

Expresión de receptores de andrógeno en pacientes con carcinoma de mama del subtipo triple negativo.

Allen Hung¹, Jessika Gutiérrez¹, Janelle Gasia¹, Yusmary Gil¹, José Guanipa¹, Julio Castro³, Aldo Reigosa^{2,3} y Ángel Fernández^{2,4}

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

²Instituto de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (IIMBUC). Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

³Unidad de Diagnóstico Anatomopatológico, Hospital Metropolitano del Norte, Valencia, Venezuela.

⁴Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

Palabras clave: carcinoma de mama; triple negativo; receptores de andrógeno; inmunohistoquímica.

Resumen. El carcinoma de mama del subtipo triple negativo (CMTN), no expresa receptores de estrógeno, progesterona ni el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Se ha propuesto una subclasificación del CMTN en 4 subgrupos, uno de éstos es el receptor de andrógenos luminal. El objetivo de este trabajo fue determinar la expresión del receptor de andrógeno (RA) en mujeres con CMTN, diagnosticado mediante inmunohistoquímica, en el Hospital Metropolitano del Norte, Valencia, Venezuela. La muestra estuvo conformada por 191 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La edad media de las pacientes al momento del diagnóstico fue de 54,91 años. Histológicamente, los tumores en su mayoría, eran moderadamente diferenciados o indiferenciados. El porcentaje de expresión de RA fue 22% (42 de 191). En la asociación entre la expresión de RA y el índice proliferativo Ki-67, se observó un mayor número de casos RA positivo en los tumores con expresión de Ki-67 menor a 40%. La positividad de RA encontrada en este estudio representa una frecuencia intermedia en relación a otras investigaciones. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la edad de las pacientes y grado histológico de los tumores, mientras que el índice proliferativo Ki-67 fue menor para los tumores RA+, comparado con los CMTN en general.

Expression of androgen receptors in patients with triple-negative subtype breast carcinoma.

Invest Clin 2024; 65 (1): 59 – 69

Keywords: breast carcinoma; triple negative; androgen receptor; immunohistochemistry.

Abstract. Breast carcinoma of the triple-negative subtype (TNBC) does not express estrogen, progesterone or human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) receptors. A subclassification of TNBC has been proposed into four subgroups, one of which is the luminal androgen receptor. The objective of this work was to determine the expression of the androgen receptor (AR) in women with TNBC, diagnosed by immunohistochemistry, at the Hospital Metropolitano del Norte, Valencia, Venezuela. The sample consisted of 191 patients who met the inclusion criteria. The mean age of the patients at the time of diagnosis was 54.91 years. Histologically, the majority of the tumors were moderately differentiated or undifferentiated. The percentage of AR expression was 22% (42 of 191). In the association between AR expression and the Ki-67 proliferative index, a greater number of AR positive cases was observed in tumors with Ki-67 expression of less than 40%. The AR positivity found in this study represents an intermediate frequency in relation to other investigations. No statistically significant differences were found with the age of the patients and histological grade of the tumors, while the Ki-67 proliferative index was lower for AR+ tumors, compared to TNBC in general.

Recibido: 03-07-2023 Aceptado: 04-09-2023

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de mama (CM), consiste en una proliferación acelerada e incontrolada de células del epitelio glandular, las cuales han aumentado enormemente su capacidad reproductiva ¹. Los tumores de la mama pueden ser benignos o malignos; la diferencia radica en que los primeros están formados por células de aspecto normal y carecen de la capacidad de invadir tejidos circundantes y difundirse a otras partes del cuerpo. En cambio, los tumores malignos están conformados por células de aspecto anormal, capaces de invadir tejidos cercanos y propagarse a otras partes del cuerpo ².

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo, y en países desarrollados, el carcinoma de mama ocupa el primer lugar en cuanto a muertes femeninas. Solo en 2020 ocasionó 684.944 defunciones. El CM constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo con 2.261.416 nuevos casos diagnosticados para el año 2020, lo que representa 11,7% de los cánceres en mujeres de todas las edades ³. En Latinoamérica y el Caribe, se registraron 199.734 pacientes afectadas en el año 2018, lo que representa 27,4% de los cánceres en pacientes femeninas, con una tasa de mortalidad de 13 por cada 100.000 habitantes. En Venezuela, el CM ha superado en frecuencia

al cáncer en cuello uterino. Para el año 2018 se registraron 9.215 nuevos casos (28,3% de casos en mujeres), con una tasa de mortalidad de 16,9 por cada 100.000 habitantes ^{4,5}.

En la práctica clínica se usa ampliamente la clasificación de los subtipos intrínsecos del carcinoma de mama determinados mediante inmunohistoquímica. Los tumores de mama poseedores de receptores de estrógeno (RE) o de progesterona (RP) se clasifican como luminal A o luminal B, con o sin expresión del receptor HER2. La caracterización fenotípica de estos tumores se basa en los criterios del Consenso de Saint Gallen, a partir del análisis de los receptores descritos y la medición del Ki-67, un marcador nuclear de la proliferación celular que se expresa en todas las fases del ciclo celular, excepto en la G0. En el Consenso de Saint Gallen del 2015, la mayoría del panel aceptó un umbral con un rango de 20 a 29% para distinguir entre los subtipos luminal A y B ⁶. El subtipo HER2 enriquecido presenta ausencia de RE y RP, con expresión de HER2.

El carcinoma de mama del subtipo triple negativo (CMTN) es aquel que no expresa RE, RP y HER2, además es el subtipo que afecta frecuentemente a mujeres jóvenes, posee un peor pronóstico y puede producir metástasis a distancia rápidamente, a pesar del tratamiento neoadyuvante ⁷. En el 2011, Lehmann y col. ⁸ propusieron una nueva clasificación para el CMTN, a partir del análisis de la expresión genética de estos tumores, la cual se conforma de 6 subtipos: *basal-like 1* (BL1), *basal-like 2* (BL2), inmunomodulador (IM), mesenquimal (M), mesenquimal *stem-like* (MSL) y receptor de andrógenos luminal (LAR). A partir de esta clasificación, Burstein y col. ⁹, realizaron una revisión en el 2015 y establecieron cuatro subtipos: subtipo 1 que incluye a los LAR, subtipo 2 conformado por los dos grupos mesenquimales, subtipo 3 que engloba a los BL inmunosuprimidos y subtipo 4, constituido por los BL inmunoactivados y algunos tumores inmunomoduladores. Uno de estos, el LAR tendría sensibilidad a antagonistas androgénicos (bicalutamida) ⁸.

Gracias a estudios recientes, se han descubierto factores predictivos que presentan las pacientes con CMTN ¹⁰. Uno de ellos, es RA, la expresión de este se asocia según Gasparini y col. ¹¹, con mayores índices de sobrevida global (SG); sin embargo, los datos relativos a la SG y supervivencia libre de enfermedad (SLE) aún requieren de más estudios prospectivos, ya que diversos estudios señalan no encontrar significancia pronóstica a la expresión positiva de RA ¹². Por su parte, Gerratana y col. ¹³ refieren que los estudios iniciales sugerían un posible papel pronóstico negativo del RA en el CMTN, pero cada vez hay más pruebas que indican que la expresión del biomarcador está asociada a un pronóstico favorable.

Asímismo, Anestis y col. ¹⁴ indican que los CMTN LAR (RA positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico negativo) pertenecen a un grupo de bajo riesgo con mejor pronóstico y menor tasa de proliferación. Este subgrupo podría ser el que más se beneficie de la terapia antiandrogénica. Al respecto, Lamb y col. ¹⁵ observaron que las pacientes poseen una menor SLE en respuesta a tratamientos convencionales. Sin embargo, la expresión positiva de RA en estos tumores podría hacerlos susceptibles a un tratamiento con antiandrogénicos. En resumen, la modulación de los RA puede mejorar la quimio resistencia en el CMTN RA+ mediante un mejor control local de la enfermedad (inhibición de crecimiento tumoral y apoptosis) y del bloqueo de la transformación epitelial-mesenquimal que precede al desarrollo de las metástasis ^{16,17}.

En Venezuela los estudios recientes muestran una frecuencia variable de 25-28,2% del CMTN ^{18,19}. En el país, se desconoce la frecuencia de expresión de los receptores de andrógeno en pacientes con carcinoma de mama de fenotipo triple negativo. Por esta razón, en el presente estudio se conformó una serie de mujeres venezolanas con CMTN, con el objetivo de determinar la expresión inmunohistoquímica del RA, lo que podría contribuir a identificar aquellas pacientes

que puedan beneficiarse de los antagonistas androgénicos en la práctica clínica.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo se realizó en mujeres con diagnóstico de CMTN, a quienes se les realizó estudio inmunohistoquímico (IHQ) para RA en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Metropolitano del Norte (HMN), Valencia, Venezuela entre los años 2017 y 2020. Con la aprobación del Comité de Ética del Instituto de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (IIMBUC) y de la Comisión de Investigación del HMN, se conformó una serie no aleatoria, de tipo intencional con 191 pacientes, quienes no habían recibido tratamiento previo a la extirpación del tumor. Los datos clínico patológicos de la serie [edad, grado histológico (GH) y expresión de Ki-67] se obtuvieron del informe de biopsia y estudio IHQ previos.

Construcción de la matriz de tejidos. Las muestras tisulares previamente habían sido fijadas en formol e incluidas en parafina siguiendo los métodos convencionales. De los bloques de parafina se obtuvieron secciones histológicas de 4 μm de espesor que, posteriormente, se tiñeron con hematoxilina-eosina. Se revisaron las preparaciones histológicas y se seleccionaron cuidadosamente las zonas con tumor, marcando esas mismas áreas en el bloque de parafina, a fin de construir las matrices de tejido según lo descrito en la literatura ¹⁹.

Inmunohistoquímica. De los bloques de parafina de cada matriz se obtuvieron secciones histológicas de 4 μm de espesor. Luego de la desparafinación de los cortes histológicos, se realizó la técnica IHQ con el anticuerpo primario RA (dilución 1/150, clon AR441, casa comercial BioSystems). Posteriormente, un médico especialista en anatomía patológica efectuó la lectura de los casos en un microscopio óptico Zeiss Axiosar plus con cámara Canon incorporada y conectada a un ordenador, determinando la

positividad o negatividad y porcentaje de células teñidas para cada caso. La presencia de coloración nuclear indicó la positividad del biomarcador. Se consideró positiva la expresión, cuando hubo marcaje igual o mayor a 1% en las células neoplásicas.

Análisis estadístico. El análisis de los datos recogidos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 20 (IBM *Statistical Package for Social Sciences*, Inc., Chicago, IL). Se expresaron los resultados como media, número absoluto y porcentaje. La asociación entre las variables clínico-patológicas según la expresión de RA se analizó con la prueba no paramétrica de Chi cuadrado. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La edad media de las mujeres al momento del diagnóstico fue de 54,91 años, con un rango de 61 años (27 a 88). Histológicamente, los tumores en su mayoría (81,2%) eran GH II o III. El índice de proliferación Ki-67 fue igual o mayor a 30% en 75,9% de los tumores. El porcentaje de expresión positiva de RA fue 22% (42 de 191) (Tabla 1).

En la relación entre los grupos etarios y la expresión de RA se evidenció que la mayor parte de los casos positivos correspondió a pacientes con edades entre 51 y 65 años o ≥ 51 años (con punto de corte en 50), sin diferencia estadísticamente significativa (Tablas 2 y 3). Al relacionar la expresión RA con el GH, se apreció un mayor porcentaje de casos positivos en el grado histológico III; sin embargo, esta diferencia no presentó significado estadístico (Tabla 4). El mayor número de casos con RA positivo tenía una expresión de Ki-67 igual o mayor al 30%, con $p < 0,05$ al considerar los otros porcentajes de expresión (Tabla 5). Finalmente, en la asociación entre la expresión de RA y Ki-67 con punto de corte en 40%, se observó un mayor número de casos RA positivos en los tumores con expresión de Ki-67 menor a 40%, sin llegar a representar significancia estadística (Tabla 6).

Tabla 1

Características clínico-patológicas de la serie.

Variable	n (%)
Edad en años media (rango)	54,91 (27-88)
Grupos etarios	≤40 34 (17,8)
	41-50 36 (18,8)
	51-65 76 (39,8)
	≥66 45 (23,6)
	Total 191 (100)
Punto de corte 50 años	≤ 50 74 (38,7)
	≥ 51 117 (61,3)
	Total 191 (100)
Grado histológico	I 36 (18,8)
	II 76 (39,8)
	III 79 (41,4)
	Total 191 (100)
Ki-67 (%)	≤19 13 (6,8)
	20-29 33 (17,3)
	≥30 145 (75,9)
	Total 191 (100)
Ki-67 (%)	<40 101 (52,9)
	≥40 90 (47,1)
	Total 191 (100)
Receptores de andrógeno	Negativo 149 (78)
	Positivo 42 (22)
	Total 191 (100)

Las Fig. 1 muestra ejemplos representativos de los patrones de expresión inmunohistoquímica observados en el biomarcador analizado en este estudio.

DISCUSIÓN

El abordaje clínico de una mujer con CMTN constituye un reto importante para el clínico, debido a que este tipo de tumor se caracteriza por ser una entidad heterogénea de difícil manejo ²⁰. Los actuales trabajos se centran en subclasificar al CMTN y buscar tratamientos más específicos. Uno de estos subtipos es el LAR, que al ser positivo para RA puede ser susceptible al tratamiento antiandrógeno ^{8,9,21}.

Yin y col. ²² evaluaron la subtipificación molecular del cáncer de mama, evidenciando que el RA se expresa tanto en el tejido mamario normal como en CM, pero con niveles significativamente diferentes. En el presente estudio se observó una expresión de RA en 22% (42 de 191 casos) de los tumores. No obstante, Barton y col. ²³ en su revisión refieren un porcentaje de positividad de RA que oscila entre 12 a 55% en CMTN. De forma similar, un estudio realizado por Bhattarai y col. ²⁴, informa que la expresión del biomarcador presentó una gran variación, desde 8,3% en los CMTN nigerianos hasta 55% en la cohorte de Reino Unido.

Tabla 2

Relación entre receptores de andrógeno (RA) y grupos etarios, en pacientes con cáncer de mama triple negativo.

Variable		RA		Total n (%)
		Negativo n (%)	Positivo n (%)	
Grupos etarios	≤40	27 (79,4)	7 (20,6)	34 (17,8)
	41-50	29 (80,6)	7 (19,4)	36 (18,9)
	51-65	57 (75)	19 (25)	76 (39,7)
	≥66	36 (80)	9 (20)	45 (23,5)
	Total	149 (78)	42 (22)	191 (100)

p=NS.

Tabla 3
Relación entre receptores de andrógeno (RA) y edad con punto de corte 50,
en pacientes con cáncer de mama triple negativo.

Variable		RA		Total n (%)
		Negativo n (%)	Positivo n (%)	
Grupo etario (en años)	≤50	59 (79,7)	15 (20,3)	74 (38,7)
	≥51	90 (76,9)	27 (23,1)	117 (61,3)
Total		149 (78)	42 (22)	191 (100)

p=NS.

Tabla 4
Relación entre receptores de andrógeno (RA) y el grado histológico,
en pacientes con cáncer de mama triple negativo.

Variable		RA		Total n (%)
		Negativo n (%)	Positivo n (%)	
Grado histológico	I	28 (77,8)	8 (22,2)	36 (18,8)
	II	64 (84,2)	12 (15,8)	76 (39,8)
	III	57 (72,2)	22 (27,8)	79 (41,4)
Total		149 (78)	42 (22)	191 (100)

p=NS.

Tabla 5
Relación entre receptores de andrógeno (RA) y Ki-67,
en pacientes con cáncer de mama triple negativo.

Variable		RA		Total n (%)
		Negativo n (%)	Positivo n (%)	
Ki-67 (%)	≤19	11 (84,6)	2 (15,4)	13 (6,8)
	20-29	20 (60,6)	13 (39,4)	33 (17,3)
	≥30	118 (81,4)	27 (18,6)	145 (75,9)
Total		149 (78)	42 (22)	191 (100)

p=0,028.

Tabla 6
Asociación entre receptores de andrógeno (RA) y Ki-67 con punto corte en 40%,
en pacientes con cáncer de mama triple negativo.

Variable		RA		Total n (%)
		Negativo n (%)	Positivo n (%)	
Ki-67 (%)	<40	74 (73,3)	27 (26,7)	101 (52,8)
	≥40	75 (83,3)	15 (16,7)	90 (47,2)
Total		149 (78)	42 (22)	191 (100)

p=NS.

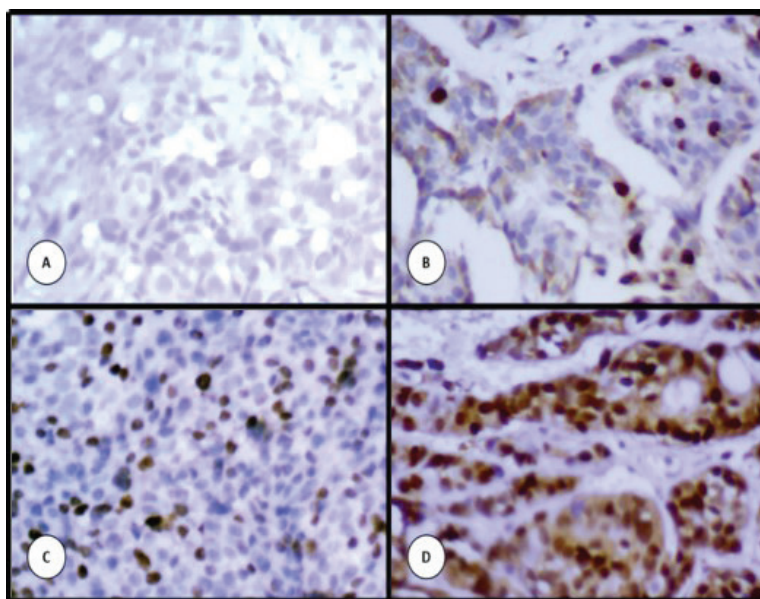


Fig. 1. Expresión de receptores de andrógeno en carcinoma de mama del subtipo triple negativo. A) Ausencia de expresión. B) Expresión baja, en menos del 20% de las células. C) Expresión positiva moderada en el 50% de las células. D) Marcaje positivo en más del 90% de las células neoplásicas.

En un trabajo diseñado en Colombia por Melo y col.²⁵, la expresión de RA se detectó en 41,6% de las biopsias (62 de 149 pacientes), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre las variables clínico-patológicas de la serie en estudio y el receptor de andrógeno. En otra investigación realizada por McGhan y col.²⁶, el RA fue positivo en 23% (22 de los 94 casos) de CMTN, similar a lo obtenido en nuestro trabajo.

En relación a la edad, la mayoría de las pacientes tenían más de 51 años (61,3%), sin diferencia estadísticamente significativa con la positividad o negatividad de RA. Otros autores han descrito que la expresión del receptor se relacionó con una mayor edad (igual o mayores de 50 años)²⁶⁻²⁸, lo que parece reflejar una tendencia de edad mayor a 50 años en CMTN RA+²⁵. Por el contrario, otro trabajo refiere que las mujeres que tienen una expresión de RA superior al 50%, son más jóvenes. Respecto al grado histológico, Astvatsaturyan y col.²⁷ obtuvieron que 89% de los CMTN RA+ presentaron un GH III, similar a lo encontrado en este trabajo.

Sin embargo, otras investigaciones reportan una asociación significativa entre la positividad de RA y un menor GH del tumor²⁸⁻³⁰.

En la actualidad, el Ki-67 constituye uno de los antígenos más estudiados en IHQ. Es una proteína que se expresa en el núcleo de las células durante diferentes fases del ciclo celular, excepto en el estado quiescente G0. Se ha propuesto como medida de la proliferación celular en muestras de CM³¹. En general, los niveles elevados de expresión de Ki-67 se correlacionan fuertemente con una mayor multiplicación tumoral y mal pronóstico en CMTN³². No obstante, el índice de proliferación es uno de los biomarcadores con menor expresión en el subtipo LAR del CMTN³³⁻³⁵. En nuestra serie, la mayoría de los carcinomas RA positivos mostraron un índice de proliferación menor al 40%, similar a lo referido en otras investigaciones³⁶⁻³⁹. De igual forma, Dieci y col.⁴⁰, observaron en su investigación que la expresión de RA se asoció significativamente con menor Ki-67 ($p < 0,001$), lo que puede deberse al efecto antiproliferativo de la estimulación de RA³⁷.

En conclusión, la positividad de RA encontrada en este estudio representa una frecuencia intermedia en relación a otras investigaciones. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la edad de las pacientes y GH de los tumores, aunque el índice proliferativo Ki-67 fue menor para los tumores RA+, comparado con los CMTN en general.

Financiamiento

Este trabajo no recibió aporte financiero de entes públicos ni privados.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Número ORCID de autores

- Allen Hung (AH):
0009-0004-3326-4472
- Jessika Gutiérrez (JGut):
0009-0006-9805-7946
- Janelle Gasia (JG):
0009-0005-0309-7068
- Yusmary Gil (YG):
0009-0009-7031-5159
- José Guanipa (JGua):
0009-0005-4328-4925
- Julio Castro (JC):
0009-0003-1762-7926
- Aldo Reigosa (AR):
0000-0001-6092-6997
- Ángel Fernández (AF):
0000-0001-6564-0429

Participación de autores

AH, JGut, JG, YG, JGua y JC realizaron una contribución sustancial a la concepción y diseño del estudio, obtención de datos e

interpretación de los resultados. AR y AF efectuaron una revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final a ser publicada. Todos los autores escribieron, leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Contribución de autoría

Todos los autores asumen la responsabilidad por la integridad y exactitud de los contenidos.

REFERENCIAS

1. **Sociedad Española de Oncología Médica, 2020.** Cáncer de mama [citado, 2021 noviembre 5]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama>.
2. **Martínez A, Lozano A, Rodríguez A, Galindo O, Alvarado S.** Breast cancer and mastectomy's psychological impact. *Gac Mex Oncol* 2014; 13:53-58.
3. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F.** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
4. **Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F.** Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
5. **Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F.** Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144:1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.
6. **Fernández-Tortolero Á, Reigosa-Yániz A.** Subtypes of luminal breast carcinoma according to the Saint Gallen Consensus in a group of Venezuelan patients. *Bio-medica*. 2021; 41:531-540. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5496>.

7. **Bergin ART, Loi S.** Triple-negative breast cancer: recent treatment advances. *F1000Res* 2019; 8:F1000. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18888.1>.
8. **Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietenpol JA.** Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121:2750-2767. <https://doi.org/10.1172/JCI45014>.
9. **Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SA, Savage MI, Osborne CK, Hilsenbeck SG, Chang JC, Mills GB, Lau CC, Brown PH.** Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21:1688-698. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0432>.
10. **Camargo A, Tamburelli M, Frahm I, Barreto M, Bianchi F, Dávalos J, Castaño R.** ¿Es posible identificar factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama triple negativo? *Rev Arg Mastol* 2018; 36:27-41.
11. **Gasparini P, Fassan M, Cascione L, Guler G, Balci S, Irkkan C, Paisie C, Lovat F, Morrison C, Zhang J, Scarpa A, Croce CM, Shapiro CL, Huebner K.** Androgen receptor status is a prognostic marker in non-basal triple negative breast cancers and determines novel therapeutic options. *PLoS One* 2014; 9: e88525. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088525>.
12. **Xu M, Yuan Y, Yan P, Jiang J, Ma P, Niu X, Ma S, Cai H, Yang K.** Prognostic significance of androgen receptor expression in triple negative breast cancer: A Systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2020; 20:385-396. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.01.002>.
13. **Gerratana L, Basile D, Buono G, De Placido S, Giuliano M, Minichillo S, Coinu A, Martorana F, De Santo I, Del Mastro L, De Laurentiis M, Puglisi F, Arpino G.** Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype. *Cancer Treat Rev* 2018; 68:102-110. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.005>.
14. **Anestis A, Zoi I, Papavassiliou AG, Karamouzis MV.** Androgen receptor in breast cancer-clinical and preclinical research insights. *Molecules*. 2020; 25:358. <https://doi.org/10.3390/molecules25020358>.
15. **Lamb CA, Vanzulli SI, Lanari C.** Hormone receptors in breast cancer: more than estrogen receptors. *Medicina (B Aires)* 2019; 79:540-545.
16. **Zaharia M, Gomez H.** Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2013; 30:649-656.
17. **Lee A, Djamgoz M.** Triple negative breast cancer: Emerging therapeutic modalities and novel combination therapies. *Cancer Treat Rev* 2018; 62:110-122. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.003>.
18. **Reigosa A, Caleiras E, Castro J, Saldivia F, Romero R, Domínguez Y, Castillo L, Fernández A.** Subtipos moleculares del carcinoma de mama en región central de Venezuela. *Rev Venez de Oncol* 2021; 33:176-186.
19. **Reigosa A, Hardisson D, Sanz F, Caleiras E, Saldivia F, Fernández A.** Subclasificación de los tipos moleculares de cáncer de mama de acuerdo a la expresión de marcadores inmunohistoquímicos y evolución. *Invest Clin* 2016; 57:188-218.
20. **Yang R, Li Y, Wang H, Qin T, Yin X, Ma X.** Therapeutic progress and challenges for triple negative breast cancer: targeted therapy and immunotherapy. *Mol Biomed* 2022; 3:8. <https://doi.org/10.1186/s43556-022-00071-6>.
21. **Sharma P.** Biology and management of patients with triple-negative breast cancer. *Oncologist* 2016; 21:1050-62. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0067>.
22. **Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC.** Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res* 2020; 22:61. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01296-5>.
23. **Barton VN, D'Amato NC, Gordon MA, Christenson JL, Elias A, Richer JK.** Androgen receptor biology in triple negative breast cancer: a case for classification as AR+ or quadruple negative disease. *Horm*

- Cancer 2015; 6:206-213. <https://doi.org/10.1007/s12672-015-0232-3>.
24. Bhattarai S, Klimov S, Mittal K, Krishnamurti U, Li X, Oprea-Ilies G, Wetherilt C, Riaz A, Aleskandarany M, Green A, Ellis I, Cantuaria G, Gupta M, Manne U, Agboola J, Baskovich B, Janssen EAM, Callagy G, Walsh EM, Mehta A, Dogra A, Shet T, Gajaria P, Traina T, Nggada H, Omonisi A, Ahmed S, Rakha E, Rida P, Aneja R. Prognostic role of androgen receptor in triple negative breast cancer: a multi-institutional study. *Cancers* 2019; 11:995. <https://doi.org/10.3390/cancers11070995>.
 25. Melo M, Serrano S, Abaunza M. Androgen receptor expression and prognosis in Hispanic/Latino women with triple negative breast cancer. *Rev Esp Patol* 2022; 55:96-104.
 26. McGhan L, McCullough A, Protheroe C, Dueck A, Lee J, Nunez R, Castle E, Gray R, Wasif N, Goetz M, Hawse J, Henry T, Barrett M, Cunliffe H, Pockaj B. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: a unique breast cancer subtype. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:361-367. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3260-7>.
 27. Astvatsaturyan K, Yue Y, Walts AE, Bose S. Androgen receptor positive triple negative breast cancer: Clinicopathologic, prognostic, and predictive features. *PLoS One* 2018; 13:e0197827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197827>.
 28. Choi JE, Kang SH, Lee SJ, Bae YK. Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:82-89. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3984-z>.
 29. Jam S, Abdollahi A, Zand S, Khazaeipour Z, Omranipour R, Najafi M. Androgen receptor expression in triple-negative breast cancer. *Arch Breast Cancer* 2019; 6:92-95.
 30. Sunar V, T Dogan H, Sarici F, Ates O, Akin S, Baspinar B, Aksoy S, Altundag K. Association between androgen receptor status and prognosis in triple negative breast cancer. *J BUON*. 2018; 23:1325-1330.
 31. Andre F, Arnedos M, Goubar A, Ghouadni A, Delaloge S. Ki67--no evidence for its use in node-positive breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12:296-301. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.46>.
 32. Zhu X, Chen L, Huang B, Wang Y, Ji L, Wu J, Di G, Liu G, Yu K, Shao Z, Wang Z. The prognostic and predictive potential of Ki-67 in triple-negative breast cancer. *Sci Rep* 2020; 10:225. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57094-3>.
 33. Zhao S, Ma D, Xiao Y, Li XM, Ma JL, Zhang H, Xu XL, Lv H, Jiang WH, Yang WT, Jiang YZ, Zhang QY, Shao ZM. Molecular subtyping of triple-negative breast cancers by immunohistochemistry: Molecular basis and clinical relevance. *Oncologist* 2020;25: e1481-e1491. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0982>.
 34. Kim S, Moon BI, Lim W, Park S, Cho MS, Sung SH. Feasibility of classification of triple negative breast cancer by immunohistochemical surrogate markers. *Clin Breast Cancer* 2018; 18:e1123-e1132. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.03.012>.
 35. Santonja A, Sánchez-Muñoz A, Lluch A, Chica-Parrado MR, Albanell J, Chacón JJ, Antolín S, Jerez JM, de la Haba J, de Luque V, Fernández-De Sousa CE, Vicioso L, Plata Y, Ramírez-Tortosa CL, Álvarez M, Llacer C, Zarcos-Pedrinaci I, Carrasco E, Caballero R, Martín M, Alba E. Triple negative breast cancer subtypes and pathologic complete response rate to neoadjuvant chemotherapy. *Oncotarget* 2018; 9:26406-26416. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25413>.
 36. McNamara KM, Yoda T, Miki Y, Nakamura Y, Suzuki T, Nemoto N, Miyashita M, Nishimura R, Arima N, Tamaki K, Ishida T, Ohuchi N, Sasano H. Androgen receptor and enzymes in lymph node metastasis and cancer reoccurrence in triple-negative breast cancer. *Int J Biol Markers* 2015; 30: e184-89. <https://doi.org/10.5301/ijbm.5000132>.
 37. Abd-Elazeem MA, Abd-Elazeem MA. Claudin 4 expression in triple-negative breast cancer: Correlation with androgen receptors and Ki-67 expression. *Ann Diagn Pathol* 2015; 19:37-42. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2014.10.003>.

38. Hu XQ, Chen WL, Ma HG, Jiang K. Androgen receptor expression identifies patient with favorable outcome in operable triple negative breast cancer. *Oncotarget* 2017; 8:56364-56374. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16913>.
39. Mohammed AA, Elsayed FM, Algazar M, Rashed HE, Anter AH. Neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: correlation between androgen receptor expression and pathological response. *Asian Pac J Cancer Pre.* 2020; 21:563-568. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.2.563>.
40. Dieci MV, Tsvetkova V, Griguolo G, Miglietta F, Mantiero M, Tasca G, Cumerlato E, Giorgi CA, Giarratano T, Faggioni G, Falci C, Vernaci G, Menichetti A, Mioranza E, Di Liso E, Frezzini S, Saibene T, Orvieto E, Guarneri V. Androgen receptor expression and association with distant disease-free survival in triple negative breast cancer: Analysis of 263 patients treated with standard therapy for stage I-III disease. *Front Oncol* 2019; 9:452. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00452>.