payudara lainnya.^(10,12)

Luminal B adalah tumor yang muncul lebih sering pada usia yang lebih muda daripada Luminal A. Jenis ini positif untuk ER dan/atau PR dan sebagian besar positif untuk HER-2.⁽¹⁰⁾ Namun karena derajat, ukuran tumor, dan keterlibatan kelenjar getah bening sehingga membuat prognosis Luminal B lebih buruk daripada Luminal A.^(12,13)

Triple negative breast cancer / basal-like adalah jenis tumor payudara dengan PR, ER, dan HER-2 negatif. TNBC sangat heterogen, ada banyak kategori di TNBC, salah satunya adalah subtipe *basal-like*, karena sel-sel tumor menyerupai sel-sel basal pada *mammary duct*. 15% -20% TNBC adalah subtipe *basal-like*,⁽¹⁰⁾ dapat terjadi pada usia muda dan mayoritas dalam etnis Afrika-Amerika dan dikaitkan dengan mutasi pada gen BRCA-1.^(6,14)

Prognosis subtipe kanker payudara ini sangat buruk dan sangat progresif. Tipe *Claudin-low* juga sering ditemukan dengan tidak adanya ER, PR dan HER-2, tetapi perbedaannya adalah penurunan protein adhesi seperti *E-cadherin* dan jumlah infiltrasi limfosit.⁽¹⁰⁾

Tipe HER-2 memiliki karakteristik negatif pada ER dan PR tetapi positif pada HER-2, 10% -15% tumor payudara adalah tipe ini.⁽¹⁵⁾ Sering ditemukan pada wanita muda, keterlibatan kelenjar getah bening menyebabkan tipe ini mudah bermetastasis dan memiliki prognosis yang cukup buruk.^(10,14) Kanker payudara *normal-like* menyumbang 6%-10% dari semua kasus kanker payudara.

Tumor ini biasanya berukuran lebih kecil dan memiliki prognosis yang baik.⁽¹⁰⁾

Gen BRCA-1 dan BRCA-2

Gen BRCA-1 dan BRCA-2 adalah gen supresor tumor yang terletak pada kromosom 17q dan 13q yang berfungsi untuk menyandikan inhibitor pertumbuhan sel, sementara juga terlibat dalam regulasi transkripsi gen, perbaikan DNA yang rusak, apoptosis, dan proses seluler penting lainnya. Mutasi-mutasi ini dapat diturunkan (*germline*) atau dapat merupakan kombinasi dari faktor genetik dan lingkungan (somatik).⁽¹⁶⁾ *Germline* dari mutasi BRCA-1 yang umum adalah 5382 *ins C*, 185 *del AG*, 3819 *del 5* dan 4153 *del A*, sedangkan BRCA-2 adalah 4075 *del GT* dan 5802 *del 4*. Dari tahun 2000 hingga 2015, pembawa mutasi BRCA meningkat sebesar 30%,⁽¹⁷⁾ di mana mutasi dari gen-gen ini akan meningkatkan risiko keganasan, terutama kanker payudara dan ovarium.⁽¹⁸⁾ Kehadiran mutasi gen BRCA-1 dan BRCA-2 juga dapat digunakan untuk memprediksi prognosis pasien, terutama yang menjalani kemoterapi.⁽¹⁹⁾

Mutasi Gen BRCA di TNBC

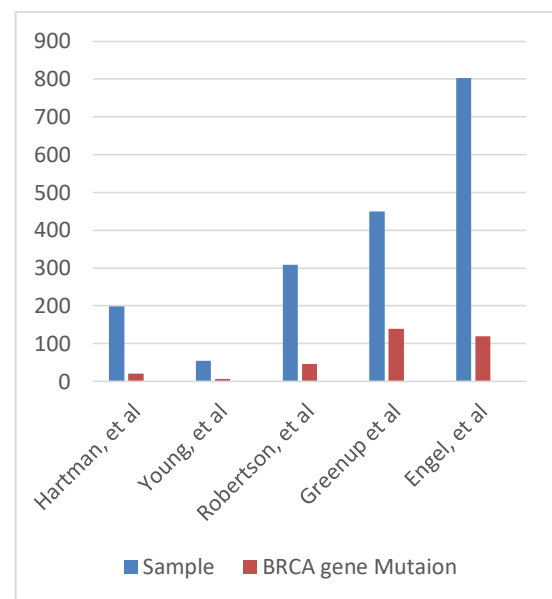
Pasien dengan mutasi baik BRCA-1 atau BRCA-2 meningkatkan risiko kanker, baik kanker payudara, ovarium, prostat atau kanker lainnya. Bahkan, dapat menjadi kanker payudara dengan tingkat keparahan lanjut.⁽¹⁶⁾ Penelitian oleh Chen, et al. menunjukkan bahwa mutasi gen BRCA-1 dan BRCA-2 akan meningkatkan risiko memburuknya kanker payudara, terutama pada pasien yang lebih tua.⁽¹⁸⁾ BRCA-1 memiliki pengaruh lebih besar terhadap terjadinya TNBC dibandingkan dengan BRCA-2.

Tabel 1. Hubungan Mutasi Gen BRCA dan TNBC

| Penelitian | Sampel | Hasil |
|-------------------|--------|-------|
| Hartman, et al. | 199 | 10,6% |
| Young, et al. | 54 | 11% |
| Robertson, et al. | 308 | 15% |

| | | |
|-----------------|-----|-------|
| Greenup, et al. | 450 | 31% |
| Engel, et al. | 802 | 14,7% |

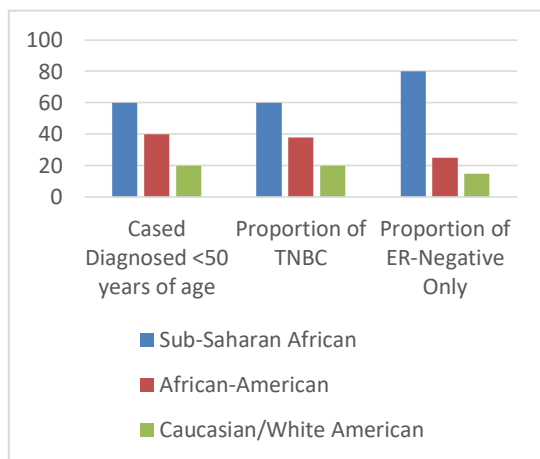
Tabel 1 menunjukkan beberapa referensi penelitian sebelumnya mengenai hubungan antara mutasi gen BRCA dan TNBC. Penelitian oleh Hartman, et al. menunjukkan bahwa dari 199 pasien TNBC, 10,6% memiliki mutasi pada gen BRCA,⁽²⁰⁾ sedangkan penelitian oleh Young, et al. dengan sampel yang lebih kecil, 54 pasien TNBC, 11% dari sampel memiliki mutasi gen BRCA.⁽²¹⁾ Robertson, et al. melakukan penelitian terhadap 308 wanita yang menderita TNBC, frekuensi mutasi BRCA-1 adalah 15%, dengan mayoritas berusia <50 tahun.⁽²²⁾ Sementara penelitian oleh Greenup, et al. menunjukkan bahwa ada 31% pasien yang memiliki mutasi gen BRCA-1 dan BRCA-2 dan 40% adalah wanita di bawah usia 40 tahun.⁽¹⁷⁾ Engel, et al. melakukan penelitian terhadap 802 pasien kanker payudara, menunjukkan data bahwa ada 127 (15,8%) pasien subtype TNBC dan 14,7% dari mereka memiliki mutasi pada gen BRCA-1.⁽²³⁾



Gambar 1. Proporsi subyek dan mutasi gen BRCA-1 dalam penelitian sebelumnya.

Etnisitas dan TNBC

Insidensi TNBC lebih tinggi pada wanita Afrika-Amerika dibandingkan kelompok ras atau etnis asal lain pada semua usia ($p < 0,05$). Kanker payudara ER-negatif agresif dan paling umum pada wanita keturunan Afrika dan wanita yang membawa mutasi BRCA1. Beberapa berspekulasi bahwa itu disebabkan oleh beberapa faktor risiko seperti akses ke fasilitas perawatan kesehatan, penyakit penyerta, dan pendapatan yang juga menyebabkan kurangnya akses skrining, kurangnya akses ke perawatan onkologis dan terapi yang tertunda.^(11,24)



Gambar. 2 Proporsi Etnisitas dan prevalensi TNBC (Data dari Newman LA. Kanker payudara pada wanita Afrika-Amerika. *Onkologis* 2005; 10 (1): 1–14; dan Fregene A, Newman LA. Kanker payudara di sub-Sahara Afrika: bagaimana apakah itu berhubungan dengan kanker payudara pada wanita Afrika-Amerika? *Kanker* 2005; 103 (8): 1540–50).

Gaya hidup dan riwayat reproduksi wanita Afrika diperkirakan berkontribusi terhadap hampir keseluruhan profil faktor risiko perlindungan. Sebagian besar bukti berasal dari penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat di mana setidaknya 10% pasien dengan kanker payudara adalah keturunan Afrika, dan menunjukkan hubungan positif antara paritas yang lebih tinggi atau memiliki lebih dari satu anak dan risiko pengembangan TNBC yang memiliki lebih banyak anak dikaitkan dengan peningkatan

risiko TNBC ($p = 0,03$). Namun, penelitian yang menghubungkan faktor-faktor risiko dengan kejadian kanker payudara dan fitur tumor dengan hasil penyakit tidak konsisten dalam menunjukkan kemungkinan bahwa perempuan Afrika mungkin memiliki beberapa kecenderungan bawaan untuk mengembangkan tumor payudara yang secara biologis lebih agresif.^(11,25)

Penelitian oleh Newman et al., menunjukkan scan campuran pada wanita Afrika-Amerika, hampir 1500 pasien dengan kanker payudara dan menyimpulkan bahwa tingkat keturunan Afrika dikaitkan dengan risiko tinggi penyakit hormon-reseptor-negatif. Beberapa analisis genotipe dari Studi Kesehatan Wanita Hitam telah mengidentifikasi polimorfisme nukleotida tunggal yang juga berkorelasi dengan risiko TNBC.⁽²⁶⁾

Diskusi

Dalam hasil beberapa penelitian di atas, ditemukan bahwa rata-rata mutasi gen BRCA-1 di TNBC adalah 16,44%. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa prevalensi mutasi gen BRCA-1 pada TNBC adalah 15-20%.⁽⁶⁾ BRCA-1 memiliki fungsi untuk mengontrol aktivitas seluler untuk memperbaiki sel-sel yang rusak sehingga jika ada gangguan berfungsi selama mutasi gen BRCA-1 akan menyebabkan ketidakseimbangan genom yang mengarah pada transformasi onkogenik.⁽²⁷⁾ Dengan hasil ini, kehadiran mutasi BRCA dapat menjadi tanda peringatan kanker dengan tipe TNBC.⁽²⁸⁾ Selain itu, gen BRCA dapat menjadi pilihan untuk terapi masa depan, pengembangan terapi baru yaitu *poli adenosin diphosphate-ribose polimerase inhibitor* (PARPi) dapat menjadi target spesifik untuk terapi mutasi germline BRCA-1 / BRCA-2. Olaparib menjadi obat pertama dari PARPi yang disetujui oleh Administrasi Makanan dan Obat-obatan Amerika Serikat (FDA) sebagai terapi.⁽¹⁶⁾

Baru-baru ini, sebuah studi jaringan *microarray* pada wanita Afrika-Amerika menunjukkan hubungan yang signifikan antara TNBC dan hilangnya gen PTEN (fosfatase dan tensin homolog), regulator negatif dari jalur PI3K. Mereka juga menunjukkan bahwa kehilangan PTEN mengaktifkan jalur mTOR yang mengakibatkan proliferasi seluler yang tinggi yang mengarah ke fenotipe kanker yang lebih agresif dan studi ini menyiratkan inhibitor mTOR sebagai agen terapi potensial.^(25,29) PTEN adalah gen penekan tumor, terletak di kromosom 10, dan merupakan penghambat utama fosfatidil inositol 3-kinase (PI3 K) / jalur transduksi sinyal AKT. Jalur transduksi sinyal PI3 K / AKT, pada aktivasi oleh ligan faktor pertumbuhan ekstraseluler (Insulin), meningkatkan proliferasi sel. Reseptor transmembran memiliki aktivitas tirosin kinase. Mengikat faktor pertumbuhan ke domain ekstraseluler dari reseptor menghasilkan aktivasi melalui autofosforilasi residu sitoplasma tirosin. Activated PI3 K phosphorylates lipid membran sel, yang mengarah ke rekrutmen dan aktivasi AKT, sebuah serine / treonine kinase. AKT yang diaktifkan pada gilirannya memfosforilasi beberapa sektor hilir; ini terlibat dalam proliferasi siklus sel, migrasi dan angiogenesis, yang pada akhirnya meningkatkan kelangsungan hidup dan pertumbuhan sel tumor. PTEN, penghambat utama jalur transduksi sinyal PI3 K / AKT, memberikan regulasi counter fisiologis. Ini mengkodekan protein phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate 3-phosphatase yang mendeposforilasi fosfatidylinositol-3,4,5-triphosphate (PIP3) menjadi phosphatidylinositol-4,5-bifosfat (PIP2) yang mengakibatkan inaktivasi AKT dan *downstream effectors*. Kehilangan PTEN dapat menyebabkan aktivasi jalur transduksi sinyal PI3 K / AKT tanpa batas yang mempromosikan tumorigenesis. Sektor hilir yang penting dari jalur PI3 K adalah target mamalia dari

rapamycin (mTOR).^(4,30) Penelitian ini mengevaluasi ekspresi PTEN pada kanker duktus payudara dari wanita AA. Hasil menunjukkan hubungan yang signifikan dari kehilangan PTEN dengan ER negatif ($p = 0,044$), PR negatif ($p = 0,014$) dan kanker payudara duktal rangkap tiga ($p = 0,036$). Temuan ini lebih lanjut mendukung hasil penelitian sebelumnya, yang mengaitkan hilangnya PTEN pada kanker payudara dengan fenotipe hormon-reseptor negatif dan *basal-like*. Ada juga hubungan marginal dengan metastasis jauh.^(4,31) Studi ini tidak menunjukkan hubungan dengan hilangnya PTEN dan recurrence free survival atau overall survival. Temuan ini bertentangan dengan beberapa penelitian yang diterbitkan sebelumnya yang menunjukkan hubungan yang signifikan antara hilangnya PTEN dan *disease free survival* khususnya pada wanita Afrika. Beberapa penelitian lain telah menunjukkan hubungan yang signifikan antara kehilangan PTEN dan *disease free* dan *overall survival*. Studi-studi ini menunjukkan bahwa hilangnya PTEN mungkin memprediksi perilaku agresif dan hasil klinis yang buruk pada pasien dengan kanker payudara.⁽⁴⁾

Selain itu, wanita Afrika-Amerika dengan kanker payudara menunjukkan peningkatan ekspresi p53, BRCA1, Aurora A, Aurora B dan *polo-like kinase signaling networks* dibandingkan dengan wanita Eropa. Selain itu, kejadian mutasi BRCA1 germline relatif rendah dibandingkan dengan wanita keturunan Eropa. Lebih lanjut, dibandingkan dengan orang Afrika-Amerika, wanita non-Hispanik, non-Yahudi dan Ashkenazi-Yahudi memiliki tingkat mutasi BRCA-1 yang lebih tinggi.^(32,33)

Simpulan

Mutasi gen BRCA akan menciptakan ketidakseimbangan seluler dan transformasi onkogenik. Fungsi perbaikan DNA terganggu sehingga sel-sel tumor dapat berkembang.

Kehadiran mutasi gen BRCA dapat menjadi salah satu pemicu TNBC. Mutasi gen BRCA dapat menjadi referensi untuk tindakan pencegahan bahkan terapi TNBC yang saat ini sedang dikembangkan berdasarkan gen BRCA. Insidensi TNBC lebih tinggi pada wanita Afrika dibandingkan kelompok ras atau etnis asal lain pada semua usia dengan hasil klinis dan prognosis yang lebih buruk.

Studi terbaru tentang keturunan Afrika menunjukkan hubungan yang signifikan antara TNBC dan hilangnya PTEN yang menghasilkan proliferasi seluler yang tinggi yang mengarah ke fenotipe kanker yang lebih agresif. Studi-studi ini menunjukkan bahwa kehilangan PTEN mungkin memprediksi perilaku agresif dan hasil klinis yang buruk pada pasien dengan kanker payudara meskipun tidak menunjukkan hubungan dengan hilangnya PTEN dan *recurrence free survival* atau *overall survival*. *Recurrence free survival* atau *overall survival* mungkin berhubungan dengan peningkatan ekspresi p53, BRCA1, Aurora A, Aurora B dan polo-like kinase signaling networks pada keturunan Afrika TNBC.

Daftar Pustaka

1. Hwang SY, Park S, Kwon Y. Recent Therapeutic Trends And Promising Targets In Triple Negative Breast Cancer. *Pharmacol Ther*. 2019;199:30
2. Arciero CA, Guo Y, Jiang R, Behera M, O'Regan R, Peng L, Et Al. ER + /HER2 + Breast Cancer Has Different Metastatic Patterns And Better Survival Than ER-/HER2 + Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* . 2019;19(4):236–45.
3. Sibbering M, Courtney CA. Management Of Breast Cancer: Basic Principles. *Surg (United Kingdom)*. 2019;37(3):157–63.
4. Khan F, Esnakula A, Ricks-Santi LJ, Zafar R, Kanaan Y, Naab T. Loss Of PTEN In High Grade Advanced Stage Triple Negative Breast Ductal Cancers In African American Women. *Pathol Res Pract*. 2018;214(5):673–8.
5. Sørllie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Et Al. Repeated Observation Of Breast Tumor Subtypes In Independent Gene Expression Data Sets. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100(14):8418–23.
6. Sporikova Z, Koudelakova V, Trojanec R, Hajduch M. Genetic Markers In Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer [Internet]*. 2018;18(5):E841–50. A
7. Amit Gupta, Jyotika Jain, Ajay Kumar, Sunil Kumar NW. TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER- AN OVERVIEW AND REVIEW OF LITERATURE. *Asian J Medi Cal Sci*. 2012;3(2):16–20.
8. Guney Eskiler G, Cecener G, Egeli U, Tunca B. Triple Negative Breast Cancer: New Therapeutic Approaches And BRCA Status. *Apmis*. 2018;126(5):371–9.
9. Chen H, Wu J, Zhang Z, Tang Y, Li X. Association Between BRCA Status And Triple-Negative Breast Cancer : A. *Front Pharmacol*. 2018;9(August):1–8.
10. Amir Mehrgou MA. The Importance Of BRCA1 And BRCA2 Genes Mutations In Breast Cancer Development. *Med J Islam Repub Iran*. 2016;30(363):1–12.
11. Brewster AM, Chavez-Macgregor M, Brown P. Epidemiology, Biology, And Treatment Of Triple-Negative Breast Cancer In Women Of African Ancestry. *Lancet Oncol*. 2014;15(13):E625–34.
12. JENNIFER J. GAO SMS. Luminal A Breast Cancer And Molecular Assays : A Review. *Lancet Oncol*. 2018;23:556–65.
13. Hashmi AA, Aijaz S, Khan SM, Mahboob R, Irfan M, Zafar NI, Et Al. Prognostic Parameters Of Luminal A And Luminal B Intrinsic Breast Cancer Subtypes Of Pakistani Patients. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):1–6.
14. Nikhilesh B, Col L, Patni P, Col L, Agarwal A, Khan CMA, Et Al. Sciencedirect Prevalence Of Molecular Subtypes Of Invasive Breast Cancer : A Retrospective Study. 1(0):4–8.
15. Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS, Unit BC, Arbor A, Arbor A. Molecular Subtypes And Local-Regional Control Of Breast Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27(1):95–120.
16. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J. A Systematic Review Of The International Prevalence Of BRCA Mutation In Breast

- Cancer. Clin Epidemiol. 2019;11:543–561.
17. Greenup R, Buchanan A, Lorizio W, Rhoads K, Chan S, Leedom T, Et Al. Prevalence Of BRCA Mutations Among Women With Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) In A Genetic Counseling Cohort. Ann Surg Oncol. 2013;20(10):3254–8.
 18. Zhu Y, Wu J, Zhang C, Sun S, Zhang J, Liu W. BRCA Mutations And Survival In Breast Cancer : An Updated Systematic Review And Meta-Analysis. Oncotarget. 2016;7(43):70113–27.
 19. Yadav S, Ladkany R, Yadav D, Alhalabi O, Khaddam S, Isaac D, Et Al. Impact Of BRCA Mutation Status On Survival Of Women With Triple-Negative Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2018;18(5):E1229–35.
 20. Hartman AR, Kaldate RR, Sailer LM, Painter L, Grier CE, Endsley RR, Et Al. Prevalence Of BRCA Mutations In An Unselected Population Of Triple-Negative Breast Cancer. Cancer. 2012;118(11):2787–95.
 21. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, Shapiro C, Hammond LS, Miller J, Et Al. The Prevalence Of BRCA1 Mutations Among Young Women With Triple-Negative Breast Cancer. BMC Cancer. 2009;9:1–5.
 22. Robertson L, Hanson H, Seal S, Warren-Perry M, Hughes D, Howell I, Et Al. BRCA1 Testing Should Be Offered To Individuals With Triple-Negative Breast Cancer Diagnosed Below 50 Years. Br J Cancer. 2012;106(6):1234–8.
 23. Engel C, Rhiem K, Hahnen E, Loibl S, Weber KE, Seiler S, Et Al. Prevalence Of Pathogenic BRCA1 / 2 Germline Mutations Among 802 Women With Unilateral Triple-Negative Breast Cancer Without Family Cancer History. BMC Cancer. 2018;18:4–9.
 24. Akinyemiju T, Xavier J, Altekruze SF. Breast Cancer Survival In African-American Women By Hormone Receptor Subtypes. Breast Cancer Res Treat. 2015;
 25. Jiagge E, Jibril AS, Chitale D, Bensenhaver JM, Awuah B, Hoenerhoff M, Et Al. Comparative Analysis Of Breast Cancer Phenotypes In African American , White American , And West Versus East African Patients : Correlation Between African Ancestry And Triple- Negative Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2016;1–7.
 26. Newman LA. Breast Cancer Disparities. High-Risk Breast Cancer And African Ancestry. Surg Oncol Clin N Am. 2014;23(3):579–92.
 27. Gorodetska I, Kozeretska I, Dubrovskaya A. BRCA Genes: The Role In Genome Stability, Cancer Stemness And Therapy Resistance. J Cancer. 2019;10(9):2109–27.
 28. Sharma P. Biology And Management Of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. Oncologist. 2016;21(9):1050–62.
 29. Sheppard VB, Cavalli LR, Dash C, Kanaan YM, Dilawari AA, Horton S, Et Al. Correlates Of Triple Negative Breast Cancer And Chemotherapy Patterns In Black And White Women With Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2017
 30. Liu Q, Ambrosone CB, Zhao H, Kushi LH, Kwan ML. Early - Onset Triple - Negative Breast Cancer In Multiracial / Ethnic Populations : Distinct Trends Of Prevalence Of Truncation Mutations. Cancer Med. 2019;(December 2018):1–9.
 31. Ma CX. Differences In The Mutational Landscape Of Triple-Negative Breast Cancer In African Americans And Caucasians. Breast Cancer Res Treat. 2016;
 32. Gupta I, Sareyeldin RM, Al-Hashimi I, Al-Thawadi HA. Triple Negative Breast Cancer Profile , From Gene To Microrna , In Relation To Ethnicity. Cancers (Basel). 2019;11(363):1–25.
 33. Scott LC. Update On Triple-Negative Breast Cancer Disparities For The United States : A Population-Based Study From The United States Cancer Statistics Database , 2010 Through 2014. Cancer. 2019;1–6.