

# 三阴性乳腺癌预后标志物的研究进展

孙启航, 贾存东\*

新疆医科大学附属肿瘤医院日间病房二病区, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年8月21日; 录用日期: 2023年9月15日; 发布日期: 2023年9月21日

## 摘要

三阴性乳腺癌(TNBC)作为一种高度异质性肿瘤, 因其临床分期晚、复发转移率高、高度侵袭性等为主要特征, 在治疗方案的选择上略显单一。而随着对三阴性乳腺癌组学领域的研究, 对于治疗上的选择也有了更多的可能性, 为了更好地评估治疗效果, 我们需要精确的预后生物标志物。本文将从基因多态性、转录因子、蛋白及代谢物质等不同维度来对TNBC预后生物标志物进行综述。

## 关键词

三阴性乳腺癌, 预后, 生物标志物

# Progress in Prognostic Markers for Triple-Negative Breast Cancer

Qihang Sun, Cundong Jia\*

Second Department of Day Ward, Affiliated Cancer Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Aug. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Sep. 15<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 21<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

As a highly heterogeneous tumor, triple-negative breast cancer (TNBC) has a slightly homogeneous choice of treatment options due to its main characteristics such as late clinical stage, high recurrence and metastasis rate, and highly invasive nature. And with the research in the field of triple-negative breast cancer histology, there are more possibilities for therapeutic choices, and in order to better evaluate the therapeutic effects, we need accurate prognostic biomarkers. In this paper, we will review TNBC prognostic biomarkers from different dimensions, such as gene polymorphisms, transcription factors, proteins and metabolites.

\*通讯作者。

## Keywords

### Triple-Negative Breast Cancer (TNBC), Prognosis, Biomarker

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

三阴性乳腺癌(TNBC)包括一组具有不同组织学、基因组学和免疫学特征的完全不同的疾病, 由于缺乏雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 表达[1], 所以在治疗方案的选择上较为受限, 目前仍以化疗为主。相较于其他亚型, TNBC 具有发病年轻化, 高度侵袭性, 复发转移率高等特点。尽管 TNBC 的临床行为更具侵略性, 但一些研究现在已经表明, 这些癌症患者在新辅助化疗后更频繁地发展为病理完全反应[1], 因此为了更好地评估患者的治疗反应, 有效的预后标志物成为了我们判断 TNBC 患者临床转归的重要指标[2], 以便更好地为 TNBC 治疗及改善预后提供参考。

## 2. 基于基因多态性的预后标志物

### 2.1. 程序性细胞死亡 1 基因(PDCD1)的基因多态性

程序性死亡-1 (PD-1)是一种有效的免疫调节分子, 负责 T 细胞活化和外周耐受的负调节[2]。既往研究发现 PDCD1 的多态性与乳腺癌的预后有关联[3]。Thomas 等人确定了 PDCD1 的 rs11568821 C/T 和 rs2227981 G/A 多态性与三阴性乳腺癌患者(TNBC)临床病理特征之间的关系。rs11568821 中 CC/CT 和 rs2227981 中 GG/AG 的存在与 TNBC 进展风险无关。rs11568821 次要等位基因分布与 TNBC 风险之间的相关性具有临界显著性( $P = 0.0619$ )。rs2227981 多态性与 G 级显著相关( $G3, P = 0.0229$ )。rs2227981 的次要等位基因呈现显著性趋势( $P = 0.063448$ ),  $Ki67 > 20\%$ 。其他临床特征(例如年龄)与 rs11568821 或 rs2227981 多态性没有显著相关性。结果表明 rs2227981 与分级有关; 因此, PDCD1 可用作 TNBC 的预后标志物[4]。

### 2.2. 端粒酶逆转录酶(TERT)的基因多态性

TERT 在维持端粒 DNA 长度方面起关键作用。rs10069690 单核苷酸变体位于 TERT 的内含子 4 中, 被发现与端粒长度和雌激素受体阴性但非阳性乳腺癌的风险有关[5]。Zins 等人发现具有 TERT rs10069690 TT 基因型的三阴性乳腺癌(TNBC)患者的发病年龄明显小于 CC 基因型的患者。另一方面, rs10069690 CC 基因型往往与预后不良有关, 并且与 ER 阳性患者的不良总生存期(OS)显著相关。此外他们还观察到 CC 基因型与三阴性患者的脑无转移生存率差之间存在非常显著的关联。高 TERT 表达往往与无病生存率低有关, 特别是在三阴性乳腺癌患者中[5]。

### 2.3. 多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 (PARP-1)的基因多态性

PARP-1 是 PARP 超家族中研究最广泛的核酶, 用作 DNA 损伤传感器[6]。据报道, PARP1 表达与乳腺癌患者的临床病理变量和结果相关[7]。侵袭性原发性乳腺肿瘤中 PARP1 的核表达与化疗敏感性相关[8]。Fan [9]研究了 272 名接受蒽环类/紫杉类辅助化疗的 I-III 期原发性 TNBC 患者的 PARP1 基因多态性与临床病理特征或生存之间的关联。根据年龄、分级、肿瘤大小、淋巴结状况和血管侵犯进行调整后, rs7531668

TA 基因型患者的无进展生存期(DFS)明显高于 TT 基因型患者, 5 年 DFS 分别达到了 79.3%和 69.2% ( $P = 0.046$ )。在淋巴结阴性的人群中, rs6664761 CC 基因型患者的 DFS 明显高于 TT 基因型患者( $P = 0.016$ )。rs7531668 AA 基因型患者的 DFS 低于 TT 基因型患者( $P = 0.015$ )。在年龄  $\leq 50$  岁的人群中, rs6664761 TC 基因型预测的 DFS 高于 TT 基因型( $P = 0.042$ )。因此 PARP1 基因的多态性可能预测接受蒽环类/紫杉烷类辅助化疗的 TNBC 患者的 DFS。rs6664761 TC 基因型预测的 DFS 优于 TT 基因型( $P = 0.042$ )。

### 3. 基于转录因子的预后标志物

#### 3.1. 微小 RNA (miRNA)

miRNA 做为非编码 RNA 家族中的一员, 在癌症生物学的几乎所有方面都起作用[10]。近年来的研究表明, 某些 miRNA 可直接或间接影响 TNBC 的发生、进展和复发[11]。Kristine [12]等人在复发性和非复发性 TNBC 组之间得出了 9 个显著失调的 miRNA ( $P < 0.05$ )的列表, 其中两种 miRNA (miR-32 和 miR-101) 在非复发组中高表达, 7 种 miRNA (miR-18b, miR-20a, miR-30d, miR-103, miR-107, miR-223 和 miR-652) 在复发组中高表达。在一项荟萃分析中探讨了六种 miR 在 TNBC 中的预后价值, miR-155 低表达与低 OS 相关。miR21 高表达可预测低 OS, 且 miR-27a/b、miR-210 和 miR-454 的高表达与较低的 OS 相关, 此外 miR-454 和 miR-374a/b 表达水平与 DFS 相关[13]。Fang 等人[14]表明抑制 miR-21 的表达可以降低 TNBC 细胞系的增殖、活力和侵袭力, 并促进细胞凋亡。提示 miR-21 可能成为 TNBC 诊断和预后的一种新的生物标志物。Chen 等人[15]通过多项实验发现了 miR-199a-5p 在 TNBC 中的肿瘤抑制作用。MiR-199a-5p 的过表达通过改变 EMT 相关基因的表达, 如 CDH1 和 DZEB1, 抑制了细胞的增殖、转移能力[15]。

#### 3.2. 长链非编码 RNA (lncRNA)

lncRNA 做为非编码 RNA 家族的另一位明星分子, lncRNA 的异常已被证实表现出肿瘤抑制或致癌作用, 并在肿瘤的发展中起重要作用[16] [17]。lncRNA 的表达失调已在包括 TNBC 在内的许多类型的肿瘤中观察到[18]。在一项分析中利用 TCGA 数据库发现 lncRNA MIR100HG 在 TNBC 中高表达[19]。TNBC 患者中 lncRNA MIR100HG 的高表达与预后不良有关。MIR100HG 基因表达下调可显著抑制 TNBC 细胞增殖, 抑制肿瘤生长[20]。此外 Luo [21]等人发现 lncRNA LINC01638 过表达可显著促进体外乳腺细胞增殖, 并与 TNBC 患者的不良预后相关。Niu 等人[22]发现, lncRNA NRON 通过下调 lncRNA Snar (小核因子 90 (NF90)相关 RNA)抑制癌细胞增殖。

### 4. 基于蛋白的预后标志物

#### 4.1. SUMO (一种可逆的翻译后修饰)特异性蛋白酶 (SENP)

SENP 是半胱氨酸蛋白酶, 利用其水解酶活性在 C 末端切割 SUMO 的前体或非活性形式, 以暴露两个甘氨酸残基[23]。在多种肿瘤类型中, SENP 已被确定为进展和预后的相关生物标志物。Gao [24]等人发现 SENP1 在 TNBC 肿瘤组织中表达较高, 且与 TNBC 预后相关。SENP1 的高表达与组织学分级和肿瘤淋巴结浸润有显著相关性。在 TNBC 肿瘤中, SENP1 的表达水平与 CSN5、GATA1 和 ZEB1 的表达水平显著相关。SENP1 通过 CSN5 调控 ZEB1 去泛素化和表达, 促进 TNBC 细胞迁移和侵袭。此外 Zhu [25]等人发现高水平的 SENP3 是 TNBC 患者的独立不良预后因素。他们通过细胞功能实验表明, 敲低 SENP3 会导致体外 TNBC 细胞的生长、侵袭和迁移受到抑制[25]。

#### 4.2. Toll 样受体 3 (TLR3)

TLR3 是 Toll 样受体(TLR)的关键成员[26], 不仅在先天免疫和炎症中起着至关重要的作用, 而且在

抗癌免疫中也起着至关重要的作用[27]。其缺失可导致自身免疫性疾病, 癌症以及其他病理状况[28]。邵志敏等人[29]基于 FUSCC 数据集, 发现 TLR3 在免疫调节(IM)和间充质样(MES)亚型中高表达, 而在腔面雄激素受体(LAR)和基底样免疫抑制(BLIS)亚型中低表达。TLR3 在 TNBC 中的高表达预示着 FUSCC TNBC 队列中有更好的预后。根据组织微阵列的免疫组化显示, TLR3 在乳腺癌组织中的表达低于正常组织。此外, TLR3 表达与 B 细胞、CD4+T 细胞、CD8+T 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和骨髓树突状细胞呈正相关。

### 4.3. 分泌性酸性蛋白(SPARC)

SPARC (也称为骨连蛋白或基底膜 40, BM40)是一种钙离子结合糖蛋白[30]。在肿瘤中, SPARC 的主要来源于邻近基质细胞的分泌, 而肿瘤细胞分泌较少。Mallavialle [31]等人发现组织蛋白酶 D 释放的 9-kDa 基质细胞 SPARC 片段在三阴性乳腺癌微环境中表现出促肿瘤活性。Bellengh [32]等人发现在 TNBC 小鼠模型中, 硬脂酰辅酶 a 去饱和酶 SCD5 驱动脂肪酸代谢重编程阻断 SPARC 的分泌, 阻碍 TNBC 转移扩散并促进宿主免疫。Emmanuelle [30]等人对 148 名非转移性 TNBC 患者进行免疫组化研究, 发现表达 SPARC 的 CAF 患者的无复发生存率显著较低。在 TNBC 中, SPARC 由不同的 CAF 亚群表达。成纤维细胞分泌的 SPARC 通过抑制 TNBC 细胞粘附并刺激其运动和侵袭性而具有促肿瘤作用。总体而言, CAF 中的 SPARC 表达是 TNBC 不良预后的独立预后标志。

## 5. 基于代谢物质的预后标志物

### 5.1. 铜代谢

血清铜水平有助于预测早期 TNBC 患者的生存情况[33]。铜诱导的氧化应激可以破坏 DNA 链或修改分子结构以激活癌基因[34]。最新的研究揭示了一种以前未知的细胞死亡调节机制, 它被命名为铜死亡。铜死亡是通过铜与三羧酸(TCA)循环中的脂酰化酶结合而发生, 导致随后的蛋白质聚集以及蛋白毒性应激, 并最终导致细胞死亡[35]。Sha 等[36]分析了 TNBC 患者预后与铜死亡相关基因表达水平之间的关联, 发现 ATP7A、DLST 和 LIAS 的高表达水平与较差的总生存期(OS)相关, 而 LIPT1 和 PDHA1 的高表达水平表明预后良好。

### 5.2. 铁代谢

细胞内亚铁过多可由载体 SLC40A1 挤出到细胞外空间, 在那里它被转换回  $Fe^{3+}$ , 以平衡氧化还原状态和铁稳态。而铁积累过多会导致铁代谢紊乱和铁死亡, 进而造成组成性氧化应激和器官损伤[37] [38]。Yuan [39]等人在比较 TNBC 肿瘤和健康组织样本时, 有 87 个铁死亡相关基因的差异表达(87/259, 33.59%)。其中七个基因(*CA9*, *CISD1*, *STEAP3*, *HMOX1*, *DUSP1*, *TAZ*, *HBA1*)与 TNBC 患者的总生存期显著相关, 并确定了与预后相关的 *CISD1* 和 *STEAP3* 基因。预后风险评分与 CD4+T 细胞浸润( $P = 0.001$ )和髓系树突状细胞( $P = 0.004$ )呈正相关。进一步的证据表明, *STEAP3* 与 TNBC 患者 OS 有很强的特异性相关性( $P < 0.05$ )。

## 6. 结语

随着生物学技术的发展以及组学的兴起, 会出现越来越多精准高效的预后生物标志物。我们需要全面了解 TNBC 的生态微环境, 包括肿内微生物菌群、肿内代谢途径以及相关信号分子等, 以此更深入剖析高度异质性肿瘤背后的奥秘。同样对于同一肿瘤的不同患者, 需要深入了解个体差异带来的影响, 这样我们才能够找到指导个体治疗的预后生物标志物。

## 参考文献

- [1] Derakhshan, F. and Reis-Filho, J.S. (2022) Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **17**, 181-204. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042420-093238>
- [2] Wang, X., Collet, L., Rediti, M., Debieu, V., De Caluwé, A., Venet, D., Romano, E., Rothé, F., Sotiriou, C. and Buisseret, L. (2023) Predictive Biomarkers for Response to Immunotherapy in Triple Negative Breast Cancer: Promises and Challenges. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 953. <https://doi.org/10.3390/jcm12030953>
- [3] Hua, Z., Li, D., Xiang, G., Xu, F., Jie, G., Fu, Z., Jie, Z., Da, P. and Li, D. (2011) PD-1 Polymorphisms Are Associated with Sporadic Breast Cancer in Chinese Han Population of Northeast China. *Breast Cancer Research and Treatment*, **129**, 195-201. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1440-3>
- [4] Boguszewska-Byczkiewicz, K., Wow, T., Szymańska, B., et al. (2023) The PD-1 Single-Nucleotide Polymorphism rs11568821 and rs2227981 as a Novel Prognosis Model in a Triple-Negative Breast Cancer Patient. *Molecular Biology Reports*, **50**, 6279-6285. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08423-3>
- [5] Zins, K., Peka, E., Miedl, H., Ecker, S., Abraham, D. and Schreiber, M. (2023) Association of the Telomerase Reverse Transcriptase rs10069690 Polymorphism with the Risk, Age at Onset and Prognosis of Triple Negative Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 1825. <https://doi.org/10.3390/ijms24031825>
- [6] Wang, Y., Luo, W. and Wang, Y. (2019) PARP-1 and Its Associated Nucleases in DNA Damage Response. *DNA Repair*, **81**, Article ID: 102651. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.102651>
- [7] Green, A.R., et al. (2015) Biological and Clinical Significance of PARP1 Protein Expression in Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **149**, 353-362. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3230-1>
- [8] Zhai, L., et al. (2015) The Nuclear Expression of Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP1) in Invasive Primary Breast Tumors Is Associated with Chemotherapy Sensitivity. *Pathology, Research and Practice*, **211**, 130-137. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.11.004>
- [9] Liao, Y., Liao, Y., Li, J., Xiong, J. and Fan, Y. (2020) Polymorphisms in PARP1 Predict Disease-Free Survival of Triple-Negative Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline/Taxane Based Adjuvant Chemotherapy. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 7349. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64473-8>
- [10] Kleivi Sahlberg, K., Bottai, G., Naume, B., Burwinkel, B., Calin, G.A., Børresen-Dale, A.L. and Santarpia, L. (2015) A Serum microRNA Signature Predicts Tumor Relapse and Survival in Triple-Negative Breast Cancer Patients. *Clinical Cancer Research*, **21**, 1207-1214. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2011>
- [11] Goodall, G.J. and Wickramasinghe, V.O. (2021) RNA in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **21**, 22-36. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00306-0>
- [12] Fu, Y., Yang, Q., Yang, H. and Zhang, X. (2023) New Progress in the Role of microRNAs in the Diagnosis and Prognosis of Triple Negative Breast Cancer. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **10**, Article 1162463. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1162463>
- [13] Lü, L., Mao, X., Shi, P., He, B., Xu, K., Zhang, S. and Wang, J. (2017) MicroRNAs in the Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **96**, e7085. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007085>
- [14] Fang, H., Xie, J., Zhang, M., Zhao, Z., Wan, Y. and Yao, Y. (2017) miRNA-21 Promotes Proliferation and Invasion of Triple-Negative Breast Cancer Cells through Targeting PTEN. *American Journal of Translational Research*, **9**, 953-961.
- [15] Chen, J., Shin, V.Y., Siu, M.T., Ho, J.C., Cheuk, I. and Kwong, A. (2016) miR-199a-5p Confers Tumor-Suppressive Role in Triple-Negative Breast Cancer. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 887. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2916-7>
- [16] Xing, C., Sun, S.G., Yue, Z.Q. and Bai, F. (2021) Role of lncRNA LUCAT1 in Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **134**, Article ID: 111158. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111158>
- [17] Ciafrè, S.A., Russo, M., Michienzi, A. and Galardi, S. (2023) Long Noncoding RNAs and Cancer Stem Cells: Dangerous Liaisons Managing Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 1828. <https://doi.org/10.3390/ijms24031828>
- [18] Kong, X., Liu, W. and Kong, Y. (2018) Roles and Expression Profiles of Long Non-Coding RNAs in Triple-Negative Breast Cancers. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 390-394. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13327>
- [19] Wang, S., Ke, H., Zhang, H., Ma, Y., Ao, L., Zou, L., Yang, Q., Zhu, H., Nie, J., Wu, C. and Jiao, B. (2018) LncRNA MIR100HG Promotes Cell Proliferation in Triple-Negative Breast Cancer through Triplex Formation with p27 Loci. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 805. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0869-2>
- [20] Chen, F.Y., Zhou, Z.Y., Zhang, K.J., Pang, J. and Wang, S.M. (2020) Long Non-Coding RNA MIR100HG Promotes the Migration, Invasion and Proliferation of Triple-Negative Breast Cancer Cells by Targeting the miR-5590-3p/OTX1 Axis. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 508. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01580-6>
- [21] Luo, L., Tang, H., Ling, L., Li, N., Jia, X., Zhang, Z., Wang, X., Shi, L., Yin, J., Qiu, N., Liu, H., Song, Y., Luo, K., Li,

- H., He, Z., Zheng, G. and Xie, X. (2018) LINC01638 lncRNA Activates MTDH-Twist1 Signaling by Preventing SPOP-Mediated c-Myc Degradation in Triple-Negative Breast Cancer. *Oncogene*, **37**, 6166-6179. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0396-8>
- [22] Niu, L., Fan, Q., Yan, M. and Wang, L. (2019) LncRNA NRON Down-Regulates lncRNA snaR and Inhibits Cancer Cell Proliferation in TNBC. *Bioscience Reports*, **39**, BSR20190468. <https://doi.org/10.1042/BSR20190468>
- [23] Kumar, A. and Zhang, K.Y. (2015) Advances in the Development of SUMO Specific Protease (SENP) Inhibitors. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **13**, 204-211. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2015.03.001>
- [24] Gao, Y., Wang, R., Liu, J., Zhao, K., Qian, X., He, X. and Liu, H. (2022) SENP1 Promotes Triple-Negative Breast Cancer Invasion and Metastasis via Enhancing CSN5 Transcription Mediated by GATA1 deSUMOylation. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 2186-2201. <https://doi.org/10.7150/ijbs.60594>
- [25] Zhu, Y., Zhang, J., Yu, L., Xu, S., Chen, L., Wu, K., Kong, L., Lin, W., Xue, J., Wang, Q., Lin, Y. and Chen, X. (2023) SENP3 Promotes Tumor Progression and Is a Novel Prognostic Biomarker in Triple-Negative Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 972969. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.972969>
- [26] Bianchi, F., Pretto, S., Tagliabue, E., Balsari, A. and Sfondrini, L. (2017) Exploiting Poly(I:C) to Induce Cancer Cell Apoptosis. *Cancer Biology & Therapy*, **18**, 747-756. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1373220>
- [27] Su, R., Cai, L., Xiong, P., Liu, Z., Chen, S., Liu, X., Lin, R., Lei, Z., Tian, D. and Su, M. (2022) TLR3 Expression Is a Potential Prognosis Biomarker and Shapes the Immune-Active Tumor Microenvironment in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Inflammation Research*, **15**, 1437-1456. <https://doi.org/10.2147/JIR.S348786>
- [28] Le Naour, J., Galluzzi, L., Zitvogel, L., Kroemer, G. and Vacchelli, E. (2020) Trial Watch: TLR3 Agonists in Cancer Therapy. *OncImmunology*, **9**, Article ID: 1771143. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1771143>
- [29] Fan, L., Sui, X.Y., Jin, X., Zhang, W.J., Zhou, P. and Shao, Z.M. (2023) High Expression of TLR3 in Triple-Negative Breast Cancer Predicts Better Prognosis-Data from the Fudan University Shanghai Cancer Center Cohort and Tissue Microarrays. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 298. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10721-9>
- [30] Alcaraz, L.B., Mallavialle, A., Mollevi, C., Boissière-Michot, F., Mansouri, H., Simony-Lafontaine, J., Laurent-Matha, V., Chardès, T., Jacot, W., Turtoi, A., Roger, P., Guiu, S. and Liaudet-Coopman, E. (2023) SPARC in Cancer-Associated Fibroblasts Is an Independent Poor Prognostic Factor in Non-Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Exhibits Pro-Tumor Activity. *International Journal of Cancer*, **152**, 1243-1258. <https://doi.org/10.1002/ijc.34345>
- [31] Alcaraz, L.B., Mallavialle, A., David, T., Derocq, D., Delolme, F., Dieryckx, C., Mollevi, C., Boissière-Michot, F., Simony-Lafontaine, J., Du Manoir, S., Huesgen, P.F., Overall, C.M., Tartare-Deckert, S., Jacot, W., Chardès, T., Guiu, S., Roger, P., Reinheckel, T., Moali, C. and Liaudet-Coopman, E. (2021) A 9-kDa Matricellular SPARC Fragment Released by Cathepsin D Exhibits Pro-Tumor Activity in the Triple-Negative Breast Cancer Microenvironment. *Theranostics*, **11**, 6173-6192. <https://doi.org/10.7150/thno.58254>
- [32] Bellenghi, M., Talarico, G., Botti, L., Puglisi, R., Tabolacci, C., Portararo, P., Piva, A., Pontecorvi, G., Carè, A., Colombo, M.P., Mattia, G. and Sangaletti, S. (2022) SCD5-Dependent Inhibition of SPARC Secretion Hampers Metastatic Spreading and Favors Host Immunity in a TNBC Murine Model. *Oncogene*, **41**, 4055-4065. <https://doi.org/10.7150/thno.58254>
- [33] Li, Z., Zhang, H., Wang, X., Wang, Q., Xue, J., Shi, Y., Wang, M., Wang, G. and Zhang, J. (2022) Identification of Cuproptosis-Related Subtypes, Characterization of Tumor Microenvironment Infiltration, and Development of a Prognosis Model in Breast Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, 996836. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.996836>
- [34] Duan, F., Li, J., Huang, J., Hua, X., Song, C., Wang, L., Bi, X., Xia, W. and Yuan, Z. (2021) Establishment and Validation of Prognostic Nomograms Based on Serum Copper Level for Patients with Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 770115. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.770115>
- [35] Chen, L., Min, J. and Wang, F. (2022) Copper Homeostasis and Cuproptosis in Health and Disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 378. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01229-y>
- [36] Sha, S., Si, L., Wu, X., Chen, Y., Xiong, H., Xu, Y., Liu, W., Mei, H., Wang, T. and Li, M. (2022) Prognostic Analysis of Cuproptosis-Related Gene in Triple-Negative Breast Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 922780. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.922780>
- [37] Ajoolahy, A., Tang, D., Kroemer, G. and Ren, J. (2023) Ferroptosis in Hepatocellular Carcinoma: Mechanisms and Targeted Therapy. *British Journal of Cancer*, **128**, 190-205. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01998-x>
- [38] Xu, L., Liu, Y., Chen, X., Zhong, H. and Wang, Y. (2023) Ferroptosis in Life: To Be or Not to Be. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **159**, Article ID: 114241. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114241>
- [39] Yuan, L., Liu, J., Bao, L., Qu, H., Xiang, J. and Sun, P. (2023) Upregulation of the Ferroptosis-Related *STEAP3* Gene Is a Specific Predictor of Poor Triple-Negative Breast Cancer Patient Outcomes. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1032364. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1032364>