

Overekspresi *Androgen Receptor* (AR) sebagai Faktor Prediktif Respon Klinis Kemoterapi Neoadjuvan Negatif pada *Triple Negative Breast Cancer*

Nicolas Xavier Ongko¹, Herman Saputra¹, I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi¹, Ni Putu Sriwidyani¹, Ni Wayan Winarti¹, I Made Muliarta²

¹ Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia.

² Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia.

ABSTRAK

Triple Negative Breast Cancer (TNBC) merupakan subtype karsinoma payudara yang agresif yang bersifat paradoks. Sebagian TNBC memiliki respon klinis kemoterapi baik namun TNBC dengan sisa jaringan tumor paska kemoterapi neoadjuvan memiliki prognosis lebih buruk. Signal androgen dimana ekspresi AR melalui jalur genomik maupun jalur pengikatan dengan promotor *G-Protein-Coupled Estrogen Receptor* (GPER) menyebabkan terjadinya proliferasi dan pertumbuhan sel. Teraktivasinya jalur ini tercermin dari tingginya ekspresi AR secara imunohistokimia. Tujuan penelitian ini adalah membuktikan bahwa overekspresi AR merupakan faktor prediktif respon klinis kemoterapi neoadjuvan negatif pada TNBC. Penelitian ini dilakukan secara retrospektif dengan rancangan penelitian kasus-kontrol tidak berpasangan. Sampel penelitian adalah pasien TNBC, 23 pasien dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan positif sebagai kontrol dan 23 pasien dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan negatif sebagai kasus. Data diperoleh dari hasil biopsi yang diperiksa secara histopatologi dan imunohistokimia ER, PR, HER2 di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah dan rumah sakit lainnya di Denpasar, dari Januari 2015 sampai Desember 2020. Kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia AR. Hasil penelitian dianalisis dengan *Chi square*, kemudian didapatkan *Odds Ratio* (OR) dengan kemaknaan pada $p < 0,05$. Pada penelitian ditemukan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi AR dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan (OR = 4,4, IK 95% = 1,26-15,41, $p = 0,017$). Dari penelitian ini didapatkan pasien TNBC dengan overekspresi AR memiliki kemungkinan menunjukkan respon klinis kemoterapi neoadjuvan negatif 4,4 kali lebih tinggi dibandingkan pasien TNBC yang tidak menunjukkan overekspresi AR. Pemeriksaan ekspresi AR penting dilakukan untuk menentukan faktor prediktif terhadap respon klinis kemoterapi neoadjuvan dan faktor prognostik serta dapat dipertimbangkan penggunaan AR *inhibitor* sebagai terapi target pada TNBC.

Kata kunci: *triple negative breast cancer*, respon klinis kemoterapi neoadjuvan, *Androgen Receptor*, faktor prediktif.

ABSTRACT

Triple negative breast cancer (TNBC) is an aggressive and paradoxical breast carcinoma subtype. Some of TNBC have a good chemotherapy response but TNBC with remaining tumor mass after neoadjuvant chemotherapy has a poorer prognosis than other subtypes. Some of TNBC show the androgen signal where the AR expression through the oncogenic pathway and binding pathway with the G-Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPER) promoter stimulates cell growth and proliferation. This activation is reflected by AR overexpression immunohistochemically. The purpose of this study was to prove that AR overexpression is a predictive factor of negative neoadjuvant chemotherapy clinical response in TNBC. This is a unmatched case control study

design. The sample was TNBC patients, 23 patients with positive neoadjuvant chemotherapy clinical response as control group and 23 patients with negative neoadjuvant chemotherapy clinical response as case group. Data was obtained from biopsy specimen which was examined histopathologically and ER, PR and HER2 immunohistochemistry at Anatomical Pathology Department of Udayana University/ Sanglah Hospital and other hospitals in Denpasar, from January 2015 to December 2020. Then AR immunohistochemistry was performed. The results were analyzed by Chi Square, then obtained Odds Ratio (OR) with significance at $p < 0.05$. The results showed that there was an association between AR overexpression with neoadjuvant chemotherapy clinical response (OR = 4.4, CI 95% = 1.26-15.41, $p = 0.017$). From this study, TNBC patients with AR overexpression had a risk of 4,4 times higher showing a negative neoadjuvant chemotherapy clinical response than TNBC patients with a negative AR expression. Examination of AR expression is important to determine predictive factors for neoadjuvant chemotherapy clinical response and consideration of AR inhibitor as target therapy in TNBC.

Keywords: Triple negative breast cancer, Androgen Receptor, neoadjuvant chemotherapy clinical response, predictive factor.

PENDAHULUAN

Karsinoma payudara menduduki urutan kedua tersering di dunia dan merupakan karsinoma yang paling sering terjadi pada wanita di seluruh dunia. Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, karsinoma payudara menempati urutan pertama dengan frekuensi sekitar 18% dengan angka kejadiannya 12/100.000 wanita. Berdasarkan data badan registrasi kanker Ikatan Dokter Ahli Patologi Indonesia (IAPI) tahun 2012 angka kejadian karsinoma payudara di Bali menempati peringkat pertama sebesar 23,33% dari keseluruhan karsinoma primer pada perempuan.¹

TNBC ditemukan pada kisaran 15-20% dari kasus karsinoma payudara invasif.² Karakteristik utama dari TNBC adalah frekuensi yang relatif sering pada wanita yang berusia lebih muda bersifat agresif dengan derajat histologi yang lebih tinggi.^{2,3} TNBC biasanya memiliki kelangsungan hidup yang lebih rendah dibanding subtype yang non-TNBC tetapi memiliki respon kemoterapi yang lebih baik, dikenal sebagai paradoks TNBC. Paradoks ini menyiratkan bahwa TNBC adalah penyakit yang heterogen.⁴

Meskipun banyak penelitian klinis yang menyatakan bahwa TNBC akan memberikan respon positif pada kemoterapi neoadjuvan dengan laju *pathological complete response* (pCR) yang lebih tinggi daripada varian karsinoma payudara lainnya, tetapi lebih dari 50% pasien dengan TNBC ternyata tidak mencapai pCR dan berakhir dengan prognosis yang buruk.⁵

Respon terapi yang bervariasi merupakan tantangan pada terapi target pada kasus TNBC yang menunjukkan heterogenitas pada subtype karsinoma payudara ini dan menyebabkan munculnya peran signal androgen pada kasus TNBC.^{6,7,8} Ekspresi protein AR dapat dideteksi pada inti sel karsinoma payudara melalui teknik imunohistokimia. Ekspresi AR secara umum berhubungan dengan laju pCR yang rendah dan

kelangsungan hidup yang lebih baik.^{9,10,11} Ekspresi AR menyebabkan transkripsi berlebihan dari gen yang meregulasi androgen sehingga terjadi proliferasi dan menyebabkan perkembangan dan tumorigenesis.^{7,12}

Dengan melakukan inhibisi terhadap aktivitas AR maka faktor transkripsi lainnya akan terganggu yang berakibat menurunnya proliferasi, perkembangan dan tumorigenesis. Hal ini selanjutnya diharapkan untuk dikembangkan sebagai terapi target pada TNBC.⁷

Berdasarkan data-data tersebut di atas, perlu dilakukan penelitian untuk menilai peran AR sebagai faktor prediktif TNBC dihubungkan dengan respon klinis kemoterapi sehingga pada akhirnya dapat dikembangkan sebagai terapi target pada pasien TNBC.

BAHAN DAN METODE

Sampel

Penelitian ini dilakukan secara retrospektif dengan rancangan penelitian kasus-kontrol tidak berpasangan. Sampel penelitian adalah pasien TNBC, 23 pasien dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan positif sebagai kontrol dan 23 pasien dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan negatif sebagai kasus. Data diperoleh dari hasil biopsi yang diperiksa secara histopatologi dan imunohistokimia ER, PR, HER2 di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah dan rumah sakit lainnya di Denpasar, dari Januari 2015 sampai Desember 2020. Kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia AR. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah Denpasar dengan nomor referensi surat 644/UN14.2.2.VII.14/LT/2021.

Kriteria inklusi adalah sediaan blok parafin dari bahan biopsi dengan diagnosis histopatologi

karsinoma payudara invasif yang mengandung cukup jaringan tumor dan memenuhi kriteria subtype TNBC berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia, dan sediaan blok parafin dari penderita karsinoma payudara invasif dengan data klinis efek kemoterapi yang lengkap. Kriteria eksklusi adalah blok parafin yang rusak atau berjamur, blok parafin dari pasien dengan diagnosis karsinoma payudara invasif rekuren, dan hasil pemeriksaan imunohistokimia HER2 +2 (*equivocal*).

Analisis statistik

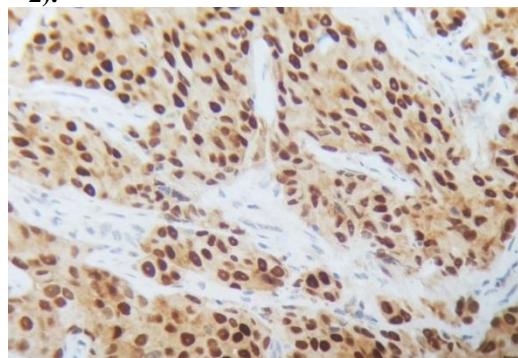
Hasil penelitian dianalisis dengan *Chi square*, kemudian didapatkan *Odds Ratio* (OR) dengan signifikansi pada $p < 0,05$. Data kemudian diolah menggunakan Program SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 25.0 for Windows.

HASIL

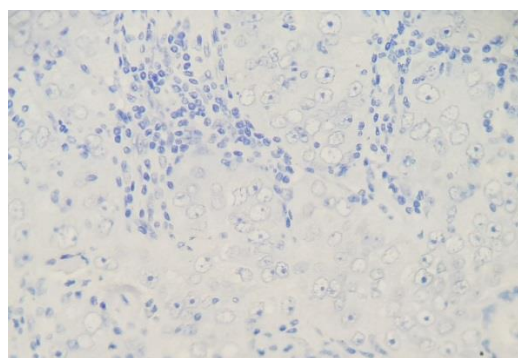
Selama periode penelitian diperoleh 46 sampel yang memenuhi kriteria penelitian, terdiri dari 23 sampel kasus dan 23 sampel kontrol. Rerata usia kelompok kasus adalah $49,35 \pm 9,4$ tahun, dengan rentang usia 34 sampai 75 tahun. Rerata usia kelompok kontrol adalah $48,26 \pm 7,6$ tahun, dengan rentang usia 40 sampai 69 tahun. Berdasarkan karakteristik diagnosis histopatologi, didapatkan seluruh sampel penelitian dengan diagnosis histopatologi *invasive carcinoma of no special type* (NST). Berdasarkan karakteristik *grading*, tidak didapatkan sampel penelitian dengan *grade* 1, *grade* 2 sebanyak 15 (32,6%), *grade* 3 sebanyak 31 (67,4%). Karakteristik sampel penelitian disajikan pada **Tabel 1**.

Untuk mengetahui hubungan antara ekspresi AR dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvant digunakan uji *Chi-Square*, selanjutnya dilakukan perhitungan terhadap *Odds Ratio* dan disajikan pada **Tabel 2**.

Tabel 2 menunjukkan nilai $p = 0,017$ dan IK 95% 1,26 – 15,41 sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara ekspresi AR dan respon klinis kemoterapi neoadjuvan pada TNBC. Selanjutnya didapatkan OR sebesar 4,4 yang artinya pasien TNBC dengan overekspresi AR memiliki risiko 4,4 kali lebih tinggi menunjukkan respon klinis kemoterapi neoadjuvan negatif dibandingkan pasien TNBC dengan non overekspresi AR. *Androgen receptor* (AR) terekspresi pada inti sel tumor $\geq 1\%$ dengan intensitas apapun (**Gambar 1 – 2**).



Gambar 1. Pulasan imunohistokimia dengan overekspresi AR



Gambar 2. Pulasan imunohistokimia dengan ekspresi AR negatif

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Variabel		Respon klinis kemoterapi neoadjuvant		Total	p
		Negatif (Kasus) n = 23	Positif (Kontrol) n = 23		
Usia	Dekade 3	3 (13%)	0 (0%)	3 (6,5%)	0,255
	Dekade 4	10 (43,5%)	16 (69,5%)	26 (56,5%)	
	Dekade 5	7 (30,4%)	5 (21,8%)	12 (26,1%)	
	Dekade 6	2 (8,7%)	2 (8,7%)	4 (8,7%)	
	Dekade 7	1 (4,4%)	0 (0%)	1 (2,2%)	
Tipe histologi	NST	23 (100%)	23 (100%)		-
Grade	1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,753
	2	7 (30,4%)	8 (34,8%)	15 (32,6%)	

	3	16 (69,6%)	15 (65,2%)	31 (67,4%)	
Ekspresi AR	Positif	14 (60,9%)	6 (26,1%)	20 (43,5%)	0,017
	Negatif	9 (39,1%)	17 (73,9%)	26 (56,5%)	

Tabel 2. Hubungan antara ekspresi AR dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan

		Respon klinis Kemoterapi		OR	IK 95%	p
		Negatif (Kasus)	Positif (Kontrol)			
Ekspresi AR	Positif	14 (70%)	6 (30%)	4,4	1,26 - 15,41	0,017
	Negatif	9 (34,6%)	17 (65,4%)			

PEMBAHASAN

Triple Negative Breast Cancer lebih sering terjadi pada wanita dengan usia lebih muda dibanding tipe Luminal maupun *HER2 enriched*.^{4, 13,14} Pada beberapa penelitian yang dilakukan di Bali (Indonesia), didapatkan usia rerata wanita yang terdiagnosis TNBC adalah pada dekade keempat.^{15,16,17} Sesuai dengan penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, pada penelitian ini didapatkan usia rerata sampel adalah 49,35±9,4 tahun pada kelompok kasus dan 48,26±7,6 tahun pada kelompok kontrol. Angka kejadian TNBC pada golongan usia yang lebih muda tersebut berhubungan dengan adanya penyebab herediter yang melibatkan gen-gen terutama yang berperan dalam perbaikan kerusakan DNA seperti mutasi *BRCA1* yang lebih sering terjadi pada pasien dengan TNBC.^{18,19} Sebagian besar TNBC adalah *invasive carcinoma of no special type* dan 60-90% TNBC merupakan *grade 3*.^{13,20,21} Pada penelitian ini didapatkan seluruh sampel didiagnosis secara histopatologi sebagai *invasive carcinoma of no special type* dengan *grade 3* sebesar 67,4% dan *grade 2* sebesar 32,6%.

Pada penelitian ini 14 (70%) sampel pada kelompok dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan negatif (kelompok kasus) dan 6 (30%) sampel pada kelompok dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan positif (kelompok kontrol) menunjukkan overekspresi AR. Sedangkan ekspresi AR negatif ditemukan pada 9 (34,6%) sampel pada kelompok dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan negatif (kelompok kasus) dan 17 (65,4%) sampel pada kelompok dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan positif (kelompok kontrol). Hal ini menunjukkan bahwa overekspresi AR lebih banyak ditemukan pada kelompok kasus yaitu kelompok dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan negatif.

AR dapat terekspresi pada epitel payudara normal terutama pada sel dengan gambaran metaplasia apokrin dan pada sel epitel payudara yang mengekspresi ER dan PR.^{8,22} Androgen bekerja secara direk dan indirek untuk berikatan

dengan AR dan berinteraksi dengan *androgen response elements* (AREs) untuk merangsang pertumbuhan sel tumor dan menunjukkan aktivitas tumorigenic.⁷ Pada TNBC, dihidrotestosteron akan menstimulasi pertumbuhan sel dengan mengaktifasi jalur pensinyalan Wnt onkogenik, meregulasi kadar Wnt7b yang akan mengaktifasi jalur Wnt dan menstimulasi translokasi inti β -catenin yang berinteraksi dengan AR. Interaksi antara AR dan β -catenin yang meregulasi *c-myc* dan *downregulation* GPER akibat pengikatan AR yang teraktivasi melalui dihidrotestosteron dengan promoter GPER menyebabkan proliferasi sel. AR juga dengan cepat merekrut efektor pensinyalan (seperti Src dan PI3-K) berhubungan dengan adhesi dan sitoskeleton yang dapat menyebabkan perubahan pada motilitas dan penyebaran sel.²³ Overekspresi AR akan menyebabkan laju pCR yang rendah dan memberikan respon kemoterapi yang kurang baik oleh karena bersifat kemoresisten sehingga sel kanker dapat bertahan hidup paska kemoterapi.^{11,24} Akan tetapi pasien dengan overekspresi AR memiliki prognosis yang baik meskipun tidak mencapai pCR. Beberapa penelitian menunjukkan prognosis yang baik pada pasien dengan overekspresi AR memiliki Ki67 dan mitosis yang rendah dan dengan *grade* dan stadium klinis yang rendah.⁹

Hasil analisis statistik ini menunjukkan perbedaan yang bermakna dimana ekspresi pada kasus lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol ($p = 0,017$) dengan OR = 4,4 dan IK 95% 1,26-15,41. Perbedaan ini membuktikan bahwa overekspresi AR merupakan faktor prediktif terjadinya respon klinis kemoterapi neoadjuvan negatif sebesar 4,4 kali. Mohammed, *et al* membandingkan korelasi antara ekspresi AR dan respon patologi kemoterapi neoadjuvan pada pasien TNBC.¹¹ Salah satu hasil penelitian tersebut adalah pasien yang telah mendapat kemoterapi neoadjuvan 6-8 siklus dengan overekspresi AR memberikan laju pCR yang lebih rendah. Beberapa penelitian lain juga memberikan hasil penelitian yang serupa.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Loibl, *et al*²⁴ mendapatkan bahwa overekspresi AR memberikan laju pCR yang lebih rendah dibandingkan dengan ekspresi AR yang negatif dan dalam analisis multivariat disimpulkan bahwa AR merupakan faktor prediktif untuk respon kemoterapi.²⁴ Kebanyakan pasien dengan overekspresi AR mempunyai *disease free survival* (DFS) dan *overall survival* (OS) yang lebih baik dan signifikan dibandingkan dengan ekspresi AR negatif. Witzel, *et al*²⁵ juga memberikan hasil penelitian yang serupa yaitu pasien dengan overekspresi AR akan memberikan laju pCR yang rendah dan mempunyai DFS dan OS yang lebih baik.²⁵ Sehingga disimpulkan bahwa overekspresi AR memberikan laju pCR lebih rendah tetapi memiliki prognosis yang lebih baik dan pasien-pasien dengan overekspresi AR dapat memiliki kelangsungan hidup yang lebih baik meskipun tidak mencapai pCR. Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Anand, *et al*²⁶ yang mendapatkan bahwa overekspresi AR berhubungan dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan positif tetapi tidak bermakna secara statistik.²⁶

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan metode penelitian prospektif maupun penelitian *multicentre* untuk mendukung konsistensi hasil penelitian.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disimpulkan bahwa overekspresi AR sebagai faktor prediktif respon klinis kemoterapi neoadjuvan negatif pada TNBC. Pasien TNBC dengan overekspresi AR memiliki risiko 4,4 kali lebih tinggi menunjukkan respon klinis kemoterapi neoadjuvan negatif dibandingkan dengan pasien TNBC dengan ekspresi AR negatif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Direktorat Jendral Pelayanan Medik. Kanker di Indonesia Tahun 2011. Data Histopatologik. Jakarta. 2011: Departemen Kesehatan R.I.
2. Ahn, S.G., Kim, S.J., Kim, C., Jeong, J. Molecular Classification of Triple-Negative Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2016;19(3):223-30.
3. Ding, Y.C., Steele, L., Warden, C., Wilczynski, S., Mortimer, J., Yuan, Y., et al. Molecular subtypes of triple-negative breast cancer in women of different race and ethnicity. *Oncotarget*. 2019;10(2):198-208.
4. Bianchini, G., Balko, J. M., Mayer, I. A., Sanders, M. E. And Gianni, L. Triple-Negative Breast Cancer: Challenges And Opportunities Of A Heterogeneous Disease. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(11):674-690.
5. Elnemr, G.M., El-Rashidy, A.H., Osman, A.H., Issa, L.F., Abbas, O.A., Al-Zahrani, A.S., et al. Response of Triple Negative Breast Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy: Correlation Between Ki-67 Expression and Pathological Response. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(2):807-13.
6. Lehmann, B. D., Pietsenpol, J. A., Tan, A. R. Triple-Negative Breast Cancer: Molecular Subtypes And New Targets For Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015;E3:1-9.
7. Mina, A., Yoder, R., Sharma, P. Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer: current perspective. *Onco Targets and Therapy*. 2017;10:4675-85.
8. Rampurwala, M., Wisinski, K.B., O'Regan, R. Role of the Androgen Receptor in Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2016;14(3):185-93.
9. Gerratana, L., Basile, D., Buono, G., Placido, S.D., Giuliano, M., Minichillo, S., et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype. *Cancer Treatment Reviews*. 2018;68:102-10.
10. McGhan, L.J., McCullough, A.E., Protheroe, C.A., Dueck, A.C., Lee, J.J., Nateras, R.N., et al. Androgen Receptor-Positive Triple Negative Breast Cancer: A Unique Breast Cancer Subtype. *Ann Surg Oncol*. 2013:1-7.
11. Mohammed, A.A., Elsayed, F.M., Algazar, M., Rashed, H.E., Anter, A.H. Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer: Correlation between Androgen Receptor Expression

- and Pathological Response. *Asian Pac J cancer Prev.* 2020;21(2):563-68.
12. Chan, J.J., Tan, T.J.Y., Dent, R.A. Novel therapeutic avenues in triple-negative breast cancer: PI3K/AKT inhibition, androgen receptor blockade, and beyond. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11:1-11.
 13. Balani S, Katiyar S. Understanding Triple Negative Breast Cancer. WebmedCentral CANCER 2015;6(6):WMC004895.
 14. Andreopoulou, E., Kelly, C.M., Mcdaid, H.M. 2017. Therapeutic Advances and New Directions for Triple Negative Breast Cancer. *Breast Care* 12 (1): 20-27.
 15. Rahayu, L.D. Hubungan Positif Ekspresi Survivin dengan Subtipe Molekular Berdasarkan Imunohistokimia pada Karsinoma Payudara Invasif Tipe Tidak Spesifik . *Majalah Patologi.* 2017;26(3):49-55.
 16. Indriani, V., Saputra, H., Maker, L.P.I. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 Overexpression as A Predictive Factor for Poor Chemotherapy Outcome in Triple Negative Breast Cancer. *International Journal of Science and Research.* 2017; 6(11): 1881-1885.
 17. Djawaria, F.P.A. Loss of PTEN Expression as a Predictive Factor for Poor Clinical Response of Neoadjuvant Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer. *International Journal of Science and Research.* 2018; 5(7): 1693-97.
 18. Lester SC. The Breast. Dalam Kumar V, Abbas AK, Aster JC, ed. *Robbin and Cotran's Pathology Basic of Diseases Ninth Edition.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015; p1043-1071.
 19. Aleskandarany, M.A., Vandenberghe, M.E., Marchio, C., Ellis, I.O., Sapino, A., Rakha, E.A. Tumour Heterogeneity of Breast Cancer: From Morphology to Personalised Medicine. *Pathobiology.* 2018;85:23-34.
 20. Chiorean, R., Braicu C., Berindan-Neagoe I. Another review on triple negative breast cancer. Are we on the right way towards the exit from the labyrinth? *The Breast.* 2013; 22 :1026-1033.
 21. Schmadeka, R., Harmon Bryan E., Singh, M. Triple-Negative Breast Carcinoma Current and Emerging Concepts. *Am J Clin Pathol* 2014;141:462-477.
 22. Bleach, R., Mcllroy, M. The Divergent Function of Androgen Receptor in Breast Cancer; Analysis of Steroid Mediators and Tumor Intracrinology. *Frontiers in Endocrinology.* 2018;9:1-19.
 23. Giovannelli, P., Donato, M.D., Galasso, G., Zazzo, E.D., Bilancio, A., Migliaccio, A. The Androgen Receptor in Breast Cancer. *Frontiers in Endocrinology.* 2018;9:1-8.
 24. Loibl, S., Muller, B.M., Minckwitz, G.V., Schwabe, M., Roller, M., Esfahani, S.D., et al. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 130(1):477-487.
 25. Witzel, I., Lobil, S., Wirtz, R., Fasching P.A., Denkert, C., Weber, K., et al. Androgen receptor expression and response to chemotherapy in breast cancer patients treated in the neoadjuvant TECHNO and PREPARE trial. *British Journal of Cancer.* 2019:1-6.
 26. Anand, A., Singh, K.R., Kumar, S., Husain, N., Kushwaha, J.K., Sonkar, A. Androgen Receptor Expression in an Indian Breast Cancer Cohort with Relation to Molecular Subtypes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy – a Prospective Clinical Study. *Breast Care.* 2017;12:160-164.