

**BONE METASTASES OF BREAST CANCER – THE INFLUENCE OF  
HORMONE RECEPTORS AND HUMAN EPIDERMAL GROWTH  
FACTOR RECEPTOR 2****SKELETNE METASTAZE KARCINOMA DOJKE – UTICAJ  
HORMONSKIH I RECEPTORA HUMANOG EPIDERMALNOG  
FAKTORA RASTA 2**Stanislav Rajković<sup>1,2</sup>, Jelena Sopta<sup>3</sup><sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija<sup>2</sup> Institut za ortopediju Banjica, Beograd, Srbija<sup>3</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za patologiju "Dr Đorđe Joannović", Beograd, Srbija**Correspondence:** stanbgd@hotmail.com**Abstract**

Breast cancer is the leading cause of cancer-related deaths among women worldwide. While significant progress has been made in the prophylaxis, diagnosis, and management of breast cancer, around 90% of deaths occur due to metastatic disease, which is still incurable. The bone has been identified as one of the predominant metastatic sites, accounting for around 80% of patients with metastatic breast cancer. The paper aims to summarize the hallmarks of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) influence on breast cancer bone metastases development and their further biological and clinical behavior.

Various clinicopathological characteristics have been identified as risk factors for the development of metastases. In particular, the status of ER, PR and HER2 is crucial for making clinical decisions as an important tool for predicting the spread of breast cancer and choosing a therapeutic protocol. Patients with any hormone receptor-positive status, particularly those with ER+, PR+/HER2-, are more likely to develop bone-only-metastatic (BOM), whereas those with hormone receptor-negative status, especially those with so-called triple-negative (HR-/HER2-) or HER2+ breast cancer, have a predilection for visceral metastases. The paper highlights that while bone metastases of breast cancer are much less investigated than primary tumors, more studies are needed to understand the complex, multi-step process involved in the development and behavior of bone metastases.

**Keywords:**breast cancer,  
metastasis,  
bone metastases,  
hormone receptors,  
HER2

## Sažetak

Karcinom dojke je vodeći uzrok smrti povezane s kancerom među ženama u svetu. Iako su ostvareni značajni pomaci u profilaksi, dijagnostici i lečenju, oko 90% smrtnih slučajeva nastaje zbog metastatske bolesti koja je još uvek neizlečiva. Kostu su identifikovane kao najčešće mesto metastaziranja u oko 80% pacijentkinja s metastatskim karcinomom dojke. Rad ima za cilj da sumira karakteristike uticaja estrogenog receptora (ER), progesteronskog receptora (PR) i humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2) na nastanak i razvoj metastaza karcinoma dojke u kostima, kao i njihovo dalje biološko i kliničko ponašanje.

Kao faktori rizika za razvoj metastaza identifikovane su različite kliničko-patološke karakteristike. Posebno se izdvaja status ER, PR i HER2, koji je ključan za donošenje kliničkih odluka u vidu važnog alata za prognozu širenja karcinoma dojke i izbor terapijskog protokola. Pacijentkinje sa bilo kojim pozitivnim statusom hormonskih receptora, posebno one sa ER+, PR+/HER2-, verovatnije će razviti metastaze samo u kostima, dok one sa negativnim statusom hormonskih receptora, posebno one sa takozvanim trostruko negativnim (HR-/HER2-) ili HER2+ karcinomom dojke, imaju sklonost ka visceralnim metastazama. Rad ističe da su metastaze karcinoma dojke u kostima mnogo manje istraživane od primarnih tumora i da su potrebna dodatna istraživanja kako bi se razumeo složen, višestepeni proces razvoja i ponašanja ovih metastaza.

### Ključne reči:

karcinom dojke,  
metastaza,  
skeletne metastaze,  
hormonski receptori,  
HER2

## Uvod

Karcinom dojke je česta bolest među ženama širom sveta. Čini otprilike jednu trećinu svih dijagnoza karcinoma i rangira se kao primarni uzrok smrti od kancera kod žena (1). U poslednjih nekoliko godina postignut je značajan napredak u prevenciji, dijagnostici i lečenju karcinoma dojke. Trenutna stopa relativnog preživljavanja u Sjedinjenim Američkim Državama i Zapadnoj Evropi iznosi 85% nakon 5 godina i 77% nakon 10 godina. Metastatska bolest, koja dovodi do oko 90% smrtnih ishoda povezanih sa karcinomom dojke, i dalje je, međutim, neizlečiva (2, 3).

Kosti su zahvaćene kod oko 80% pacijentkinja sa metastatskim karcinomom dojke (4) i predstavljaju najčešću lokalizaciju prve pojave metastaza. Maligniteti dojke koji su metastazirali, na osnovu kliničkog ponašanja i širenja, klasifikuju se u tri grupe: tumore koji metastaziraju samo u kosti, tumore s vanskoletnim metastazama i one koji se šire u skeletne i visceralne lokacije. Karcinom dojke s metastazama ograničenim samo na kosti javlja se kod oko 25 - 40% pacijentkinja (5, 6). Od visceralnih lokalizacija metastaze se najčeće sreću u jetri, plućima i mozgu (5).

Sprovedene su brojne studije u cilju identifikovanja faktora rizika za razvoj metastaza kod pacijentkinja sa karcinomom dojke. Kliničko-patološke karakteristike, kao što su dijagnoza u ranoj dobi, primarni tumor veći od 2 cm, status humanog epidermalnog faktora rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2* - HER2), estrogenski (ER) i progesteronski (PR) receptori i prisustvo više od četiri metastatska limfna čvora poznati su kao faktori rizika (7, 8).

Dodatno, istraživani su različiti geni i signalni putevi aktivirani u malignim epitelnim ćelijama kako bi se odredio njihov odnos sa metastatskim procesom. Gubitak međućelijskih veza, stvaranje vretenastih ćelija, njihova povećana pokretljivost i invazivnost, povećana izraženost mezenhimalnih markera uz smanjenje epitelnih, oslobađanje

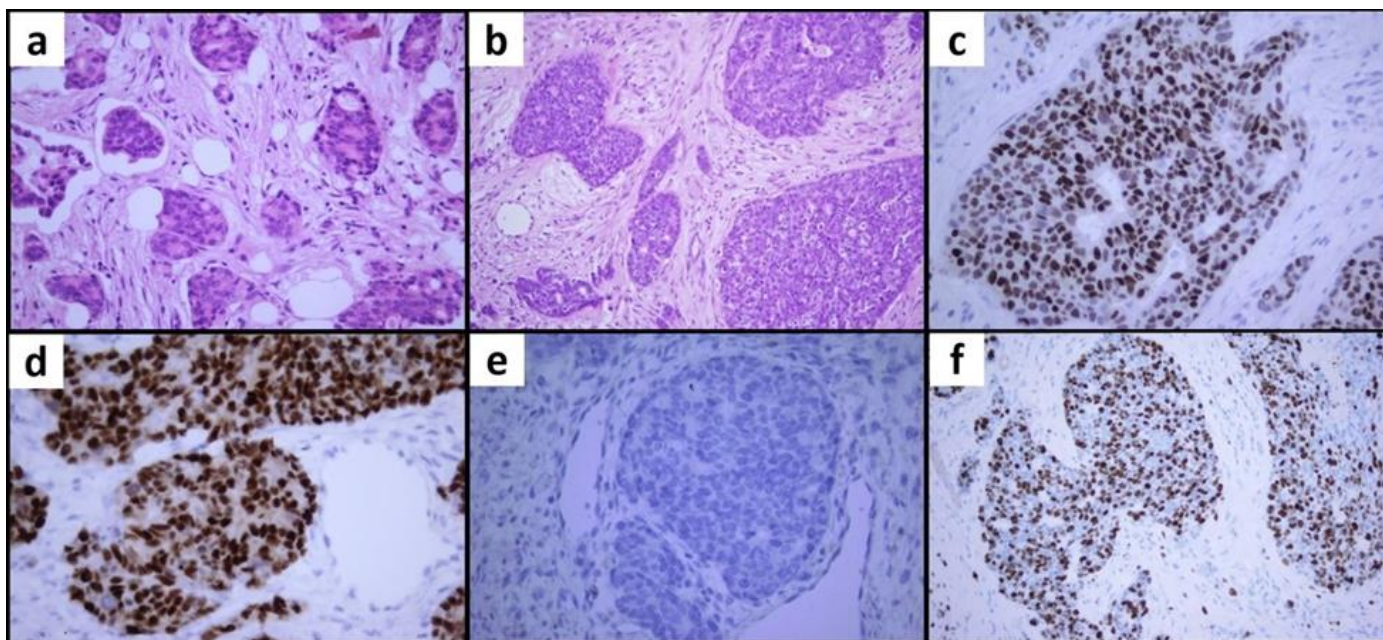
faktora rasta kao što su faktor rasta transformacije beta (engl. *transforming growth factor beta* - TGF- $\beta$ ), vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *vascular endothelial growth factor* - VEGF), faktor rasta posteljice (engl. *placental growth factor* - PlGF), citokini kao što je faktor nekroze tumora alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha* - TNF- $\alpha$ ), hemokin-hemokin receptorske osovine i kompleksi integrina kao što su amb3 i a4b1, uključeni su u usmeravanje tumorskih ćelija prema kostima (9-11).

Ovaj rad ima za cilj da sumira uticaj ER, PR i HER2 na ponašanje primarnog karcinoma dojke, kao i uticaj na nastanak i razvoj koštanih metastaza karcinoma dojke i njihovo dalje biološko i kliničko ponašanje.

## Hormonski receptori i humani epidermalni faktor rasta 2 u primarnom karcinomu dojke

Karcinom dojke je kompleksna bolest koja uključuje niz patoloških entiteta od kojih svaki ima jedinstvene kliničke manifestacije, faktore rizika i odgovore na terapiju. Procena ekspresije hormonskih receptora (ER, PR) i HER2 ključna je za razumevanje bolesti i donošenje efikasnih kliničkih odluka (12, 13). Ovi markeri se rutinski testiraju u tkivu primarnog tumora dojke, a njihova ekspresija je povezana sa različitim kliničkim implikacijama, uključujući lokalni i regionalni recidiv (13-15). Hormonski receptor pozitivni (ER+/PR+) i HER2 negativni tumori imaju najnižu stopu recidiva. S druge strane, tumori koji nemaju hormonske receptore, posebno trostruko negativni (ER-, PR-, HER2-), koji su najagresivniji, kao i HER2+ karcinomi dojke, imaju visoku stopu lokalnog recidiva (16).

Nekoliko studija je pokazalo da je status hormonskih receptora takođe koristan prognostički alat za razumevanje širenja karcinoma dojke. Primećen je organotipni obrazac širenja koji nije slučajan već prati pravilo po principu "seme i tlo". Ovaj obrazac metastatskog širenja može



**Slika 1.** Najčešći podtip metastatskog karcinoma dojke u skeletu (ER+PR+HER2-): a. Tipičan izgled metastaze (HE, 40 x); b. Između grupa hiperhromatičnih bazofilnih ćelija metastatskog karcinoma dojke prisutna je reaktivna proliferacija fibroblasta (HE, 20 x); c. Tumorske ćelije ER+/skor 7 (40 x); d. Tumorske ćelije PR+/skor 8 (40 x); e. Tumorske ćelije HER2- (40 x); f. Ki67 indeks proliferacije 67% (40 x).

biti pod uticajem statusa hormonskih receptora i HER2 (6). Pacijentkinje sa bilo kojim pozitivnim statusom hormonskih receptora, posebno one sa ER+ ili PR+, a negativnim statusom HER2, sklonije su razvoju metastaza samo na kostima (**slika 1**), dok pacijentkinje sa negativnim statusom hormonskih receptora imaju sklonost ka visceralnim metastazama (6, 17-22).

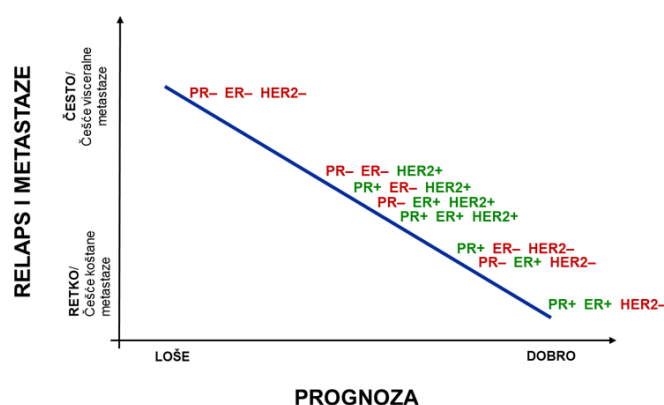
Uticaj statusa receptora na preživljavanje pacijenta takođe je dobro dokumentovan (23-27). Progesteronski i estrogenski receptori se uzajamno regulišu, a različite kombinacije ovih i HER2 receptora razlikuju se u prognozi. Uopšteno, hormonski pozitivni tumori imaju nižu stopu relapsa i metastaziraju uglavnom u kosti, što im daje najbolju prognozu. Pojedinačni PR+ primarni karcinom dojke pokazuje, međutim, agresivnije karakteristike u poređenju sa pojedinačnim ER+ tumorima. Pacijentkinje s pojedinačnim PR+ (ER-) i HER2- tumorima imaju lošiju prognozu od onih s pojedinačnim ER+ (PR-) tumorima, kao i od PR+ i ER+ tumora u istom HER2- podtipu (24, 26). Kod HER2+ podtipa prognoza pokazuje manju varijaciju, ali hormonski pozitivni tumori i dalje imaju bolju prognozu od hormonski negativnih. Trostruko negativni tumori imaju najvišu stopu relapsa i ranu pojavu metastaza sa predilekcijom za organe, uključujući i mozak, stoga imaju najlošiju prognozu (**grafikon 1**) (23, 25, 27).

## Hormonski receptori i humani epidermalni faktor rasta 2 u tkivu skeletnih metastaza karcinoma dojke

Uprkos napretku u lečenju, metastaze karcinoma dojke u kostima i dalje predstavljaju značajan problem zbog svoje, trenutno, neizlečive prirode. Istraživači su ranije usmeravali pažnju na ranije faze bolesti kako bi sprečili

metastatsko širenje, ali se, s obzirom na visoku učestalost pacijenatkinja sa karcinomom dojke koje još uvek razvijaju metastaze, sprovodi sve više istraživanja čiji je cilj razumevanje procesa razvoja metastaza i njihovog ponašanja sa krajnjim ciljem kurativnog lečenja (2, 3, 28).

Jedan od ključnih razloga za važnost istraživanja metastaza karcinoma dojke je neslaganje u statusu ER, PR i HER2 između primarnog i metastatskog tumorskog tkiva. Ovaj problem je poznat više od 30 godina (29, 30), ali je ova ključna osobina bolesti tek nedavno došla u centar pažnje (31-35). Za neslaganje u statusu ER i PR raspon varira od 18% do 56%, a za HER2 status od 6% do 48% (34, 35). To ukazuje na potrebu poznavanja statusa receptora metastatskog tkiva za donošenje odluka o lečenju. Kad su rezultati između primarnog i metastatskog tkiva nepodudarni, klinička je smernica Američkog društva za kliničku onkologiju (engl. *American Society of Clinical Oncology* - ASCO) i Koledža američkih patologa (engl. *College of American Pathologists* - CAP) da se koristi status ER, PR i HER2 metastaze za protokol terapije (34, 36). To je ključno kako bi



**Grafikon 1.** Prognostički model karcinoma dojke prema statusu hormonskih i HER2 receptora u primarnom tumoru.



se osiguralo da pacijentkinje dobiju odgovarajuće lečenje.

Status hormonskih i HER2 receptora u metastatskom tkivu takođe može da ima značajne kliničke implikacije u remodelovanju kostiju. Iako mehanizam nije jasan, istraživanja su pokazala postojanje interakcije između tumorskih ćelija, osteoblasta i osteoklasta, kao i posledične izmene njihove aktivnosti (37). Tkivo tumora remeti proizvodnju faktora stimulacije kolonije makrofaga (engl. *macrophage colony-stimulating factor* - M-CSF), receptora aktivatora NFκB liganda (RANKL) i osteoprotegerina (OPG), što sve dovodi do prekomernog gubitka ili proizvodnje koštanog tkiva (38,39). U dijagnostici se ovo prikazuje kao osteolitična ili osteoplastična koštana promena, a u kliničkom pogledu ovaj poremećaj u remodelovanju kosti može da rezultira bolom, patološkim prelomom, kompresijom kičmene moždine i nerava i hiperkalcemijom, zajednički poznatim kao "dogadjaji povezani sa skeletom" (40,41). Primećeno je da tumori sa PR+ imaju duže preživljavanje nakon patološkog preloma (42), ali postoje naznake koje upućuju na mogući uticaj statusa receptora na sam razvoj patološkog preloma, posebno PR, koji bi mogao biti prognostički faktor za pojavu patološkog preloma u dugim kostima ekstremiteta (43,44).

## Zaključak

Receptori hormona i HER2 su temeljno proučavani u primarnom karcinomu dojke i danas postoji značajno razumevanje njihovog uticaja na biološka i klinička svojstva ovog tumora. Bez odgovora, međutim, ostaje nekoliko pitanja u vezi s njihovom ulogom u metastatskom karcinomu dojke. Postoji neslaganje oko potrebe za rutinskom biopsijom koštanih metastaza i odgovarajuće strategije za lečenje bolesti sa različitim statusom receptora u metastazama u poređenju sa primarnim karcinomom dojke. Takođe, postoji dilema o tome da li kod pacijentkinja sa povećanim rizikom od patološkog preloma na osnovu njihovog statusa receptora treba sprovoditi profilaktičku hiruršku intervenciju. Neophodna su dalja istraživanja kako bi se pružili odgovori na ova i druga pitanja. Ova istraživanja predstavljaju izazov, ali i ključ za buduće lečenje pacijentkinja obolelih od karcinoma dojke.

## Literatura

1. Soni A, Ren Z, Hameed O, Chanda D, Morgan CJ, Siegal GP, et al. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *Am J Clin Pathol.* 2015; 143(4):471-8.
2. Gentile M, Centonza A, Lovero D, Palmirotta R, Porta C, Silvestris F, et al. Application of "omics" sciences to the prediction of bone metastases from breast cancer: State of the art. *J Bone Oncol.* 2020; 26:100337.
3. Harries M, Taylor A, Holmberg L, Agbaje O, Garmo H, Kabilan S, et al. Incidence of bone metastases and survival after a diagnosis of bone metastases in breast cancer patients. *Cancer Epidemiol.* 2014; 38(4):427-34.
4. Schröder J, Fietz T, Köhler A, Petersen V, Tesch H, Spring L, et al. Treatment and pattern of bone metastases in 1094 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German Tumour Registry Breast Cancer cohort study. *Eur J Cancer.* 2019; 79:139-48.
5. Mi KY. Breast Cancer Metastasis. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1187:183-204.
6. Zhang L, Zhang J, Li Z, Wu Y, Tong Z. Comparison of the clinicopathological characteristics and prognosis between Chinese patients with breast cancer with bone-only and non-bone-only metastasis. *Oncol Lett.* 2020; 20(4):92.
7. Bidard FC, Proudhon C, Pierga JY. Circulating tumor cells in breast cancer. *Mol Oncol.* 2016; 10(3):418-30.
8. Colleoni M, O'Neill A, Goldhirsch A, Gelber RD, Bonetti M, Thürlimann B, et al. Identifying breast cancer patients at high risk for bone metastases. *J Clin Oncol.* 2000; 18(23):3925-35.
9. Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, Koziaradzki I, Komarova SV, Sarosi I, et al. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature.* 2006; 440(7084):692-6.
10. Meng F, Wu G. The rejuvenated scenario of epithelial-mesenchymal transition (EMT) and cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2012; 31(3-4):455-67.
11. Sharma B, Nannuru KC, Saxena S, Varney ML, Singh RK. CXCR2: A Novel Mediator of Mammary Tumor Bone Metastasis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(5):1237.
12. Zeng J, Piscuoglio S, Aggarwal G, Magda J, Friedlander MA, Murray M, et al. Hormone receptor and HER2 assessment in breast carcinoma metastatic to bone: A comparison between FNA cell blocks and decalcified core needle biopsies. *Cancer Cytopathol.* 2020; 128(2):133-45.
13. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC. Clinical Notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(15):e458.
14. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(16):2784-95.
15. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31(31):3997-4013.
16. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol.* 2010; 28(10):1684-91.
17. Diessner J, Wischnowsky M, Stüber T, Stein R, Krockenberger M, Häusler S, et al. Evaluation of clinical parameters influencing the development of bone metastasis in breast cancer. *BMC Cancer.* 2016; 16:307.
18. Zhang H, Zhu W, Biskup E, Yang W, Yang Z, Wang H, et al. Incidence, risk factors and prognostic characteristics of bone metastases and skeletal-related events (SREs) in breast cancer patients: A systematic review of the real world data. *J Bone Oncol.* 2018; 11:38-50.
19. Park HS, Kim S, Kim K, Yoo H, Chae BJ, Bae JS, et al. Pattern of distant recurrence according to the molecular subtypes in Korean women with breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2012; 10:4.
20. Leone BA, Vallejo CT, Romero AO, Machiavelli MR, Pérez JE, Leone J, et al. Prognostic impact of metastatic pattern in stage IV breast cancer at initial diagnosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 161(3):537-48.
21. Arciero CA, Guo Y, Jiang R, Behera M, O'Regan R, Peng L, et al. ER+/HER2+ Breast Cancer Has Different Metastatic Patterns and Better Survival Than ER-/HER2+ Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2019; 19(4):236-45.
22. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, Price KN, Crivellari D, Snyder RD, et al. Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol.* 2013; 31(25):3083-90.

23. Belzarena AC, Binitie O, Letson D, Joyce DM. Intramedullary rod failure in metastatic breast cancer: Do triple negative cancer patients have more revision surgery? *J Bone Oncol.* 2021; 28:100358.
24. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Paish EC, Powe DG, Gee J, et al. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol.* 2007; 25(30):4772-8.
25. Bae SY, Kim S, Lee JH, Lee HC, Lee SK, Kil WH, et al. Poor prognosis of single hormone receptor- positive breast cancer: similar outcome as triple-negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2015; 15:138.
26. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget.* 2017; 8(17):27990-6.
27. Zhao H, Gong Y. The Prognosis of Single Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Stratified by HER2 Status. *Front Oncol.* 2021; 11:643956.
28. Manders K, van de Poll-Franse LV, Creemers GJ, Vreugdenhil G, van der Sangen MJ, Nieuwenhuijzen GA, et al. Clinical management of women with metastatic breast cancer: a descriptive study according to age group. *BMC Cancer.* 2006; 6:179.
29. Brennan MJ, Donegan WL, Appleby DE. The variability of estrogen receptors in metastatic breast cancer. *Am J Surg.* 1979; 137(2):260-2.
30. Holdaway IM, Bowditch JV. Variation in receptor status between primary and metastatic breast cancer. *Cancer.* 1983; 52(3):479-85.
31. Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol.* 2012; 30(21):2601-8.
32. Lindstrom L, Howell S, Astrom G, Wilking U, Lidbrink E, Armstrong A, et al. Controversies in the management of metastatic breast cancer: biologic evaluation of breast cancer-Should metastases be biopsied? *Am Soc Clin Oncol Ed Book.* 2010; e7-e12.
33. Hou Y, Shen R, Chaudhary S, Gao F, Li Z. Correlation of Expression of Breast Biomarkers in Primary and Metastatic Breast Carcinomas: A Single-Institution Experience. *Acta Cytol.* 2016; 60(5):481-9.
34. Rossi S, Basso M, Strippoli A, Dadduzio V, Cerchiaro E, Barile R, et al. Hormone Receptor Status and HER2 Expression in Primary Breast Cancer Compared With Synchronous Axillary Metastases or Recurrent Metastatic Disease. *Clin Breast Cancer.* 2015; 15(5):307-12.
35. Kao JY, Tsai JH, Wu TY, Wang CK, Kuo YL. Receptor discordance and phenotype change in metastatic breast cancer. *Asian J Surg.* 2021; 44(1):192-8.
36. Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Systemic Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2015; 33(24):2695-704.
37. Lin J, Goldstein L, Nesbit A, Chen MY. Influence of Hormone Receptor Status on Spinal Metastatic Lesions in Patients with Breast Cancer. *World Neurosurg.* 2016; 85:42-8.
38. Kozlow W, Guise TA. Breast cancer metastasis to bone: mechanisms of osteolysis and implications for therapy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2005; 10(2):169-80.
39. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1092:385-96.
40. Von Moos R, Body JJ, Egerdie B, Stopeck A, Brown J, Fallowfield L, et al. Pain and analgesic use associated with skeletal-related events in patients with advanced cancer and bone metastases. *Support Care Cancer.* 2016; 24(3):1327-37.
41. Sathiakumar N, Delzell E, Morrissey MA, Falkson C, Yong M, Chia V, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among women with breast cancer: a population-based analysis of U.S. Medicare beneficiaries, 1999-2006. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 131(1):231-8.
42. Wedin R, Skoog L, Bauer HC. Proliferation rate, hormone receptor status and p53 expression in skeletal metastasis of breast carcinoma. *Acta Oncol.* 2004; 43(5):460-6.
43. Shen T, Brandwein-Gensler M, Hameed O, Siegal GP, Wei S. Characterization of estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer. *Hum Pathol.* 2015; 46(11):1776-84.
44. Li Z, Wei H, Li S, Wu P, Mao X. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2022; 16:305-14.