



## ORIGINAL

# Cáncer de mama triple negativo, receptor de andrógeno y otros marcadores. Estrategias terapéuticas



Marta Eguía-Larrea<sup>a,b,\*</sup>, Carmen Parra-Pérez<sup>b,c</sup>, Teresa Cabero-Morán<sup>d</sup>, Raquel Jiménez Rosellón<sup>a</sup> y Luis Muñoz-Bellvís<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>d</sup> Departamento de Estadística, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

Recibido el 9 de marzo de 2024; aceptado el 27 de marzo de 2024

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama triple negativo;  
Receptor de andrógeno;  
Moduladores selectivos de los receptores de andrógenos;  
E-cadherina;  
GATA3;  
Quimiorresistencia;  
Inmunoterapia

### Resumen

**Introducción:** el cáncer de mama triple negativo (TNBC) tiene un pronóstico pobre. La cirugía, la radioterapia y la quimioterapia son las únicas opciones de tratamiento dado que no tiene tratamientos diana. La modulación del receptor de andrógeno (AR) en el TNBC ha demostrado que puede inhibir el desarrollo celular y aumentar la apoptosis *in vivo* e *in vitro*. Parece que la pérdida de expresión de E-cadherina y GATA3 en el TNBC puede estar relacionada con un comportamiento más agresivo.

**Objetivo:** evaluar si la expresión de AR en el TNBC se asocia a un pronóstico más favorable.

**Material y Métodos:** es un estudio descriptivo retrospectivo de una cohorte de 163 pacientes con TNBC tratados desde 2003 hasta 2017. Se realiza determinación inmunohistoquímica de AR, E-cadherina y GATA3 en los especímenes quirúrgicos. El estudio estadístico se lleva a cabo con el SPSS versión 25.

**Resultados:** los TNBC AR positivos son tumores más diferenciados y menos proliferativos que los AR negativos ( $p < 0,05$ ) aunque esto no se asocia a una mejor supervivencia global o libre de enfermedad. No se observa una peor supervivencia relacionada con la pérdida de expresión de GATA3 y E-cadherina.

**Conclusiones:** no se observan diferencias en la supervivencia del TNBC relacionadas con la expresión de AR. Pueden ser opciones de tratamiento en el TNBC la utilización combinada de moduladores selectivos de los receptores de andrógenos y otros fármacos como los pi3K inhibidores o inmunomoduladores, por las frecuentes mutaciones pi3K de TNBC que expresan AR y por la utilidad de la inmunoterapia en el TNBC.

© 2024 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [meqlarrea@gmail.com](mailto:meqlarrea@gmail.com) (M. Eguía-Larrea).

**KEYWORDS**

Triple negative breast cancer;  
Androgen receptor;  
Selective androgen receptor modulators;  
E-cadherin;  
GATA3;  
Chemoresistance;  
Immunotherapy

**Triple negative breast cancer, androgen receptor and other markers. Therapeutic strategies****Abstract**

**Introduction:** Triple Negative Breast Cancer (TNBC) has dreadful prognosis. Surgery, radiotherapy and chemotherapy are the only effective therapies, since it has no target treatments. In TNBC, AR modulation has been demonstrated to inhibit cell development and increase apoptosis in vitro and in vivo.

**Objective:** To assess whether AR in TNBC is associated with a better prognosis.

**Material and methods:** This study is a retrospective description of a cohort of 163 TNBC patients, who underwent treatment from 2003 to 2017. Immunohistochemical determinations were examined in the surgical specimen for AR, E-cadherin and GATA3.

**Results:** AR positive TNBC are more differentiated and less proliferative tumors than AR negative ( $p < 0.05$ ). However, this fact has not been significantly associated with better overall survival nor disease free survival. Loss of expression of GATA3 and E-cadherin has not been related to worse overall survival in our paper.

**Conclusions:** Although no difference in TNBC survival related to AR expression has been observed, determination of AR may be useful in TNBC due to possibility of modulating AR as a target therapy. Future treatment options in TNBC may be the combined use of selective androgen receptor and other drugs such as Pi3K inhibitors or immunomodulators, due to the frequent pi3K mutations of AR positive TNBC and the usefulness of immunotherapy in TNBC.

© 2024 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

El cáncer de mama triple negativo se asocia a un mal pronóstico<sup>1</sup>. La falta de tratamientos específicos y el comportamiento agresivo del tumor se asocia a recaídas frecuentes los 3 primeros años tras el diagnóstico<sup>2,3</sup>. El receptor de andrógeno (AR) es uno de los marcadores más controvertidos en el cáncer de mama. Aunque el cáncer de mama triple negativo (TNBC) expresa menos AR que otros cánceres, la presencia del AR permite la manipulación de la vía androgénica como opción terapéutica<sup>4</sup>. El AR ha resurgido en el cáncer de mama debido al desarrollo de nuevos agentes antirreceptores de andrógeno para el cáncer de próstata<sup>4</sup> y varios estudios han mostrado que el AR puede ser un factor pronóstico predictivo en el cáncer de mama<sup>5</sup>. La asociación frecuente de TNBC AR positivo con mutaciones pi3K, puede permitir una terapia combinada con moduladores del AR e inhibidores pi3K/mTOR<sup>6</sup>.

Lehmann et al. obtuvieron una clasificación del TNBC basada en perfiles de expresión génica. Así se clasificaron como basal similar (BL1 y BL2), mesenquimal, mesenquimal similar a células madre, inmunomodulador, inestable, inclasificable y receptor de andrógeno luminal (LAR). El LAR expresa 9 veces más AR que otros TNBC<sup>7</sup>, por eso las líneas celulares tipo LAR se han utilizado como modelo para la modulación del AR en TNBC, además algunos datos preclínicos apoyan la utilización de moduladores del receptor de andrógeno en el subtipo LAR de TNBC<sup>8</sup>.

El antagonista del AR bicalutamida se ha utilizado en el cáncer de mama metastásico que expresa AR, con una razón de beneficio clínico del 19%<sup>9</sup>. El AR parece crucial en la transformación epitelial mesenquimal (EMT) que precede a

las metástasis, por lo que los moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARM) pueden ser un tratamiento en el cáncer de mama AR positivo<sup>10</sup>.

GATA3 y E-cadherina han sido también marcadores estudiados en el TNBC<sup>11</sup>. La pérdida de expresión de GATA3 y E-cadherina se ha asociado a un mal pronóstico en el TNBC<sup>11,12</sup>.

El tratamiento neoadyuvante en el TNBC se asocia a un 30% de respuesta patológica completa (pCR) y la enfermedad residual se relaciona con riesgo de recurrencia<sup>2,12</sup>. La elevada expresión de AR y GATA3 en el TNBC se relaciona con tumores quimiorresistentes que no recaen<sup>13</sup>.

**Material y método**

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo de una cohorte de 163 pacientes con TNBC intervenidas en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) desde junio de 2003 hasta diciembre de 2017. El estudio se realizó tras la aprobación del Comité de Ética e Investigación con el Medicamento (CEIM) de nuestro centro.

La media de seguimiento fue de 49,8 meses y la mediana de 44 meses.

Se analizaron los siguientes parámetros: edad del paciente, tipo de cirugía, fecha de intervención quirúrgica, tamaño tumoral, grado histológico, tipo histológico, afectación ganglionar, metástasis, estadio, invasión linfovascular, necrosis, ki67 (MIBI), terapia adyuvante, neoadyuvancia, recidiva local, recidiva a distancia, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante fueron aquellas que tenían un tumor mayor de 2 cm o cualquier T con afectación ganglionar. Los regímenes de

quimioterapia utilizados en neoadyuvancia fueron antraciclinas y taxanos, a los que se asociaron derivados del platino los últimos 4 años. En adyuvancia también se utilizaron antraciclinas y taxanos. La capecitabina se utilizó solo en las neoadyuvancias sin respuesta completa.

Se realizó un estudio inmunohistoquímico (IHQ) de AR, GATA3 y E-cadherina con el kit de revelado BOND en 163 muestras almacenadas y conservadas en parafina de especímenes quirúrgicos. Se utilizaron el anticuerpo primario monoclonal anti-E-cadherina (clon: EP700Y) Master Diagnóstica, anticuerpo primario monoclonal de ratón anti-GATA3 (clon: L50-823) y anticuerpo monoclonal antirreceptor de andrógeno (clon: AR 44). Solo en los casos en los que hubo pCR se recurrió a las muestras de biopsia con aguja gruesa diagnósticas para hacer la determinación inmunohistoquímica.

Se consideraron AR positivos aquellos tumores con más del 10% de los núcleos teñidos, GATA3 positivos los que tenían más de un 30% de los núcleos teñidos<sup>14</sup> y la E-cadherina se consideró positiva cuando se colorearon más del 30% de las membranas celulares<sup>11</sup>. El estudio inmunohistoquímico fue realizado por un patólogo experto en mama.

## Estudio estadístico

Se utilizó la versión 25 del SPSS para el estudio estadístico. Las pruebas de chi cuadrado y el test exacto de Fisher se utilizaron para estudiar la relación entre la expresión de AR y el resto de las variables, así como para ver si la expresión de AR en quimiorresistentes se relacionaba con mayor riesgo de recaída local, a distancia o ambas. La t de Student se utilizó para ver si había diferencia en el tiempo a la recaída en los quimiorresistentes según expresaran AR. Las curvas de Kaplan Meier se utilizaron para el estudio de supervivencia y la regresión logística de Cox se para identificar las variables a partir de las que se puede predecir supervivencia.

## Resultados

En la [tabla 1](#) se muestra las características de las series completas de TNBC AR positivos y AR negativos. Tras analizar la relación entre la expresión del AR y las variables clínico-patológicas de la [tabla 1](#), solo el grado de diferenciación ([fig. 1](#)), el índice de proliferación (Ki67/MIB1) ([fig. 2](#)) y la expresión de GATA3 fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ). Había más tumores de grado 2 entre los tumores AR positivos que, entre los negativos y la mayoría de los tumores AR negativos eran de grado 3. La relación entre la expresión de AR y el Ki67/MIB1 fue también significativa, dado que el 75% de los tumores AR negativos presentaban Ki67 mayor del 30%, mientras que los AR positivos no eran tan proliferativos. El 98% de los tumores AR positivos fueron GATA3.

La edad de las pacientes (considerando menores y mayores de 50 años) y el Ki67/MIB1 fueron significativos respecto al estado AR. Todas las pacientes AR positivo con Ki67 < 15% tenían más de 50 años.

Todos los TNBC apocrinos (tipo LAR) de nuestra serie eran AR positivos y poco o moderadamente proliferativos.

No se observó mayor riesgo de desarrollo de metástasis relacionado con la pérdida de la expresión de E-cadherina ni con la pérdida de expresión de GATA3.

Solo 5 pacientes de los 33 que recibieron neoadyuvancia obtuvieron pCR y 4 de ellos fueron AR negativos, aunque esto no fue estadísticamente significativo. Entre los pacientes quimiorresistentes, no hubo diferencias en porcentajes de recidivas locales, a distancia o ambas ni en tiempo a la recidiva según fueran AR positivos o negativos.

En los análisis de supervivencia (curvas de Kaplan-Meier, [figs. 3 y 4](#)), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes AR positivos y AR negativos, tanto en supervivencia global como libre de enfermedad.

Realizado el análisis multivariante de regresión de Cox, las únicas variables significativas a partir de las que se pudo predecir supervivencia fueron el grado, el tamaño tumoral y la invasión vasculo linfática. Estratificado por expresión de AR, la predicción de supervivencia es ligeramente mejor en AR negativos ([fig. 5](#)).

## Discusión

La terapia antirreceptor de andrógeno puede ser un tratamiento para los TNBC AR positivos<sup>15</sup> aunque la identificación de los pacientes TNBC AR positivos que se benefician de este tratamiento es difícil<sup>5</sup>.

La prevalencia de la expresión inmunohistoquímica de AR en nuestra serie fue del 39,4%, en la literatura oscila entre el 15 y el 60% y no se han encontrado diferencias de supervivencia utilizando diferentes puntos de corte para definir la positividad de AR (mayor del 1% o mayor del 10% de los núcleos teñidos)<sup>16</sup>.

Numerosos estudios indican mejor pronóstico en cánceres de mama que expresan altos niveles de AR<sup>10,16,17</sup>, sin embargo, en nuestro estudio no se han encontrado diferencias de supervivencia global ni libre de enfermedad entre TNBC AR positivos y AR negativos.

Los TNBC AR positivos, como se ha visto en otras series (incluyendo la nuestra), son tumores más diferenciados y menos proliferativos que los TNBC que no expresan AR, esto puede estar relacionado con una mayor quimiorresistencia. En nuestro estudio solo 5 pacientes de los 33 que recibieron neoadyuvancia obtuvieron pCR (en otras series hasta el 30% alcanza pCR) y 4 de ellos fueron AR negativos, aunque esto no fue estadísticamente significativo. En algunos trabajos no se han observado diferencias en los porcentajes de pCR dependiendo de la expresión de AR, pero el subtipo LAR de la clasificación de Lehmann que expresa gran cantidad de AR, es el más quimiorresistente<sup>18,19</sup>.

En el subtipo LAR es frecuente un ki 67 bajo. En nuestra serie todos los TNBC tipo LAR tenían un ki67 moderado o bajo, eran AR positivos y el 80% eran GATA3 positivos (como en otros estudios)<sup>14</sup>. La mayoría de los TNBC LAR se han clasificado como tumores luminales por expresión de genes<sup>7,20</sup> y en las líneas celulares tipo LAR son frecuentes además las mutaciones pi3K, lo que les puede hacer sensibles a los inhibidores pi3K<sup>21</sup>.

No todos los TNBC AR positivos por IHQ son subtipo LAR por expresión génica, los TNBC AR positivos representan una enfermedad heterogénea, lo que sugiere que no todos ellos se benefician de terapia anti-AR<sup>22</sup>.

**Tabla 1** Aspectos clínico-patológicos de la cohorte de pacientes (n = 163)

Variable	Receptor de andrógeno negativo		Receptor de andrógeno positivo		
	Porcentaje	Error	Porcentaje	Error	p
<i>Tipo de cirugía</i>					
Cirugía conservadora	54,7	±10,0	65,1	±11,8	0,0000
Mastectomía	35,8	±9,6	28,6	±11,2	0,0000
Mastectomía con reconstrucción	9,5	±5,9	6,3	±6,0	0,0000
<i>Grado del tumor</i>					
Grado I	3,4	±3,7	0,0		0,0000
Grado II	13,5	±7,1	30,0	±11,6	0,0000
Grado III	83,1	±7,8	70,0	±11,6	0,0000
<i>Tipo histológico</i>					
Cdi	88,7	±6,3	92,1	±6,7	0,0259
Cli	0,0		1,6	±3,1	0,0000
Metaplásico	4,1	±4,0	3,2	±4,3	0,0024
Otros	7,2	±5,1	3,2	±4,3	0,0000
<i>Tamaño del tumor</i>					
Menor o igual a 2 cm	35,4	±9,6	49,2	±12,3	0,0000
Mayor de 2 y menor o igual a 5 cm	49,0	±10,0	38,1	±12,0	0,0000
Mayor a 5 cm	10,4	±6,1	7,9	±6,7	0,0000
Ulceración o afectación de la pared torácica	5,2	±4,4	4,8	±5,3	0,2195
<i>Número de ganglios afectados</i>					
Ausencia de ganglios	57,0	±10,1	47,6	±12,3	0,0000
De 1 a 3 ganglios	33,3	±9,6	30,2	±11,3	0,0006
Entre 4 y 9 ganglios	5,4	±4,6	9,5	±7,2	0,0000
Más de 10 ganglios	4,3	±4,1	12,7	±8,2	0,0000
<i>Metástasis a distancia</i>					
Ausencia de metástasis	93,7	±4,9	98,4	±3,2	0,0034
Presencia de metástasis	6,3	±4,9	1,6	±3,2	0,0000
<i>Edad en 2 intervalos</i>					
Menor o igual a 50 años	30,9	±9,3	25,4	±10,7	0,0000
Mayor a 50 años	69,1	±9,3	74,6	±10,7	0,0000
<i>Estadio del tumor</i>					
Estadio I	25,3	±8,7	25,4	±10,7	0,8700
Estadio II	57,9	±9,9	49,2	±12,3	0,0000
Estadio III	11,6	±6,4	23,8	±10,5	0,0000
Estadio IV	5,3	±4,5	1,6	±3,1	0,0000
<i>Invasión vascular-linfática</i>					
Sin IVL	92,8	±5,1	85,7	±8,6	0,0000
Con IVL	7,2	±5,1	14,3	±8,6	0,0000
<i>Necrosis tumoral</i>					
Sin necrosis	90,7	±5,8	88,9	±7,8	0,2304
Con necrosis	9,3	±5,8	11,1	±7,8	0,0003
<i>E-cadherina</i>					
Sin E-cadherina	6,3	±4,8	3,2	±4,3	0,0000
Con E-cadherina	93,8	±4,8	96,8	±4,3	0,0505
<i>Mib1</i>					
menor del 15% - leve	11,8	±6,6	22,6	±10,4	0,0000
Mayor o igual al 15% y menor del 30% -moderado	12,9	±6,8	27,4	±11,1	0,0000
Mayor o igual al 30% - alto	75,3	±8,8	50,0	±12,4	0,0000
<i>Tratamiento sistémico primario</i>					
Sin neo	76,6	±8,6	82,0	±9,6	0,0002
Con neo	23,4	±8,6	18,0	±9,6	0,0000
<i>Quimioterapia después cirugía</i>					
Sin ady	29,0	±9,2	21,0	±10,1	0,0000
Con ady	71,0	±9,2	79,0	±10,1	0,0000
<i>GATA3</i>					
Negativo	17,9	±7,7	1,6	±3,1	0,0000
Positivo	82,1	±7,7	98,4	±3,1	0,0000

**Tabla 1** (continuación)

Variable	Receptor de andrógeno negativo		Receptor de andrógeno positivo		
	Porcentaje	Error	Porcentaje	Error	p
<i>Tiene recidiva local</i>					
Sí	20,2	±8,1	17,5	±9,4	0,0001
No	79,8	±8,1	82,5	±9,4	0,0591
<i>Tiene metástasis a distancia</i>					
Sí	27,8	±8,9	25,4	±10,7	0,0036
No	72,2	±8,9	74,6	±10,7	0,0770
<i>Tiene recidiva local y distancia</i>					
Sí	10,3	±6,1	9,5	±7,2	0,1246
No	89,7	±6,1	90,5	±7,2	0,6072
<i>Supervivencia</i>					
Muerta por la enfermedad	22,7	±8,3	20,6	±10,0	0,0068
Viva con la enfermedad	14,4	±7,0	12,7	±8,2	0,0038
Viva y libre de la enfermedad	62,9	±9,6	66,7	±11,6	0,0035
Variable	Receptor de andrógeno negativo		Receptor de andrógeno positivo		
	Media	Error	Media	Error	p
<i>Edad en el diagnóstico</i>	60,7553	±32,503	58,4444	±35,336	0,2667
<i>Meses libres de recidiva local</i>	48,9362	±79,316	53,1905	±10,1605	0,5080
<i>Meses libres de metástasis a distancia</i>	46,8298	±82,716	47,4127	±98,559	0,9286
<i>Meses de supervivencia</i>	50,4043	±78,552	51,3333	±93,386	0,7340

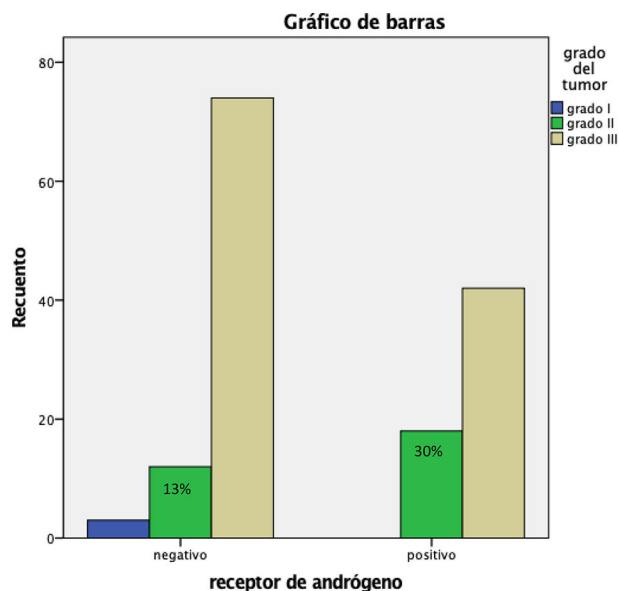
Ady: Adyuvancia; IVL: invasión vâculo-linfática.

El AR tiene reacción cruzada con otras vías de señalización; como se ha indicado anteriormente con la vía pi3K, a su vez relacionada con el gen supresor tumoral PTEN, por lo que pacientes AR positivos con mutaciones pi3K o con deficiencia PTEN pueden beneficiarse de SARM asociados a pi3K inh<sup>6,9,21,23</sup>.

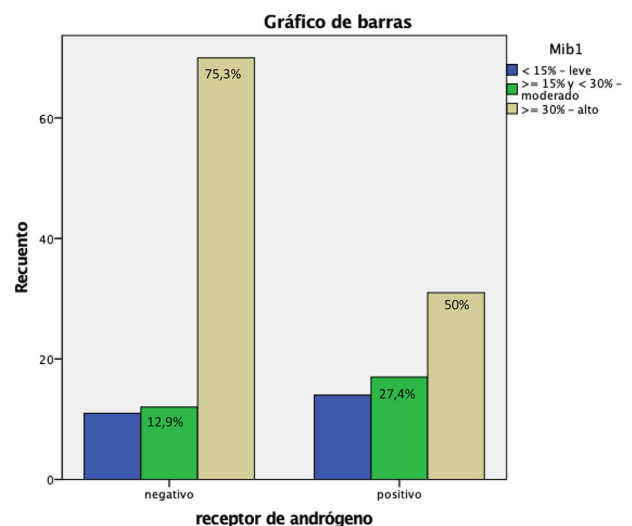
También son frecuentes las mutaciones ERBB2 y ERBB3 en líneas celulares LAR, por lo que el bloqueo AR puede inhibir el crecimiento de líneas celulares ERBB2 positivas AR positivas<sup>21</sup>.

El marcador GATA3 se relaciona con pronóstico favorable en TNBC y se expresa de forma moderada o alta en el 30–40% de los TNBC<sup>24</sup>. En nuestra serie, el 88% de los TNBC fueron GATA3 positivos considerando un punto de corte del 30%. La pérdida de la expresión de GATA3 en el TNBC se ha relacionado con un fenotipo más agresivo y peor supervivencia libre de recurrencia<sup>12</sup>, sin embargo, en nuestro trabajo no se ha demostrado que la pérdida de expresión de GATA3 se relacione con peor supervivencia.

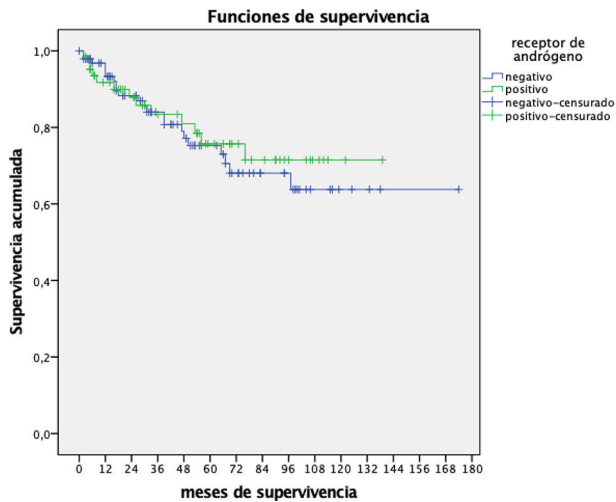
La consideración de la E-cadherina como posible factor pronóstico en el TNBC se tuvo en cuenta debido a que la



**Figura 1** La relación entre la expresión de receptores de andrógeno y el grado es significativa para el grado 2.



**Figura 2** La relación entre la expresión de receptores de andrógeno es significativa para los tumores moderadamente proliferativos y altamente proliferativos.

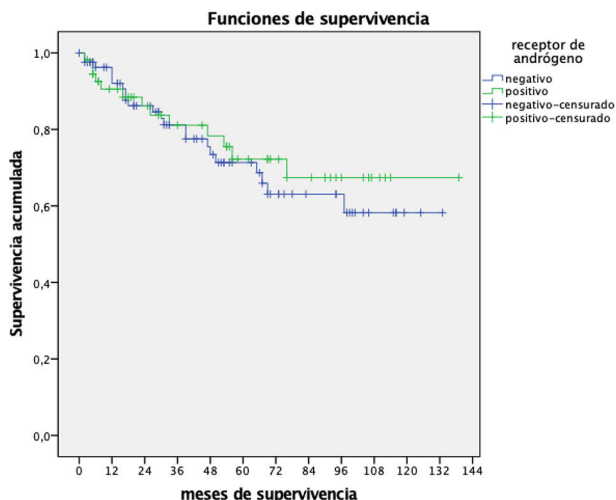


**Figura 3** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global para receptores de andrógeno positivos y receptores de andrógeno negativos.

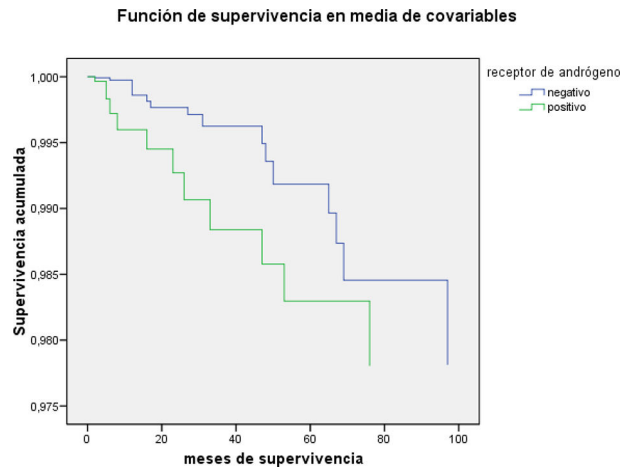
E-cadherina y beta catenina son marcadores epiteliales que descienden en los procesos de EMT que preceden al desarrollo de metástasis y que, a su vez, están relacionados con el AR<sup>10</sup>. El estímulo del AR puede inducir EMT y desarrollo de metástasis<sup>10</sup>. No obstante, en nuestro estudio, no se observó que la pérdida de expresión de E-cadherina se relacionara con peor supervivencia.

El poder metastásico de los cánceres se debe a la liberación de factores paracrinos que se producen durante la interacción célula epitelial-célula mesenquimal y la modulación del AR inhibe estos factores paracrinos<sup>25</sup>.

La utilización del SARM de nueva generación enzalutamida, ha demostrado que otros subtipos de TNBC no LAR y que también expresan AR (subtipos mesenquimal, mesenquimal similar a células madre y basal similar tipo 2) son dependientes de forma crítica del AR.



**Figura 4** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad para receptores de andrógeno positivos y receptores de andrógeno negativos.



**Figura 5** Regresión de Cox. Curvas de predicción de supervivencia estratificadas por receptores de andrógeno.

El estímulo del AR aumenta la secreción de anfirregulina, ligando del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), por eso los fármacos anti-EGFR pueden potenciar el efecto de los SARM en los TNBC AR positivos que presentan mutaciones ERBB2<sup>8</sup>. Las mutaciones frecuentes de pi3K y la elevada expresión de ERBB2 en TNBC AR positivos refuerza la utilización combinada de inhibidores pi3K y SARM o SARM y anti-EGFR<sup>6,26</sup>.

También se ha utilizado la enzalutamida con el paclitaxel en neoadyuvancia para mejorar la pCR de TNBC RA positivos<sup>26</sup>.

La evidencia acumulada indica el valor pronóstico y predictivo de los linfocitos que infiltran el tumor (TIL) en cáncer de mama<sup>27</sup>. Los TIL son significativamente más elevados en el TNBC y la presencia de elevados niveles de TIL se relaciona con mejor supervivencia libre de enfermedad y con mayor tasa de pCR<sup>28</sup>. Parece que existe una menor expresión de TIL en los TNBC AR positivos tipo LAR<sup>29</sup>. La combinación de quimioterapia convencional con inmunoterapia (pembrolizumab) puede aumentar el porcentaje de respuestas pCR en TNBC<sup>27</sup>.

Los pacientes que alcanzan respuesta completa en neoadyuvancia tienen mejor pronóstico, no obstante, parece que no todos los TNBC quimiorresistentes recaen. Existe una firma pronóstica obtenida a partir de TNBC que recibieron neoadyuvancia y fueron quimiorresistentes, de la que se obtuvieron diferentes marcadores pronósticos<sup>13</sup>.

Los marcadores luminales GATA3 y el AR eran relativamente altos en el TNBC quimiorresistentes que no recayeron, mientras que otros marcadores de tipo basal, célula madre y EMT, correspondían a tumores quimiorresistentes con pronóstico desfavorable<sup>13</sup>.

En nuestra serie no hubo diferencias estadísticamente significativas en porcentajes de recaída local, a distancia, ni en tiempo a la recaída entre TNBC quimiorresistentes AR positivos y AR negativos.

Hay 2 entidades de TNBC quimiorresistentes: uno es el LAR, para el que un SARM puede ser más efectivo que la quimioterapia tradicional y otro los tumores tipo células madre, para los que fármacos tipo inhibidores de wnt/beta catenina pueden ser más adecuados<sup>13,30</sup>.



Otros tratamientos prometedores en la actualidad para el TNBC son los análogos de platino e iPARP (inhibidores de la poli ADP ribosa), los inhibidores de kinasas y el sacituzumab govitecan como fármaco conjugado con anticuerpo<sup>30</sup>.

## Conclusiones

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global ni libre de enfermedad entre TNBC AR positivos y negativos.

La pérdida de expresión de E-cadherina y de GATA3 no se ha relacionado con peor supervivencia.

Los TNBC AR positivos son tumores más diferenciados y menos proliferativos que los AR negativos.

La modulación del AR puede mejorar la quimiorresistencia de los TNBC AR positivos.

La determinación del AR en TNBC se puede recomendar como posible terapia diana sola o combinada con otras terapias relacionadas con la señalización de AR.

## Consideraciones éticas

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Área de Salud de Salamanca. Referencia CEIC:PI9810/2017.

## Consentimiento informado

Los autores confirman que cuentan con el consentimiento informado de los pacientes.

## Financiación

No ha habido apoyo financiero para la realización del estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflictos de intereses.

## Bibliografía

- Loi S, Piccart M, Sotiriou C. The use of gene-expression profiling to better understand the clinical heterogeneity of estrogen receptor positive breast cancers and tamoxifen response. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;61(3):187–94. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2006.09.005>.
- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275–81. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.4147>.
- 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(1):82–9. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3984-z>.
- Gucalp A, Tolane S, Isakoff SJ, Ingle JN, Liu MC, Carey LA, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(19):5505–12. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3327>.
- Vera-Badillo FE, Templeton AJ, de Gouveia P, Diaz-Padilla I, Bedard PL, Al-Mubarak M, et al. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: aq systematic review and meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014;106(1):djt319–djt319. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt319>.
- Lehmann BD, Bauer JA, Schafer JM, Pendleton CS, Tang L, Johnson KC, et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors. *Breast Cancer Res*. 2014;16(4):406. <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0406-x>.
- Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750–67. <https://doi.org/10.1172/JCI45014>.
- Barton VN, D'Amato NC, Gordon MA, Lind HT, Spoelstra NS, Babbs BL, et al. Multiple molecular subtypes of triple-negative breast cancer critically rely on androgen receptor and respond to enzalutamide in vivo. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(3):769–78. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0926>.
- McNamara KM, Moore NL, Hickey TE, Sasano H, Tilley WD. Complexities of androgen receptor signaling in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(4). <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0243>.
- Feng J, Li L, Zhang N, Liu J, Zhang L, Gao H, et al. Androgen and AR contribute to breast cancer development and metastasis: an insight of mechanisms. *Oncogene*. 2017;36(20):2775–90. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.432>.
- Ricciardi GRR, Adamo B, Ieni A, Licata L, Cardia R, Ferraro G, et al. Androgen receptor (AR), E-Cadherin, and Ki-67 as emerging targets and novel prognostic markers in triple-negative breast cancer (TNBC) patients. *PloS One*. 2015;10(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128368>.
- Yu K-D, Zhu R, Zhan M, Rodriguez AA, Yang W, Wong S, et al. Identification of prognosis-relevant subgroups in patients with chemoresistant triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(10):2723–33. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2986>.
- Rody A, Karn T, Liedtke C, Pusztai L, Ruckhaeberle E, Hanker L, et al. A clinically relevant gene signature in triple negative and basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13(5):R97. <https://doi.org/10.1186/bcr3035>.
- Kim S, Moon BI, Lim W, Park S, Cho MS, Sung SH. Expression patterns of GATA3 and the androgen receptor are strongly correlated in patients with triple-negative breast cancer. *Hum Pathol*. 2016;55:190–5. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.04.013>.
- Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15):4429–34. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045>.
- Wang C, Pan B, Zhu H, Zhou Y, Mao F, Lin Y, et al. Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(29):46482–91. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10208>.
- Qu Q, Mao Y, Fei XC, Shen KW. The impact of androgen receptor expression on breast cancer survival: a retrospective study and meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(12):e82650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082650>.
- Dieci MV, Tsvetkova V, Griguolo G, Miglietta F, Mantiero M, Tasca G, et al. 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>.
- Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular

- subtypes. *Clin Cancer Res.* 2013;19(19):5533–40. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0799>.
20. Lehmann BD, Pietenpol JA, Tan AR. Triple-negative breast cancer: molecular subtypes and new targets for therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015:e31–9. [https://doi.org/10.14694/EdBook\\_AM.2015.35.e31](https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.e31).
21. Kono M, Fujii T, Lim B, Sri Karuturi M, Tripathy D, Ueno NT. Androgen receptor function and androgen receptor–targeted therapies in breast cancer: a review. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1266–73. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4975>.
22. McNamara KM, Yoda T, Miki Y, Chanplakorn N, Wongwaisayawan S, Incharoen P, et al. Androgenic pathway in triple negative invasive ductal tumors: its correlation with tumor cell proliferation. *Cancer Sci.* 2013;104(5):639–46. <https://doi.org/10.1111/cas.12121>.
23. Mester J, Eng C. When overgrowth bumps into cancer: the PTEN-Opathies. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2013;163:114–21. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31364>.
24. Yan W, Cao QJ, Arenas RB, Bentley B, Shao R. GATA3 inhibits breast cancer metastasis through the reversal of epithelial-mesenchymal transition. *J Biol Chem.* 2010;285(18):14042–51. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.105262>.
25. Narayanan R, Ahn S, Cheney MD, Yepuru M, Miller DD, Steiner MS, et al. Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) negatively regulate triple-negative breast cancer growth and epithelial:mesenchymal stem cell signaling. *PloS One.* 2014;9(7):e103202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103202>.
26. Rahim B, O'Regan R. AR signaling in breast cancer. *Cancers (Basel).* 2017;9(3):21. <https://doi.org/10.3390/cancers9030021>.
27. Collignon J, Lousberg L, Schroeder H, Jerusalem G. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions. *Breast Cancer Targets Ther.* 2016;8:93–107. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S69488>.
28. Huang M, Wu J, Ling R, Li N. Quadruple negative breast cancer. *Breast Cancer.* 2020;27(4):527–33. <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01047-6>.
29. Kim Sewha, Moon Byung-In, Lim Woosung, Park Sanghui, Cho Min Sun, Sung Sun Hee. Feasibility of classification of triple negative breast cancer by immunohistochemical surrogate markers. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(5):e1123–32. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.03.012>.
30. Li Y, Zhang H, Merkhher Y, Chen L, Leonov S, Chen Y. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol.* 2022;15:121.