

# Endokrina terapija hormonski ovisnog karcinoma dojke

---

Beus, Maja; Rajić, Zrinka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2019, 75, 445 - 464**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:074142>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



# Endokrina terapija hormonski ovisnog karcinoma dojke

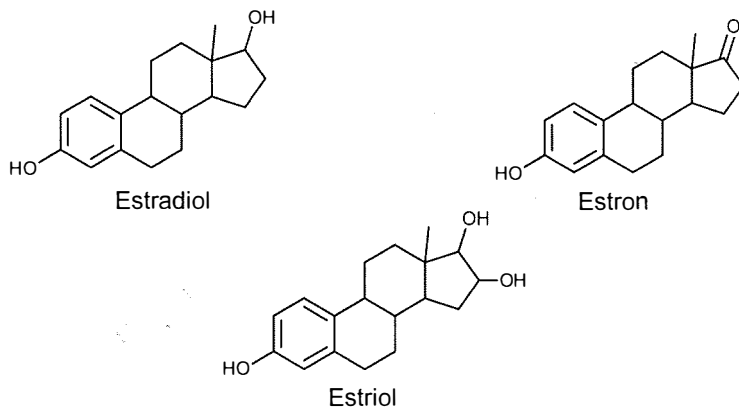
MAJA BEUS, ZRINKA RAJIĆ

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,  
Zavod za farmaceutsku kemiju, A. Kovačića 1, 10 000 Zagreb

## Estrogeni

Estrogeni su kemijski srodni steroidni hormoni, u koje ubrajamo estradiol, estron i estriol (slika 1.). To su ženski spolni hormoni koji potiču razvoj reproduktivnih tkiva, kao što su mliječne žlijezde, maternica i rodnica, te uzrokuju proliferaciju stanica odgovornih za razvoj većine sekundarnih spolnih obilježja u žena. Najjače djelovanje ima estradiol (1).

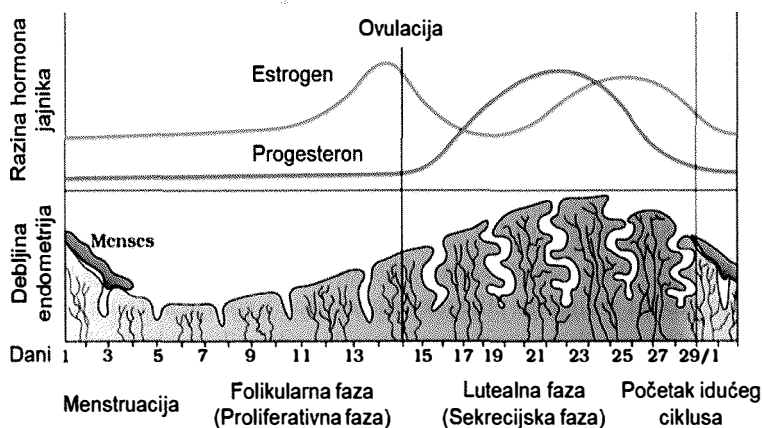
**Slika 1. ▶**  
Strukture  
estradiola,  
estriola i estrona



Glavno mjesto sinteze estrogena kod žena prije menopauze koje nisu trudne su jajnici, dok u trudnoći veće količine estrogena luči i posteljica. Manje količine estrogena mogu se sintetizirati u negonadnim organima, kao što su jetra, srce, koža i mozak. Za razliku od žena u reproduktivnoj dobi, kod djevojčica prije

puberteta i žena u menopauzi sinteza estrogena zbiva se u bubrezima, masnom tkivu, koži, mozgu i kostima (2, 3). Iako su estrogeni prvenstveno ženski hormoni, sinteza estrogena događa se i u testisima muškaraca gdje lokalno djeluju na razvijanje gonada i spermatogenezu (4).

Estrogeni tijekom menstrualnog ciklusa uzrokuju rast endometrija materice i potiču izlučivanje luteinizirajućeg hormona koji pokreće ovulaciju. Ukoliko jajna stanica nije oplođena, dolazi do naglog pada razine estrogena i počinje menstruacija, odnosno ljuštenje endometrija (slika 2.) (5).



Slika 2. ◀ Faze rasta endometrija i menstrualnog ciklusa (6)

Utjecaj estrogena na rast i metabolizam kostiju važan je u djetinjstvu, ali i kasnije. Tokom rasta potiče spajanje epifize kostiju s dijafizama, zbog čega preuranjen ulazak u pubertet uzrokuje niži rast. S druge strane, estrogeni koče aktivnost osteoklasta te u menopauzi, kada su puno niže razine estrogena, dolazi do povećane razgradnje kostiju što rezultira smanjenom gustoćom kostiju, osteopenijom i/ili osteoporozom (7, 8).

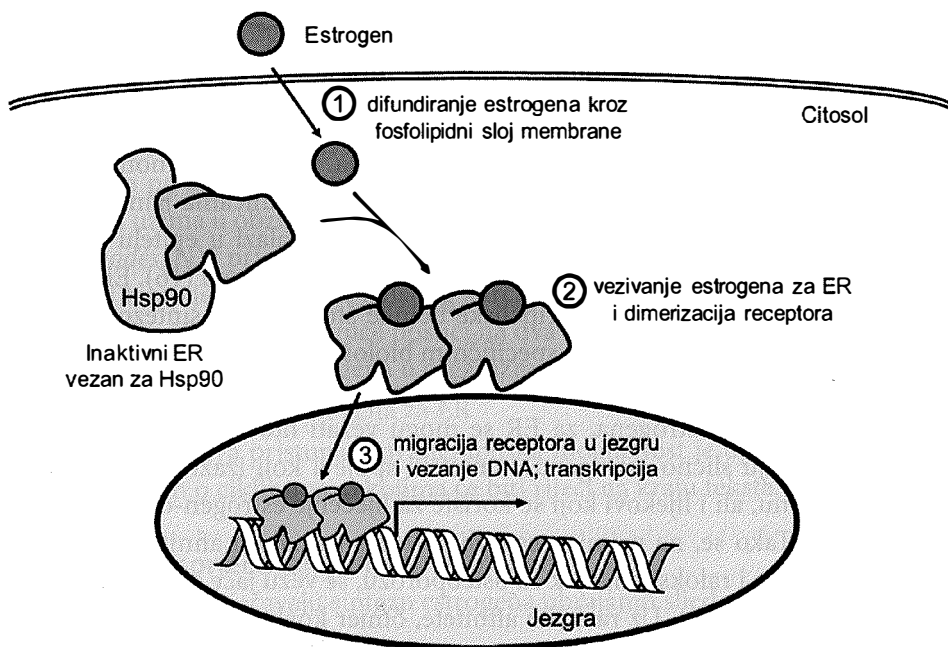
Koža s vremenom gubi elastičnost upravo zbog pada razine estrogena u krvi, zbog čega u menopauzi koža postaje tanja, smanjene elastičnosti, povećane suhoće i boranja (9).

Estrogeni također imaju veoma važnu ulogu u embrionalnom i fetalnom moždanom razvoju. Uočeni su anksioznost, dugotrajni kognitivni defekti i abnormalnosti ponašanja u djece čije su majke bile izložene djelovanju endokrinih disruptora tokom trudnoće (10).

## Estrogenski receptori

Estrogeni ispoljavaju svoje biološke učinke vezujući se za estrogenske receptore (ER) koji se nalaze u citosolu stanice (1). Estrogeni, zbog svoje lipofilne steroidne strukture, mogu slobodno difundirati kroz fosfolipidni dvosloj stanične membrane i ne trebaju posebne transportere. U citosolu stanice nalaze se inaktivni ER-i vezani za protein toplinskog šoka 90 (engl. *heat shock protein 90*, Hsp90) (11). Vezivanjem estrogena, dolazi do fosforilacije i dimerizacije receptora te migracije u jezgru. Ondje se vežu za specifične slijedove DNA (tzv. elementi hormonskog odgovora) i počinje transkripcija gena odgovornih za sintezu određenih proteina (slika 3.).

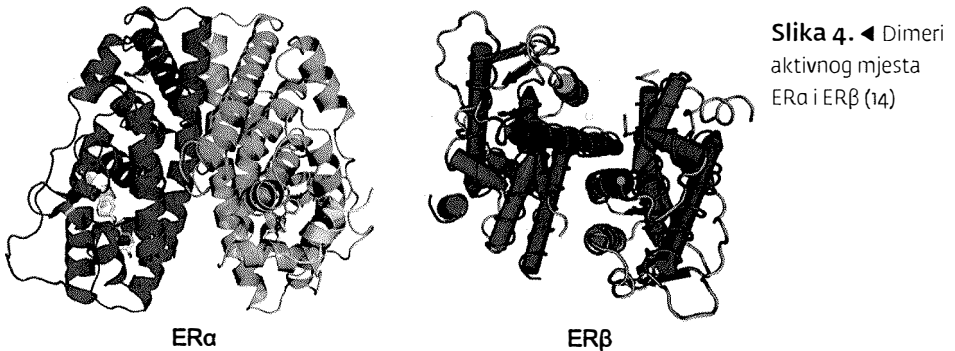
Postoje i membranski ER-i, koji uglavnom tvore kompleks s G-proteinom. Njihova biološka uloga još uvijek nije u potpunosti istražena (12).



Slika 3. ► Vezanje estrogena za estrogenski receptor

Postoje dvije vrste ER-a, ER $\alpha$  i ER $\beta$  te se njihovom dimerizacijom mogu stvoriti homodimeri ( $\alpha\alpha$  i  $\beta\beta$ ) ili heterodimeri ( $\alpha\beta$ ). Iako posjeduju relativno visoku razinu sličnosti slijeda aminokiselina (97 % u regiji koja se veže na DNA, te 56 % u aktivnom mjestu, odnosno domeni koja veže estrogene), ER $\alpha$  i ER $\beta$  su

kodirani različitim genima lociranim na različitim kromosomima (13). Oba receptora u aktivnom mjestu sadrže 12 heliksa, koji se razlikuju između receptora, što utječe na različite afinitete vezanja koaktivatora i korepresora što, u konačnici, utječe na afinitet vezanja na DNA (slika 4.).



Ekspresija ERα i ERβ različita je među tkivima. ERα se uglavnom nalazi u endometriju maternice, dojci, tekalnim i stromalnim stanicama jajnika, jetri i hipotalamusu muškaraca (15), dok se ERβ većinom nalazi u epitelu prostate, testisima, granuloznim stanicama jajnika, koštanoj srži i mozgu (16). ERα i ERβ imaju i različite nizvodne transkripcijske učinke što rezultira sintezom drugačijih proteina te njihovim tkivno-specifičnim biološkim učincima (17).

Kao što je već spomenuto, ERα i ERβ imaju različite afinitete za vezanje liganda. Osim endoestrogena, za ER se mogu vezati fitoestrogeni (biljni produkti koji djeluju slično estrogenu), sintetski spojevi koji izazivaju djelovanje slično estrogenu, ali i lijekovi koji se koriste za liječenje estrogen-ovisnog karcinoma dojke. Tako se, na primjer, estradiol veže s jednakim afinitetom za oba receptora, estron i raloksifen, lijek za osteoporozu, se vežu jače za ERα, a estriol i genistein za ERβ (18). Uz različite afinitete, omjer koaktivatora i korepresora varira među tkivima i upravo zbog toga isti ligandi mogu biti agonisti u nekim tkivima, a antagonisti u drugim (19).

### Karcinom dojke i estrogeni

Karcinom dojke je najčešći karcinom u žena i drugi po redu najčešći karcinom u svijetu. Prema podacima GLOBOCAN 2018, u svijetu je dijagnosticirano 2,089 milijuna karcinoma dojke u 2018. godini (20), dok u Hrvatskoj godišnje oboli približno 2500 žena (21). Osim toga, od karcinoma dojke mogu oboliti i

muškarci, koji čine oko 0,8–1 % oboljelih (22). Unatoč visokoj učestalosti, izlječenje karcinoma dojke ima pozitivan trend, te otprilike 90 % pacijenata preživi barem 5 godina nakon dijagnoze (23).

Iako estrogene imaju brojne pozitivne strane, oni mogu promovirati rast i razvoj određenih tipova karcinoma dojke (24), odnosno onih tipova karcinoma dojke čije stanice eksprimiraju ER (tzv. hormonski ovisni karcinom dojke). Dobra vijest je da će takvi karcinomi dojke vrlo vjerojatno reagirati na endokrinu terapiju (25). Uz ER, važan je i status receptora za progesteron (PR) i receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2). Upravo zbog različitog statusa receptora, karcinom dojke se može podijeliti na tri tipa: trostruko negativni, HER2+ pozitivni i hormonski ovisan karcinom dojke. Karcinomi koji imaju eksprimirani bilo koji od navedena tri receptora imaju bolju prognozu, iako su HER2+ karcinomi najagresivniji. Trostruko negativni karcinom dojke ima nešto lošiju prognozu jer se ne može liječiti lijekovima koji utječu na ER i razinu estrogena u organizmu, kao ni inhibitorima HER2, već je potrebna kombinacija operacije, zračenja i nespecifične kemoterapije (26). Najveći dio karcinoma dojke (otprilike 80 %) ima receptore za estrogen, a 60 % ER+ karcinoma ima i receptore za progesteron (27).

Osim po statusu receptora, karcinom dojke se klasificira prema TNM sistemu koji uzima u obzir veličinu tumora (T), zahvaćenost limfnih čvorova (engl. *lymph nodes*, N) i prisutnost metastaza (M).

Cilj terapije hormonski ovisnog karcinoma dojke uklanjanje je djelovanja estrogena na ER, što je moguće postići na dva načina:

1. Spriječiti sintezu estrogena u organizmu
2. Spriječiti vezanje estrogena za ER

Osim ova dva pristupa, nova terapijska mogućnost je upotreba inhibitora kinaza ovisnih o ciklinima, o kojima će biti riječi na kraju teksta.

### Lijekovi koji sprječavaju sintezu estrogena

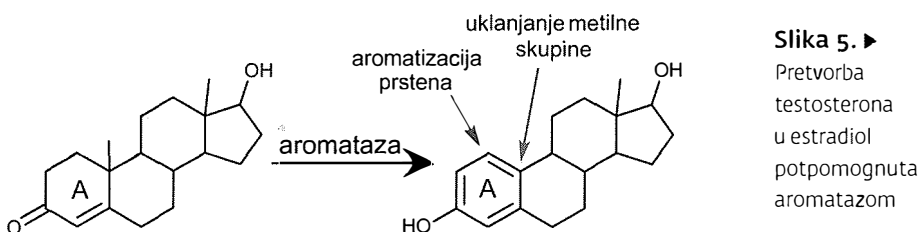
U lijekove koji sprječavaju sintezu estrogena ubrajamo sljedeće skupine lijekova:

1. Inhibitori aromataze
2. Agonisti faktora oslobađanja gonadotropina (engl. *gonadotropin-releasing hormone*, GnRH)
3. Androgeni

### Inhibitori aromataze

Aromataza je enzimski kompleks koji sudjeluje u biosintezi estrogena. Nalazi se na endoplazmatskom retikulumu te ga ubrajamo u porodicu citokrom

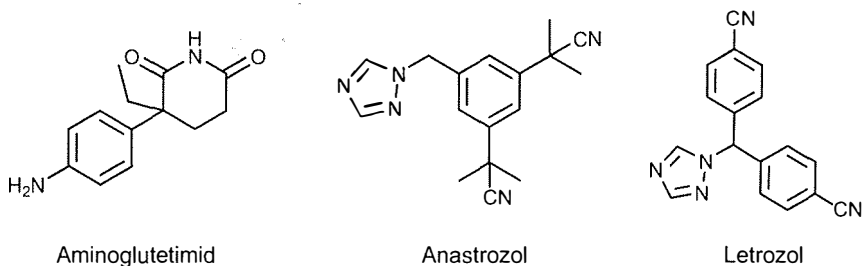
P450 proteina (28). Aromataza katalizira aromatizaciju prstena A muških spolnih hormona, testosterona i androstendiona, pri čemu nastaju ženski spolni hormoni, estradiol i estron (slika 5.). Aromataza se nalazi u tkivima u kojima se sintetizira estrogen, kao što su jajnici, dojka, maternica, rodica, kosti, mozak, srce i krvne žile (29). Inhibicijom ovog enzima u potpunosti je spriječena sinteza estrogena.



Nakon kirurškog odstranjenja ER+ karcinoma dojke, inhibitori aromataze su lijekovi prvog izbora u daljnjoj terapiji (30). Razlikujemo nesteroidne i steroidne inhibitore aromataze.

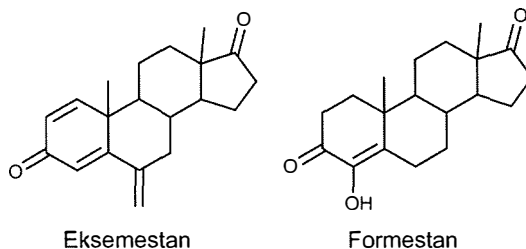
Prvi nesteroidni inhibitor bio je aminoglutetimid, neselektivan inhibitor koji blokira sintezu svih steroidnih hormona zbog čega više nije u širokoj upotrebi (31). Daljnjim istraživanjima razvijeni su lijekovi povoljnijeg profila djelovanja i veće selektivnosti prema aromatazi, te su danas u upotrebi anastrozol i letrozol (slika 6.). Nesteroidni inhibitori aromataze su kompetitivni reverzibilni inhibitori koji se nekovalentno vežu za hem u aktivnom mjestu enzima i time sprječavaju vezanje androgena. Budući da je ovaj proces reverzibilan, lijekovi mogu biti istisnuti s veznog mjesta u suvišku endogenog supstrata, tj. androgena (32).

Steroidni inhibitori aromataze su eksemestan i formestan (slika 7.). Oni su suicidalni supstrati, tj. ireverzibilni inhibitori koji se kovalentno vežu za enzim u



**Slika 6. ►** Strukture nesteroidnih inhibitora aromataze.

Slika 7. ► Strukture steroidnih inhibitora aromataze



njegovom aktivnom mjestu. Metabolizmom lijekova nastaju reaktivni intermedijeri koji se ireverzibilno vežu za enzim i inaktiviraju ga (32).

Svi inhibitori aromataze prvenstveno se primjenjuju u menopauzi, budući da je u žena u predmenopauzi veća produkcija estrogena. Ukoliko se ti lijekovi ipak moraju primjeniti kod žena u predmenopauzi, potrebno je primjeniti i lijekove koji inhibiraju povećanje razine gonadotropina, koji bi posljedično povećali stvaranje estrogena (33).

### Agonisti GnRH

Agonisti GnRH primjenjuju se u terapiji karcinoma dojke kod žena s funkcionalnim jajnicima. GnRH se oslobađa iz hipotalamusa, veže se na receptore za GnRH u adenohipofizi i potiče oslobađanje luteinizirajućeg hormona (LH) i folikul-stimulirajućeg hormona (FSH), koji utječu na razinu estrogena u organizmu (34)

Agonisti GnRH su dekaeptidi, peptidomimetici GnRH. Međutim, zbog promijenjenog slijeda aminokiselina na položajima 6 i 10, otporni su na djelovanje peptidaza koje razgrađuju GnRH (slika 8.), te ostaju dulje vrijeme vezani za receptore u adenohipofizi, u odnosu na prirodni neurotransmitor. Uslijed toga dolazi do desenzitizacije receptora za GnRH, smanjenja lučenja LH i FSH te smanjene količine estrogena na periferiji (35). Prvi lijek iz ove skupine bio je leuprolid, dok su ostali lijekovi buserelin, goserelin i triptorelin. Ovi lijekovi koriste se kod hormonski ovisnih karcinoma dojke žena u predmenopauzi i

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>GnRH</b>	piro	Glu	-His	-Trp	-Ser	-Tyr	-Gly	-Leu	-Arg	-Pro-Gly-NH <sub>2</sub>
<b>Leuprolid</b>	piro	Glu	-His	-Trp	-Ser	-Tyr-(D-Leu)	-Leu	-Arg	-Pro-etilamid	
<b>Goserelin</b>	piro	Glu	-His	-Trp	-Ser	-Tyr-(D-(t-Bu)Ser)	-Leu	-Arg	-Pro-NHNHCONH <sub>2</sub>	

Slika 8. ► Aminokiselinski slijed GnRH i agonista GnRH s naznačenim promjenama u strukturi



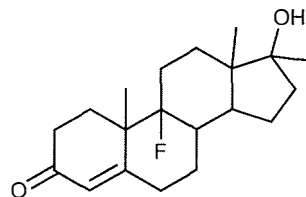
perimenopauzi, a mogu se koristiti i za ublažavanje znakova endometrioze, stanjivanje endometrija ili za liječenje nekih oblika raka prostate.

### Antagonisti GnRH

Antagonisti GnRH su također peptidomimetici GnRH te se vežu za receptore za GnRH u adenohipofizi i sprječavaju vezanje prirodnog neurotransmitora. Međutim, njihovo vezanje je antagonističkog karaktera i dovodi do smanjenja oslobađanja LH i FSH iz adenohipofize. Za razliku od agonista GnRH, ovi lijekovi se najčešće koriste u terapiji karcinoma prostate, endometrioze i neplodnosti. U usporedbi s agonistima GnRH, antagonisti imaju brže djelovanje i ne uzrokuju prvotni porast koncentracije FSH i LH (36). Glavni predstavnici ove skupine su cetroreliks, degareliks i ganireliks (37).

### Androgeni

Budući da je sinteza androgena također pod kontrolom LH, veće količine androgena mehanizmom negativne povratne sprege inhibiraju lučenje LH. Smanjena razina LH posljedično smanjuje količinu sintentiziranog estrogena (38). Glavni predstavnik ove skupine lijekova je fluoksimesteron koji je indiciran za liječenje hormonski ovisnog karcinoma dojke kod žena u menopauzi (39) (slika 9.).



Slika 9. ► Struktura fluoksimesterona

### Lijekovi koji sprječavaju vezanje estrogena na receptore

U drugu skupinu lijekova ubrajamo selektivne modulatore estrogenskih receptora (engl. *selective modulators of estrogen receptors*, SERM) i antagoniste estrogenskih receptora.

### Selektivni modulatori estrogenskih receptora

Selektivni modulatori estrogenskih receptora su lijekovi koji djeluju kao agonisti ili antagonisti ER, ovisno o tkivu/organu na koje djeluju. Pregled učinaka agonista i antagonista ER u različitim tkivima dan je u tablici 1.

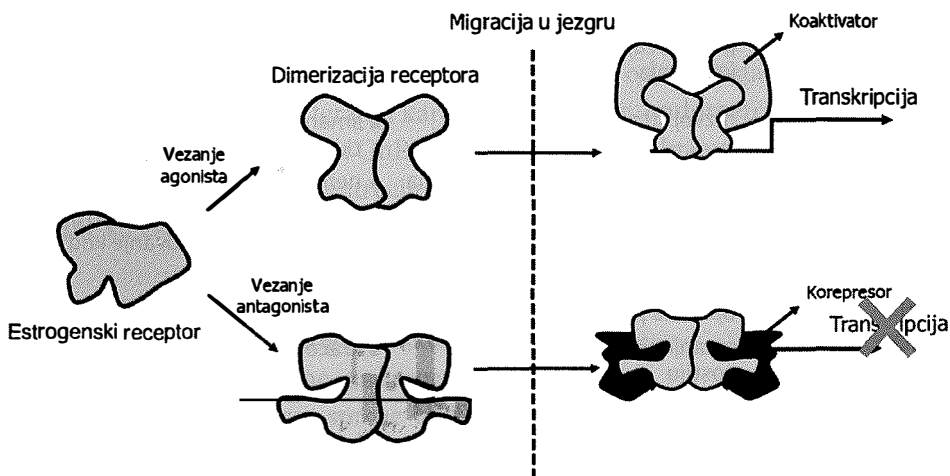
Jedinstveni farmakološki učinci SERM-a mogu se objasniti pomoću različite konformacije ER-a nakon vezanja SERM-a (40, 41) (slika 10.). Nakon vezanja liganda za ER i dimerizacije receptora, nastali dimer se preferabilno veže za koaktivatore ili korepresore (ovisno o strukturi) što kao posljedicu ima agonistički ili antagonistički učinak (41) (slika 10.). Jedna od pretpostavki je da

**Tablica 1.** ► Učinak agonista i antagonista ER u različitim tkivima.

Tkivo	Agonist	Antagonist
Endometrij maternice	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ rast mišića maternice</li> <li>■ razvoj endometrija</li> <li>■ kontinuirano izlaganje uzrokuje hiperplaziju endometrija i poremećaje menstrualnog krvarenja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ nedovoljno sazrijevanje maternice – neplodnost</li> <li>■ spriječena hiperplazija endometrija</li> </ul>
Dojka	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ razvoj strome i rast kanala</li> <li>■ stimulacija sinteze proteina odgovornih za razvoj karcinoma dojke</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ smanjenje mamografske gustoće tkiva dojke</li> <li>■ nemogućnost laktacije</li> <li>■ onemogućeno vezanje estrogena za ER i štetno djelovanje kod karcinoma</li> </ul>
Kosti	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ubrzana faza razvoja</li> <li>■ smanjenje brzine resorpcije kostiju</li> <li>■ poticanje apoptoze osteoklasta</li> <li>■ antagoniziranje osteoklastogena</li> <li>■ zatvaranje epifize dugih kostiju u pubertetu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ smanjenje koštane mase</li> <li>■ kraće i sitnije kosti</li> </ul>
Debelo crijevo	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ protektivno djelovanje; smanjenje učestalosti razvoja karcinoma kolona</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ gubitak onkosupresivnog signaliziranja putem ER</li> </ul>
Kardiovaskularni učinci	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ normalna funkcija i struktura krvnih žila</li> <li>■ povećanje koagulabilnosti krvi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ produljeno vrijeme krvarenja</li> </ul>
Metabolički učinci	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ normalna funkcija i struktura kože</li> <li>■ stimulacija masnog tkiva na proizvodnju leptina</li> <li>■ povišene razine lipoproteina visoke gustoće (HDL)</li> <li>■ neznatno smanjena razina lipoproteina niske gustoće (LDL)</li> <li>■ razina kolesterola snižena</li> <li>■ ukupni trigliceridi povećani</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ mogućnost razvoja otpornosti na inzulin</li> </ul>

vezanje SERM dovodi do drugačije konformacije receptora, pa se zbog toga drugačije vežu koaktivatori, odnosno korepresori. U tkivima gdje je SERM antagonist vežu se korepresori, u tkivima gdje je agonist vežu se koaktivatori.

Osim toga, u različitim tkivima je drugačija ekspresija ER $\alpha$  i ER $\beta$ , koji imaju različite afinitete za ligande. Uz to, omjer koaktivatora i korepresora varira među tkivima i upravo zbog toga isti ligandi mogu biti agonisti u nekim tkivima, a antagonisti u drugim (19).



Slika 10. ► Različiti učinak vežanja agonista i antagonista na konformaciju ER-a.

Idealan SERM trebao bi imati agonističko djelovanje na estrogenskim receptorima u kostima (prevencija osteoporoze) i debelom crijevu (prevencija karcinoma debelog crijeva) (42), a antagonističko u dojki (prevencija/terapija karcinoma dojke ovisnog o estrogenu) i maternici (prevencija/terapija karcinoma endometrija maternice). Jedan od neugodnih simptoma menopauze su vazomotorični simptomi (valunzi, noćno znojenje) zbog nedovoljne produkcije estrogena (43), međutim, trenutni SERM pogoršavaju navedene simptome (44, 45).

Lijekove iz ove skupine prema kemijskoj strukturi možemo podijeliti na:

- 1) derivate trifeniletena (tamoksifen, toremifen i ospemifen)
- 2) derivate benzotiofena (raloksifen)
- 3) derivate tetrahidropirola (lazofoksifen)
- 4) derivate indola (bazedoksifen).

Tamoksifen je uveden u terapiju davne 1977. i smatra se zlatnim standardom za liječenje ER+ karcinoma dojke (46). Dokazana je njegova djelotvornost u pacijentica s karcinomom dojke neovisno o njihovoj dobi (47), a najveću učinkovitost ima u prvih pet godina terapije (48, 49).

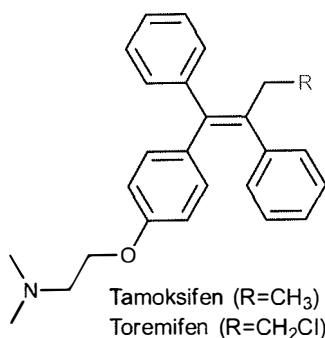
Toremifen je srodan lijek koji se od njega razlikuje samo po jednom atomu klora. Općenito, alkilni halogenidi nisu česti kod lijekova zbog svoje reaktivnosti. Uvođenje klora u molekulu rezultiralo je boljim toksikološkim profilom s manje nuspojave i jačim antagonističkim djelovanjem u dojki (50) (slika 11.). Indiciran je kao prva linija liječenja hormonski ovisnog karcinoma dojke u postmenopausalnih žena.

Raloksifen je derivat benzotiofena koji je odobren 1997. za terapiju osteoporoze, dok je 2007. godine odobren za prevenciju karcinoma dojke u postmenopausalnih pacijentica kod kojih postoji rizik od razvoja invazivnog karcinoma (51) (slika 12.). Farmakološko djelovanje mu je vrlo slično djelovanju tamoksifena i toremifena, osim što raloksifen posjeduje antagonističko u endometriju maternice i zbog toga neće povećati rizik od karcinoma endometrija (51, 52).

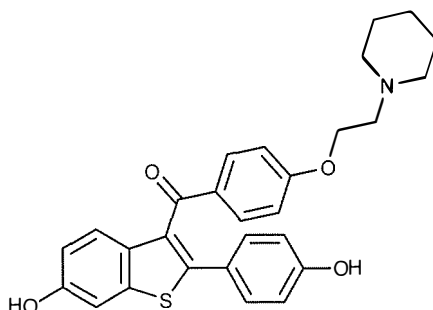
Usporedni pregled farmakološkog djelovanja i nuspojave estrogena i SERM-a koji se koriste za liječenje i prevenciju karcinoma dojke dan je u tablici 2.

Osim u terapiji karcinoma dojke, neki lijekovi iz ove skupine koriste se u prevenciji i terapiji osteoporoze zbog svog agonističkog djelovanja u kostima (53, 54), dok se neki koriste u terapiji vaginalne atrofije u menopauzi (54). Također, nedavna istraživanja su pokazala da ekspresija ER u stanicama endotela debelog crijeva smanjuje njihov tumorigeni potencijal. Starenjem i gubitkom estrogena povećava se mogućnost razvoja karcinoma debelog crijeva te bi SERM koji djeluju kao agonisti u debelom crijevu mogli imati protektivno djelovanje protiv karcinoma debelog crijeva (55).

Lazofoksifen i bezedoksifen odobreni su za liječenje postmenopausalne osteoporoze (56, 57), a ospemifen za liječenje postmenopausalne vaginalne atrofije (58) (slika 13.).



Slika 11. ► Strukture tamoksifena i toremifena

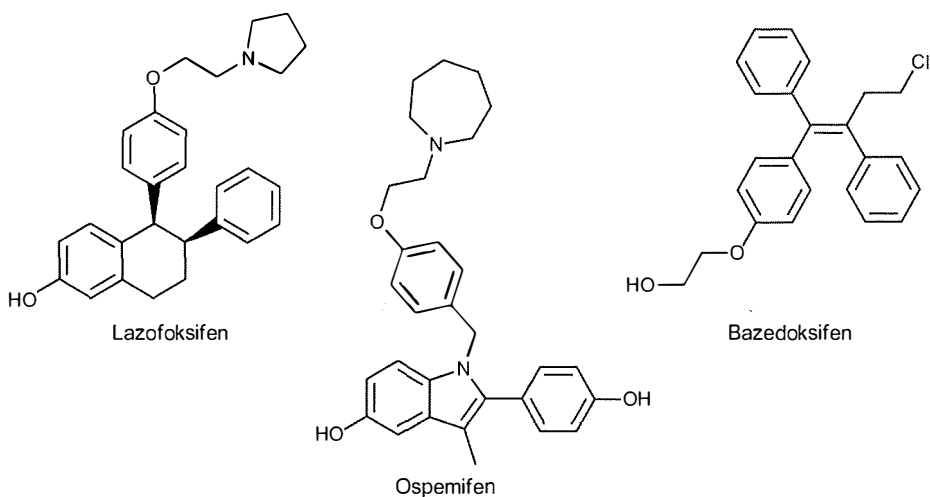


Slika 12. ► Struktura raloksifena

**Tablica 2.** ► Usporedba estrogena sa SERM-ima koji se koriste za liječenje i prevenciju karcinoma dojke.

Nuspojava	Estrogen	Tamoksifen	Toremifen	Raloksifen
Valunzi	↓↓↓	↑	↑	↑
Krvarenje maternice	↑↑↑	↑	↑	n.p.
Rizik od karcinoma endometrija	↑↑	↑	?	n.p.
Prevenција smanjenja gustoće kosti u postmenopauzi	↑↑↑	↑	n.p.	↑↑
Rizik od karcinoma dojke	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓
Povoljni lipidni status	↑↑↑	↑	↑↑	↑
Venska tromboza	↑↑	↑↑	?	↑↑

↑ – pojačani učinak; ↓ – smanjeni učinak; n.p. – nema promjene; ? – nepoznat učinak.



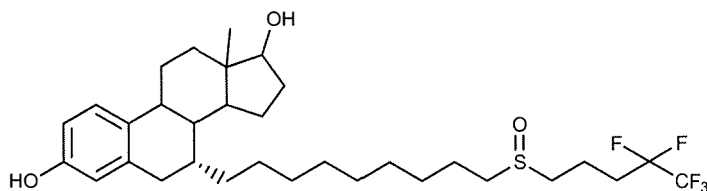
**Slika 13.** ► Strukture lazofoksifena, ospemifena i bazedoksifena.

### Potpuni antagonisti estrogenskih receptora

Za razliku od SERM-ova, potpuni antagonisti estrogenskih receptora su antagonisti na svim ER-ima u svim tkivima (59). Jedini lijek iz ove skupine je fulvestrant (60) (slika 14.). Fulvestrant ima steroidnu strukturu, odnosno fulvestrant je estradiol s lipofilnim lancem na C7. Praktički je netopljiv u vodi pa se ne može koristiti peroralno, već u obliku *i. m.* injekcija jednom mjesečno (61).

Slika 14. ►

Struktura  
fulvestranta

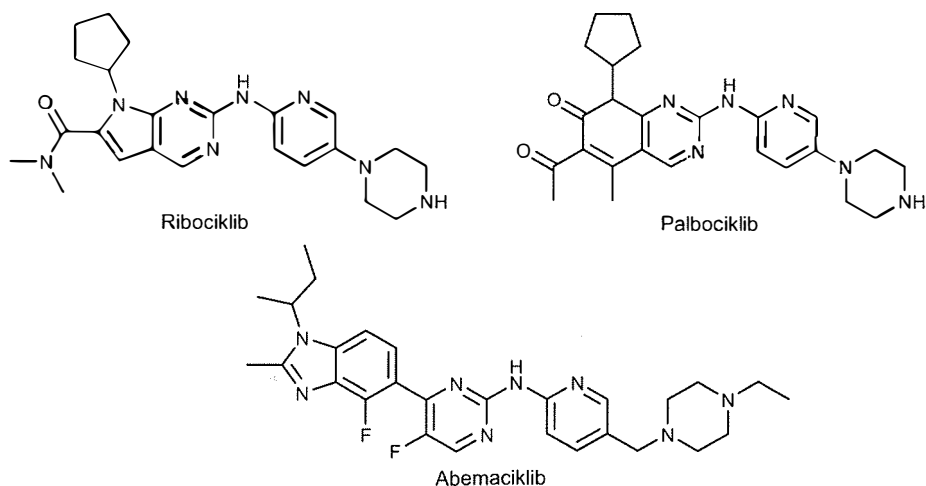


Fulvestrant ima relativno visok afinitet vezanja za ER (89 % afiniteta estradiola) te se na ER veže kao kompetitivni antagonist (62, 63). Vežanjem za ER, fulvestrant ometa dimerizaciju receptora i time sprječava njegovu migraciju u jezgru što dovodi po ubrzane razgradnje receptora (64, 65). Blokiranje i razgradnja ER nakon vezanja fulvestranta dovodi do kompletne inhibicije estrogenskog signaliziranja putem ER (59). Do nedavno je fulvestrant bio isključivo 2. linija liječenja karcinoma dojke (66, 67), međutim, od 2017. se koristi i kod postmenopausalnih žena s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke koje prethodno nisu primale endokrinu terapiju (68–70). U kombinaciji s palbociklibom, koristi se za liječenje hormonski ovisnog i HER2 negativnog karcinoma dojke.

### Inhibitori kinaza ovisnih o ciklinima

Promjene u regulaciji staničnog ciklusa su obilježja svih karcinoma uključujući i karcinom dojke (71). Stanični ciklus je reguliran ciklinima, proteinima koji kontroliraju prijelaze iz jedne faze staničnog ciklusa u iduću. U karcinomu dojke prisutna je hiperaktivnost ciklina D-tipa i njihovih partnerskih kinaza, ciklin-ovisne kinaze 4 (engl. *cyclin-dependent kinase 4*, CDK4) i CDK6. Ciklin D vežanjem za CDK4/6 stvara holoenzim koji fosforilira tumor-supresorski retinoblastoma (RB) protein i time omogućava prijelaz iz G1 u S fazu staničnog ciklusa (72).

Inhibitori CDK4/6 direktno blokiraju aktivnost ciklin D-CDK4/6 holoenzima i sprječavaju proliferaciju stanica karcinoma, tj. prijelazak iz G1 u S fazu staničnog ciklusa. Trenutno su odobrena tri inhibitora CDK4/6 za liječenje metastatskog karcinoma dojke ovisnog o estrogenu, a to su palbociklib, ribociklib i abemaciklib (73–76) (slika 15.). Ovi inhibitori primjenjuju se u kombinaciji s inhibitorima aromataze ili fulvestrantom, dok se abemaciklib može primjenjivati i kod pacijentica koje su već uzimale drugu terapiju (77). Inhibitori CDK4/6 primjenjuju se za liječenje ER+ karcinoma dojke jer, za razliku od ostalih karcinoma dojke, on ima očuvanu funkciju RB proteina koji može zaustaviti stanični ciklus (78).



Slika 15. ► Strukture ribocikliba, palbocikliba i abemacicliba.

## Kemoterapija

Kemoterapija je također jedan od terapijskih pristupa u liječenju karcinoma dojke, pogotovo trostruko negativnog ili HER2+ karcinoma. Ona se može primijeniti prije operacije kako bi se smanjilo tumorsko tkivo, nakon operacije za uništavanje stanica karcinoma koje su zaostale ili kod uznapredovalog karcinoma dojke koji se proširio izvan tkiva dojke. Među najčešće korištene lijekove spadaju antraciklini (doksorubicin, epirubicin), taksani (paklitaksel i docetaksel), 5-fluorouracil, ciklofosamid i karboplatin, a često se primjenjuje i kombinirna terapija 2 ili 3 lijeka (79).

## Smjernice za endokrinu terapiju hormonski ovisnog karcinoma dojke

Kao što je već spomenuto, tamoksifen je zlatni standard terapije ER+ karcinoma dojke. Pacijentice u predmenopauzi započinju terapiju s 20 mg tamoksifena jednom dnevno. Ona obično traje 5 godina, nakon čega se primjenjuje inhibitor aromataze, ali ovisno o menopauzalnom statusu, terapija tamoksifenom se može nastaviti. Pacijentice u postmenopauzi terapiju započinju inhibitorom aromataze, anastrozolom ili letrozolom, međutim, ukoliko je inhibitor aromataze kontraindiciran ili ga pacijentica ne podnosi dobro, može se primijeniti tamoksifen. Terapija inhibitorima aromataze obično traje 5 godina, nakon čega se primjenjuje tamoksifen ili se nastavlja terapija inhibitorom aromataze.

Ukoliko dođe do ponovne pojave karcinoma, u pacijentica u predmenopauzi se primjenjuje ili gosarelin subkutano u dozi od 3,6 mg jednom mjesečno, ili

inhibitor aromataze. U pacijentica u postmenopauzi se primjenjuje eksemestan ukoliko su prethodno primale anastrozol ili letrozol. Fulvestrant se primjenjuje u pacijentica koje ne toleriraju terapiju ili nisu u mogućnosti pridržavati se oralne terapije (80).

Iako je najčešće terapija prvog izbora, tamoksifen može uzrokovati ozbiljne nuspojave kao što je pojava krvnih ugrušaka, karcinom endometrija, bol u kostima/tumoru, promjene raspoloženja i depresivno raspoloženje (81). S druge strane, primjena inhibitora aromataze povećava rizik od pojavnosti osteoporoze. Preporučljivo je da se pacijenticama odredi denzitometrijski status prije početka terapije. Međutim, sam status-gustoće kostiju ne bi trebao spriječiti propisivanje inhibitora aromataze, već bi se trebale primjeniti druge mjere opreza kao što je redovito vježbanje, prestanak pušenja i prehrana bogata kalcijem (80).

## Zaključak

Iako je karcinom dojke i dalje najčešći karcinom u žena, dostupni su brojni lijekovi za terapiju pojedinih oblika karcinoma dojke, ovisno o tipu receptora na tumorskim stanicama (ER, HER2). Kod 80 % dijagnosticiranih karcinoma eksprimiran je ER, što omogućuje primjenu lijekova koji utječu na biosintezu estrogena ili njihovo vezanje na ER. U budućnosti će nova otkrića o mehanizmima nastanka i razvoja karcinoma dojke olakšati istraživanje i razvoj novih inovativnih lijekova za terapiju ove zloćudne bolesti.

## Zahvale

Rad doktorandice Maje Beus financiran je iz »Projekta razvoja karijera mladih istraživača – izobrazba novih doktora znanosti« Hrvatske zaklade za znanost koji je financirala Europska unija iz Europskog socijalnog fonda.

6

2019

## Endocrine treatment of hormone receptor positive breast cancer

M. Beus, Z. Rajić

**Abstract** Estrogens are the key female hormones that induce the development of reproductive tissues and secondary sex characteristics. The effects of estrogens are mediated by binding to the estrogen receptors present in the cell cytosole which triggers the translocation of the receptor to the nucleus and transcription of DNA. Other beneficial effects include osteoclast inhibition,



prevention of colon cancer, more favourable lipoprotein status, as well as protective cardiovascular effects. However, estrogens also promote the growth of breast cancer that expresses estrogen receptors. The therapeutic goal is the elimination of the estrogen effect on its receptors in the breast cancer tissue, which can be achieved through interference with estrogen biosynthesis or blockade of the estrogen binding to estrogen receptors. Drugs that interfere with estrogen biosynthesis are aromatase inhibitors, agonists and antagonists of gonadotropin-releasing hormone, and adrogens, whereas selective modulators of estrogen receptors and estrogen antagonists block the binding of estrogen. Inhibitors of cyclin-dependent kinases are also a valuable therapeutic option for estrogen-dependent breast cancer.

## Literatura – References

1. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. 12. ed. Medicinska naklada, 2012.
2. Inoue T, Miki Y, Abe K, Hatori M, Hosaka M, Kariya Y, Kakuo S, Fujimura T, Hachiya A, Honma S, Aiba S, Sasano H. Sex steroid synthesis in human skin in situ: the roles of aromatase and steroidogenic acute regulatory protein in the homeostasis of human skin. *Mol Cell Endocrinol*. 2012; 362:19–28.
3. Watanabe M, Noda M, Nakajin S. Aromatase expression in a human osteoblastic cell line increases in response to prostaglandin E(2) in a dexamethasone-dependent fashion. *Steroids*. 2007; 72:686–692.
4. Carreau S, Bouraima-Lelong H, Delalande C. Role of estrogens in spermatogenesis. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012; 4:1–11.
5. Hawkins SM, Matzuk MM. The menstrual cycle: basic biology. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1135:10–18.
6. <http://www.drpgbiology.com/menstrual-cycle/>, datum pristupa: 8.12.2018.
7. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*. 2012; 23:576–581.
8. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest*. 2000; 106:1203–1204.
9. Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol*. 2013; 5:264–270.
10. Rao ML, Kölsch H. Effects of estrogen on brain development and neuroprotection-implications for negative symptoms in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28:83–96.
11. Beliakoff J, Whitesell L. Hsp90: an emerging target for breast cancer therapy. *Anticancer Drugs*. 2004; 15:651–662.
12. Funakoshi T, Yanai A, Shinoda K, Kawano MM, Mizukami Y. G protein-coupled receptor 30 is an estrogen receptor in the plasma membrane. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 346:904–910.
13. Kong EH, Pike AC, Hubbard RE. Structure and mechanism of the oestrogen receptor. *Biochem Soc Trans*. 2003; 31:56–59.
14. <https://www.rcsb.org/>, datum pristupa: 8.12.2018.
15. Lane PH. Estrogen receptors in the kidney: lessons from genetically altered mice. *Genet Med*. 2008; 5:S11–S18.

16. Weiser MJ, Foradori CD, Handa RJ. Estrogen receptor beta in the brain: from form to function. *Brain Res Rev.* 2008; 57:309–320.
17. Hwang KA, Park SH, Yi BR, Choi KC. Gene alterations of ovarian cancer cells expressing estrogen receptors by estrogen and bisphenol A using microarray analysis. *Lab Anim Res.* 2011; 27:99–107.
18. Zhu BT, Han GZ, Shim JY, Wen Y, Jiang XR. Quantitative structure-activity relationship of various endogenous estrogen metabolites for human estrogen receptor alpha and beta subtypes: Insights into the structural determinants favoring a differential subtype binding. *Endocrinology.* 2006; 147:4132–50.
19. Shang Y, Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science.* 2002; 295:2465–2468.
20. <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>, datum pristupa: 26.1.2019.
21. <http://www.onkologija.hr/rak-dojke/rak-dojke-statistika/>, datum pristupa: 26.1.2019.
22. Gomez-Raposo C, Zambrana Tevar F, Sereno Moyano M, Lopez Gomez M, Casado E. Male breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36:451–457.
23. <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/statistics/2015>, datum pristupa: 26.1.2019.
24. Russo J, Russo IH. The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006; 102:89–96.
25. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzelka L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013; 381(9869):805–816.
26. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:1938–1948.
27. <https://www.webmd.com/breast-cancer/guide/breast-cancer-types-er-positive-her2-positive#1>, datum pristupa: 26.1.2019.
28. Manna PR, Molehin D, Ahmed AU. Chapter Eleven – Dysregulation of Aromatase in Breast, Endometrial, and Ovarian Cancers: An Overview of Therapeutic Strategies. *Prog Mol Biol Tran Sci.* 2016; 144:487–537.
29. Fabian CJ. The what, why and how of aromatase inhibitors: hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer. *Int J Clin Pract.* 2007; 61:2051–2063.
30. Waldman SA, Terzic A. *Pharmacology and therapeutics: principles to practice.* 1. ed. Canada: Elsevier, 2009.
31. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00357>, datum pristupa: 9.12.2018.
32. Miller WR, Bartlett J, Brodie AM, Brueggemeier RW, di Salle E, Lønning PE, Llombart A, Maass N, Maudelonde T, Sasano H, Goss PE. Aromatase inhibitors: are there differences between steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors and do they matter? *Oncologist.* 2008; 13:829–837.

33. Winer EP. Optimizing endocrine therapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23:1609–1610.
34. Furr BJ. Pharmacology of the luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue, 'Zoladex'. *Horm Res* 1989, 32:86–92.
35. Robertson JF, Blamey RW. The use of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonists in early and advanced breast cancer in pre- and perimenopausal women. *Eur J Cancer.* 2003; 39:861–869.
36. Mydlo J, Godec J. *Prostate Cancer: Science and Clinical Practice*, 2. ed. Academic Press, 2015.
37. Cook T, Sheridan TP. Development of GnRH Antagonists for Prostate Cancer: New Approaches to Treatment. *The Oncologist* 2000; 5:162–168.
38. Kotsopoulos J, Narod SA. Androgens and breast cancer. *Steroids.* 2012; 77:1–9.
39. <https://www.drugs.com/ppa/fluoxymesterone.html>, datum pristupa: 9.12.2018.
40. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med.* 2003; 348:618–629.
41. Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S, Gustafsson JA. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$ . *Endocrinology.* 1997; 138:863–870.
42. Lee WL, Cheng MH, Chao HT, Wang PH. The role of selective estrogen receptor modulators on breast cancer: from tamoxifen to raloxifene. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008; 47:24–31.
43. Iqbal J, Zaidi M. Understanding Estrogen Action during Menopause. *Endocrinology.* 2009; 150:3443–3445.
44. Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ, Shah A, Lindsay R, Mitlak BH, Huster W, Draper MW, Harper KD, Heath H 3rd, Gennari C, Christiansen C, Arnaud CD, Delmas PD. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 doubleblind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med.* 2000; 160:3444–3450.
45. Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A, Ylikorkala O. Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:1158–1162.
46. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90:1371–1388.
47. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 1998;351:1451–1467.
48. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for the lymph-node negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:684–690.
49. Abrams JS. Tamoxifen: five versus ten years — is the end in sight? *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:662–664.
50. Miller CP. SERMs: evolutionary chemistry, revolutionary biology. *Curr Pharm Des.* 2002; 8:2089–2111.

51. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/raloxifenehydrochloride>, datum pristupa: 12.12.2018.
52. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE Randomized Trial. *JAMA*. 1999; 281:2189–2197.
53. Turken S, Siris E, Seldin D, Flaster E, Hyman G, Lindsay R. Effects of tamoxifen on spinal bone density in women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81:1086–1088.
54. Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, Carbone PP, DeMets DL. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med*. 1992; 26:85285–85286.
55. Barzi A, Lenz AM, Labonte MJ, Lenz HJ. Molecular Pathways: Estrogen Pathway in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2013; 19:10.1158/1078-0432.CCR-13-0325.
56. <https://www.drugs.com/history/fablyn.html>, datum pristupa: 12.12.2018.
57. <https://www.drugs.com/mtm/bazedoxifene-and-conjugated-estrogens.html>, datum pristupa: 12.12.2018.
58. <https://www.drugs.com/mtm/ospemifene.html>, datum pristupa: 12.12.2018.
59. Osborne CK, Wakeling A, Nicholson RI. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *Br J Cancer* 2004; 90:S2–S6.
60. <https://www.drugs.com/mtm/fulvestrant.html>, datum pristupa: 12.12.2018.
61. <https://reference.medscape.com/drug/faslodex-fulvestrant-342224>, datum pristupa: 30.1.2019.
62. Wakeling AE, Bowler J. Steroidal pure antioestrogens. *J Endocrinol*. 1987; 112:R7–R10.
63. Fan M, Rickert EL, Chen L, Aftab SA, Nephew KP, Weatherman RV. Characterization of molecular and structural determinants of selective estrogen receptor downregulators. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 103:37–44.
64. Fawell SE, White R, Hoare S, Sydenham M, Page M, Parker MG. Inhibition of estrogen receptor-DNA binding by the »pure« antiestrogen ICI 164,384 appears to be mediated by impaired receptor dimerization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87:6883–6887.
65. Nicholson RI, Gee JM, Manning DL, Wakeling AE, Montano MM, Katzenellenbogen BS. Responses to pure antiestrogens (ICI 164384, ICI 182780) in estrogen-sensitive and -resistant experimental and clinical breast cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 1995; 761:148–163.
66. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Garnett S, Lindemann JP, Sapunar F, Martin M. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with oestrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28:4594–4600.
67. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Malorni L, Garnett S, Rukazenzov Y, Martin M. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs. 250 mg in the randomised CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106:1–7.

68. <https://www.esmo.org/Oncology-News/EMA-Recommends-Extension-of-Indications-for-Fulvestrant>, datum pristupa: 2.2.2019.
69. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021344s034lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021344s034lbl.pdf), datum pristupa: 2.2.2019.
70. <https://reference.medscape.com/drug/faslodex-fulvestrant-342224>, datum pristupa: 2.2.2019.
71. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144:646–674.
72. Yu Q, Geng Y, Sicinski P. Specific protection against breast cancers by cyclin D1 ablation. *Nature* 2001; 411:1017–1021.
73. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16:25–35
74. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Petrakova K, Hart LL, Villanueva C, Chan A, Jakobsen E, Nusch A, Burdaeva O, Grischke EM, Alba E, Wist E, Marschner N, Favret AM, Yardley D, Bachelot T, Tseng LM, Blau S, Xuan F, Souami F, Miller M, Germa C, Hirawat S, O'Shaughnessy J. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1738–1748.
75. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen SC, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35:3638–3646.
76. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1925–1936.
77. Spring LM, Wander SA, Zangardi M, Bardia A. CDK 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions. *Curr Oncol Rep* 2019; 21:25.
78. Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, Ginther C, Atefi M, Chen I, Fowst C, Los G, Slamon DJ. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res* 2009; 11:R77.
79. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/chemotherapy-for-breast-cancer.html>, datum pristupa: 9.6.2019.
80. <https://www.england.nhs.uk/mids-east/wp-content/uploads/sites/7/2018/02/guidelines-for-the-management-of-breast-cancer-v1.pdf>, datum pristupa: 12.6.2019.
81. [https://www.breastcancer.org/treatment/hormonal/comp\\_chart](https://www.breastcancer.org/treatment/hormonal/comp_chart), datum pristupa: 16.6.2019.

Primljeno 6. veljače 2019..