

РЕЦЕПТОРСКИ СТАТУС ЕСТРОГЕНА И ПРОГЕСТЕРОНА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ ОПЕРИСАНИХ ЖЕНА У ОДНОСУ НА ГОДИНЕ СТАРОСТИ

Милош Почековац,¹ Кристина Давидовић,² Мирјана Стојановић,¹
Милена Стојановић,¹ Слађана Михајловић,¹ Слађана Марковић,³ Јово Паскаш¹

¹ КБЦ „Др Драгиша Мишовић – Дедиње“

² Универзитетски клинички центар Србије, Ургентни центар

³ In MediS, специјалистичка ординација из области интерне медицине

PROGESTERONE AND OESTROGEN RECEPTOR STATUS IN BREAST CARCINOMA IN SURGICALLY TREATED WOMEN RELATIVE TO AGE

Miloš Počekovac,¹ Kristina Davidović,² Mirjana Stojanović,¹ Milena Stojanović,¹
Sladana Mihajlović,¹ Sladana Marković,³ Jovo Paskaš¹

¹ CHC „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“

² University Clinical Centre of Serbia, Emergency Centre

³ In MediS, Specialised Internal Medicine Practice

Сажетак

Карцином дојке због своје учесталости, морбидитета и морталитета представља најзначајнију малигну болест код жена. Важан прогностички и предиктивни фактор карцинома дојке представља статус естрогенских и прогестеронских рецептора. Циљ истраживања је био одређивање естроген и прогестерон рецепторског статуса примарног карцинома дојке у односу на старост пацијенткиња. Висок садржај рецептора указује да ће одговор на ендокрину терапију бити активан. Студије су показале да око 70% карцинома дојке има позитивне естрогенске рецепторе, док је 30% негативно. Анализирано је 337 пацијенткиња оперисаних у регионалном центру у Крушевцу у периоду од 1.1.2011. до 31.12.2013. године. Све пацијенткиње су у односу на хормонски статус подељене у четири групе, а затим је свака група тестирана на одређене параметре. Све пацијенткиње су имале хистопатолошки налаз и потврду дијагнозе. Пацијенткиње којима је одређен рецепторски статус (329), подељене су у четири групе у зависности од статуса стероидних (естроген и прогестерон) рецептора. Анализа података је вршена у односу на хормонску сензитивност, при чему су пацијенткиње подељене у две подгрупе: хормонсензитивну и хормононсензитивну. Наши резултати показују да је 67,65% карцинома ER+/PR+, 9,19% ER+/PR-, 0,59% ER-/PR+, а 21% ER-/PR- 17,21, док је 18 жена (5,34%) неиспитано. Наш низак проценат ER-/PR- од 17,21 вероватно је резултат чињенице да је у испитиваној популацији само 18 (5,34%) оболелих било до 40 година старости. Проценат ER+/PR+ у укупном узорку жена који износи 67,65% се у постменопаузи креће и до преко 90%, док је концентрација ER-/PR- код млађих болесница износила 33,33%. Испитивање естроген и прогестерон рецепторског статуса у односу на године старости је показало да проценат пацијенткиња са позитивним ER/PR статусом статистички значајно расте са годинама старости, а проценат хормононсензитивних опада, али тад није статистички значајан.

Abstract

Due to its frequency, morbidity and mortality, breast cancer represents the most significant malignancy in women. Oestrogen and progesterone receptor status is used as an important prognostic and predictive factor in breast cancer. The purpose of this research was to determine estrogen and progesterone receptor status of primary breast cancer relative to patient age. High receptor level indicates an active response to endocrine therapy. Studies have shown that about 70% of breast cancers are oestrogen receptor positive, while 30% are negative. The study encompassed 337 patients operated at the Kruševac Regional Centre in the period from 1 January 2011 to 31 December 2013. The patients were classified into four groups according to their hormonal status, after which all groups were tested for certain parameters. All patients had histopathological findings and diagnosis confirmation. Patients with a determined receptor status (329) were divided into four groups depending on the steroid (oestrogen and progesterone) receptor status. Data was analysed with regard to hormonal sensitivity with the patients split into two subgroups: hormone-sensitive and hormone-insensitive. Our results show that 67.65% of the carcinoma were ER+/PR+, 9.19% ER+/PR-, 0.59% ER-/PR+, and 21% ER-/PR- 17.21, while 18 women (5.34%) were not tested. Our low percentage of ER-/PR- of 17.21% is probably due to the fact that only 18 (5.34%) of the patients were younger than 40. The average share of ER+/PR+, found in our study to be 67.65% goes to over 90% in postmenopausal patients, while the share of ER-/PR- amounts to 33.33% in younger patients. The study of oestrogen and progesterone receptor status relative to the patient's age showed that the percentage of patients with ER/PR positive status increases statistically significantly with age and the percentage of hormone insensitive cancers declines, but this decline is not statistically significant.

Кључне речи: карцином дојке, рецепторски статус, естроген, прогестерон

Key words: breast cancer, receptor status, oestrogen, progesterone

Прогностички фактори који се користе код примарног карцинома дојке могу бити везани за пацијенте (године старости и менструални статус) и за тумор. То је хетерогена болест која обухвата бројне енитете са специфичним патолошким карактеристикама и различитим биолошким понашањем. Прогностички фактори могу се грубо поделити на оне традиционалне и новије који обухватају низ фактора, од којих су многи још предмет испитивања и клиничких студија. Најважнији прогностички фактори код раног карцинома дојке су:

- величина тумора
- експресија естрогенских и прогестеронских рецептора (ЕР/ПР)
- експресија рецептора хуманог епидермалног фактора раста 2 (HER-2)
- туморска хистологија
- степен хистолошке диференцијације тумора
- маркер пролиферације и присуство лимфоваскуларне инвазије [1].

Око 75% свих карцинома дојке је хормонски позитивно [2]. Хормонски рецептори код карцинома дојке немају само прогностички, већ и предиктивни значај. Тумори који су високо хормонски позитивни боље ће реаговати на хормонску терапију од оних који су слабо хормонски позитивни. ЕР негативни (ЕР-) тумори боље реагују на хемотерапију од ЕР+ [3]. Болеснице са ЕР+ туморима имају дужи период преживљавања без болести у односу на оне са ЕР- туморима [4].

Тестирањем ћелија карцинома дојке извађених биопсијом или операцијом одређује се присуство одређених протеина који су рецептори за естроген или прогестерон. Када се ови хормони вежу за рецепторе они стимулишу раст карцинома. Карцином се назива позитивним или негативним на хормонске рецепторе, у зависности да ли има или нема ове рецепторе (протеине). Стање хормонских рецептора је важно у одлучивању начина лечења. Ћелије карцинома дојке могу имати један, оба или ниједан од ових рецептора. Одређивање присуства рецептора за естроген и прогестерон се врши имунохистохемијским тестом. Хормонска терапија се састоји у давању лекова који снижавају ниво ових хормона или блокирају њихове рецепторе [5, 6, 7].

Присуство рецептора за естроген и прогестерон у ткивима као и карциному дојке је неопходно да би ови хормони испољили свој ефекат. Степен експресије естроген рецептора (ЕР) указује на хормонску сензитивност или зависност карцинома. Тумори који садрже велике количине ЕР протеина су естроген позитивни (ЕР+) и

Introduction

Prognostic factors used in primary breast cancer can be related to the patient (age, menstrual status) and to the tumour itself. This is a heterogeneous disease encompassing many entities with particular pathological characteristics and different biological behaviours. Prognostic factors can be roughly divided into traditional and novel, encompassing a whole range of factors of which many are still the subject of research and clinical trials. The most important prognostic factors in early breast carcinoma are:

- tumour size
- oestrogen and progesterone receptor expression (ER/PR)
- expression of the human epidermal growth factor 2 (HER-2)
- tumour histology
- level of the histological differentiation of the tumour
- proliferation marker and presence of lymphatic vascular invasion [1].

About 75% of all breast cancers are hormone-positive [2]. Hormone receptors are not only of prognostic, but also of predictive importance in breast cancer. Highly hormone-positive tumours will respond better to hormone therapy than those that are weakly hormone-positive. ER negative (ER-) tumours respond better to chemotherapy than ER+ [3]. Patients with ER+ tumours have a longer disease-free survival period compared to those with ER-tumours [4].

Breast cancer cells retrieved by biopsy or surgery are tested for the presence of certain proteins, which are oestrogen or progesterone receptors. When these hormones bind to their receptors, they stimulate cancer growth. A cancer is considered hormone receptor-positive or negative depending on whether it contains, or does not contain these receptors (proteins). Hormone receptor status is important in deciding on the treatment path. Breast cancer cells can have one, both, or neither of these receptors. The presence of oestrogen and progesterone receptors is determined using an immunohistochemical test. Hormone therapy consists of administering medicines that lower the levels of these hormones or block their receptors [5, 6, 7].

The presence of oestrogen and progesterone receptors in tissues, as well as in the breast carcinoma, is needed for the hormones to show their effect. The level of oestrogen receptor (ER) expression indicates hormonal sensitivity or dependency of the carcinoma. Tumours comprising large quantities of ER proteins are oestrogen-positive (ER+) and usually respond favourably to anti-hormone therapy with Tamoxifen. This treatment is far less efficient in inhibiting

РЕЦЕПТОРСКИ СТАТУС ЕСТРОГЕНА И ПРОГЕСТЕРОНА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ ОПЕРИСАНИХ ЖЕНА У ОДНОСУ НА ГОДИНЕ СТАРОСТИ

М. Почековац, К. Давидовић, М. Стојановић, М. Стојановић, С. Михајловић, С. Марковић, Ј. Паскаш

обично реагују повољно на антихормонску терапију Тамоксифеном. Ова терапија је знатно мање ефикасна у инхибицији пролиферације туморских ћелија код тумора са ниским нивоом (ЕР-).

Циљ истраживања је одређивање естроген и прогестерон рецепторског статуса примарног карцинома дојке у односу на старост болесница.

Метод

Анализирано је 337 болесница оперисаних у регионалном центру у Крушевцу у периоду од 1.1.2011. до 31.12.2013. године. Све пациенткиње су у односу на хормонски статус подељене у четири групе, а затим је свака група тестирана на одређене параметре. Све болеснице су имале патохистолошки налаз и потврду дигјагнозе. Болеснице којима је одређен рецепторски статус (329) су подељене у четири групе у зависности од статуса стероидних (естроген и прогестерон) рецептора. Анализа података је вршена у односу на хормонску сензитивност, при чему су болеснице подељене у две подгрупе: хормоносензитивну и хормононесензитивну.

Резултати

Рецепторски статус ЕР/ПР карцинома дојке оперисаних жена

У трогодишњем периоду у Регионалном центру у Крушевцу од примарног карцинома дојке оперисано је 337 жена. Рецепторски статус (естроген/прогестерон) и HER2 рецептор је одређен код 319 пациенткиња, а код 18 није (табела 1).

Табела 1. Оперисане болеснице и њихов рецепторски статус ЕР/ПР

tumour cell proliferation in tumours with a low receptor level (ER-).

The aim of the study was to determine the estrogen and progesterone receptor status of primary breast cancer relative to the age of the patient.

Method

The study encompassed 337 patients operated at the Kruševac Regional Centre in the period from 1 January 2011 to 31 December 2013. The patients were classified into four groups according to their hormonal status, after which all groups were tested for certain parameters. All patients had histopathological findings and diagnosis confirmation. Patients with a determined receptor status (329) were divided into four groups depending on the steroid (oestrogen and progesterone) receptor status. Data was analysed with regard to hormonal sensitivity with the patients split into two subgroups: hormone-sensitive and hormone-insensitive.

Results

Receptor status (ER/PR) of breast cancer in surgically treated women

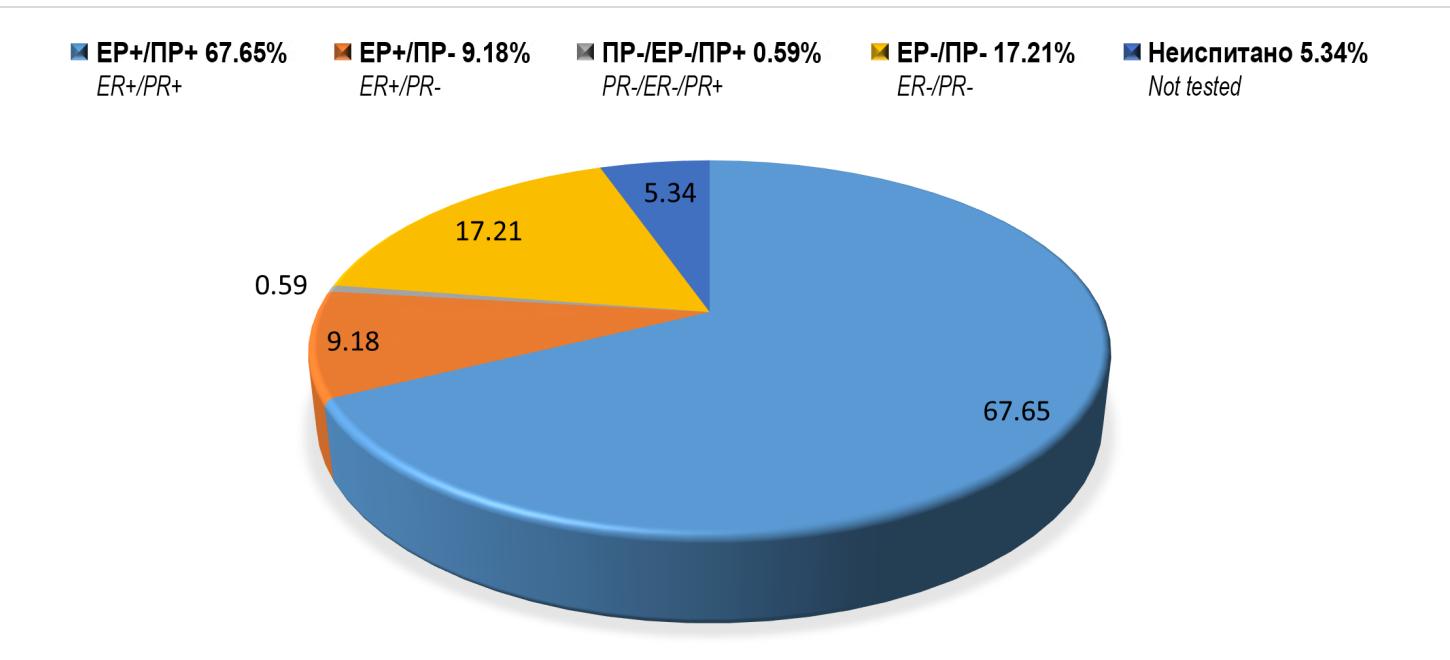
In a period of three years, 337 women were surgically treated for primary breast cancer in the Regional Centre in Kruševac. Receptor status (oestrogen/progesterone and HER2 receptor) was determined in 319 patients and not determined in 18 (Table 1).

Table 1. Surgically treated patients and their ER/PR receptor status

Редни број No.	Каррактеристике рецептора Receptor properties	N	%
1	ЕР+ПР+ ER+PR+	228	67,65
2	ЕР+ПР- ER+PR-	31	9,19
3	ЕР-ПР+ ER-PR+	2	0,59
4	ЕР-ПР- ER-PR-	58	17,21
5	Неиспитано Not tested	18	5,34
6	УКУПНО TOTAL	337	100

У односу на укупан број оперисаних ER+ PR+ је регистрован код 228 (67,65%) жена, ER+PR- код 31 (9,19%), ER-PR+ код 2 (0,59%), а 58 (17,21%) је било хормоно-неспецифично. Најчешће је заступљена комбинација ER+PR+ са 67,65% (графикон 1).

Графикон 1. Заступљеност појединачних комбинација рецепторског статуса



Највећи број болесница припадао је старосној групи од 50 до 69 година (57,56%) (табела 2).

Табела 2. Рецепторски статус и године старости

Among the total number of surgically treated women, ER+ PR+ was found in 228 (67.65%) of women, ER+PR- in 31 (9.19%), ER-PR+ in 2 (0.59%) and 58 (17.21%) were hormone-insensitive. The most common combination was ER+PR+ at 67.65% (Figure 1).

Figure 1. Prevalence of individual receptor status combinations

Most patients were in the 50 to 69 age group (57.56%) (Table 2).

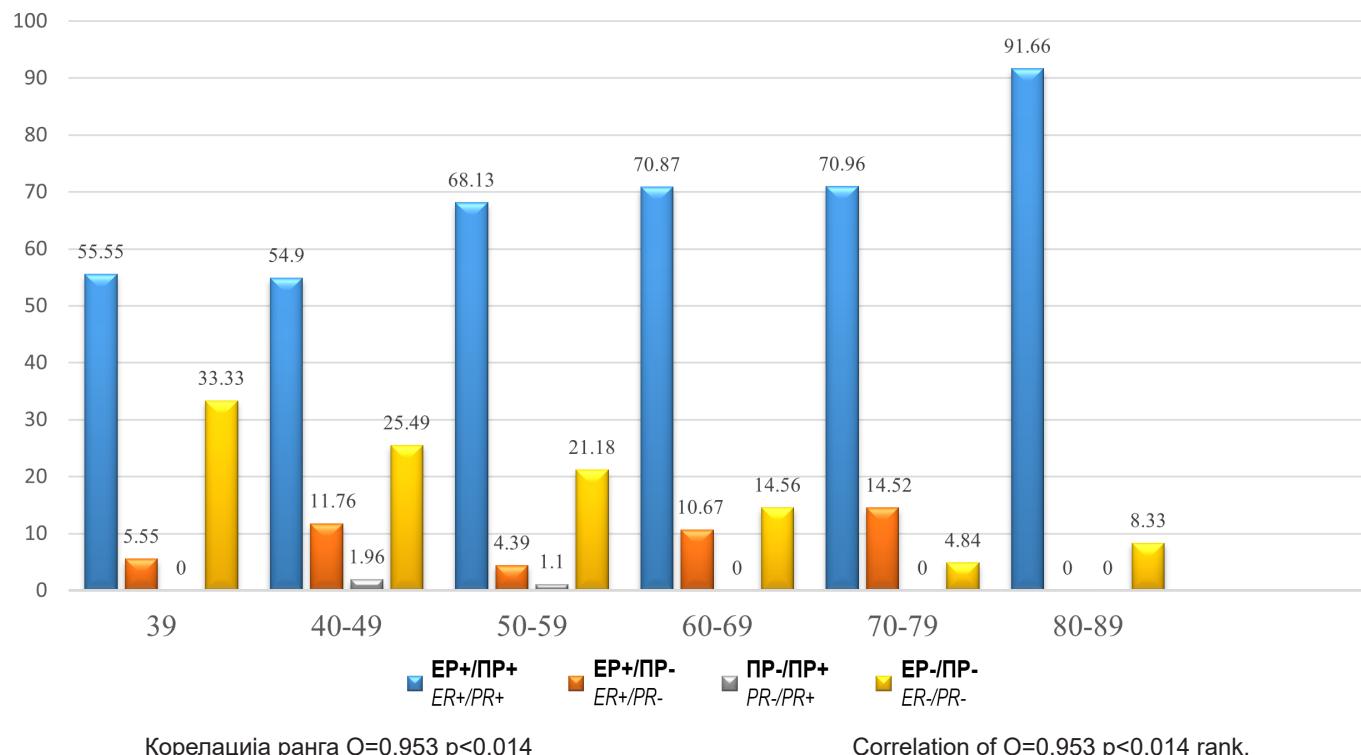
Table 2. Receptor status and age

Рецепторски статус оперисаних Receptor status of the surgically treated women	Године старости Age						УКУПНО TOTAL
	до / up to 39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89	
ER+PR+ <i>ER+PR+</i>	10 55,55%	28 54,9%	62 68,13%	73 70,87%	44 70,96%	11 91,66%	228
ER+PR- <i>ER+PR-</i>	1 4,55%	6 11,76%	4 4,39%	11 10,67%	9 14,52%	0	31
ER-PR+ <i>ER-PR+</i>	0	1 1,96%	1 1,10%	0	0	0	2
ER-PR- <i>ER-PR-</i>	6 33,33%	13 25,49%	20 21,98%	15 14,56%	3 4,84%	1 8,33%	58
Неиспитано Not tested	1	3	4	4	6	0	18
УКУПНО TOTAL	18	51	91	103	62	12	337

РЕЦЕПТОРСКИ СТАТУС ЕСТРОГЕНА И ПРОГЕСТЕРОНА КАРЦИНОМА ДОЖЕ ОПЕРИСАНИХ ЖЕНА У ОДНОСУ НА ГОДИНЕ СТАРОСТИ

М. Почековац, К. Давидовић, М. Стојановић, М. Стојановић, С. Михајловић, С. Марковић, Ј. Паскаш

Графикон 2. ЕР/ПР сензитивност према годинама старости

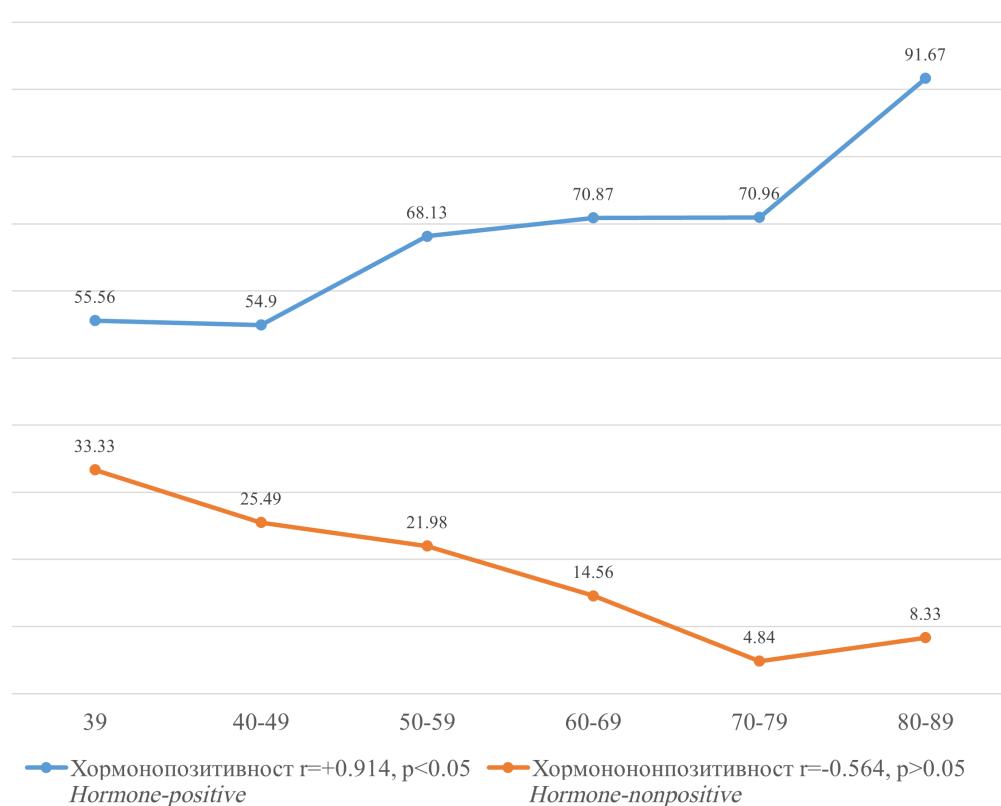


Са годинама значајно расте проценат хормоносензитивних, а опада проценат хормононсензитивних болесница, али тај пад није статистички значајан (графикон 3).

Графикон 3. Хормоносензитивност и хормононсензитивност стероидних рецептора и године старости

The percentage of hormone-sensitive patients increases with age, with statistical significance; the percentage of hormone-insensitive patients declines, but no statistical significance was found for this decline (Figure 3).

Figure 3. Hormone-sensitivity and hormone-insensitivity of steroid receptors and age



Дискусија

Карцином дојке због своје учесталости, морбидитета и морталитета представља најзначајнију малигну болест код жена и чини 20% свих неоплазми код жена Европе. У Србији већ дуги низ година сваке године оболи око 4000 жена, а умире око 1300 [8, 9]. У 2018. години од рака дојке је оболела 4561 жена, а умрла је 1691 [10]. Према подацима Института за онкологију и радиологију Србије просечна старост оболелих жена у Београду износи 56 година, док је у САД, Аустралији, Латиноамеричким и другим земљама просечна старост 50 година [11]. Најновији подаци указују на стагнацију морталитета у односу на морбидитет, што се објашњава савременим методама детекције и лечења.

Важан прогностички и предиктивни фактор карцинома дојке представља статус естрогенских и прогестеронских рецептора. Висок садржај рецептора указује да ће одговор на ендокрину терапију бити позитиван. Студије показују да око 70% карцинома дојке има ER+ естрогенске рецепторе, док је 30% ER- [12, 13].

Наши резултати показују да је 67,65% карцинома ER+/PR+, 9,19% ER+/PR-, 0,59% ER-/PR+ а 17,21% PR-/ER-, док је 5,34% неиспитано. Наш низак проценат ER-/PR- од 17,21% вероватно је резултат чињенице да је у испитиваној популацији само 18 (5,34%) оболелих било старости до 40 година. Резултати Барнса и сар. показују да је у европској популацији 25% карцинома ER-/PR-, 50% ER+/PR+, 20% је ER+/PR-, а око 5% је ER-/PR+.

Процент ER+/PR+ у укупном узорку жена који износи 67,65% се у постменопаузи креће и до преко 90%, док је концентрација ER-/PR- код млађих болесница износила 33,33%.

Са годинама расте проценат пациенткиња са хормоносензитивним стероидним рецепторима, а опада проценат хормононсензитивних. Сличне резултате су имали и Пешић и сар. [14], с том разликом што су проценти у појединим старосним групама различити у односу на наше 35,56%: 40,00% у групи до 39 година до 91,67% : 100,00% у групи од 80 до 89 година код хормонопозитивних, док је у групи хормононпозитивних тај однос у групи до 39 година 33,33% : 30,00%, а у групи од 80 до 89 година тај однос је 8,33% : 0,0% [13]. Приближне резултате имају и инострани аутори [15, 16].

Већа заступљеност рецептор позитивних карцинома у постменопаузи и рецептор негативних у пременопаузи је резултат разлика у хормоналном статусу или биолошких разлика карцинома посматраних група, а

Discussion

Due to its frequency, morbidity and mortality, breast cancer represents the most significant malignancy in women and makes up about 20% of all neoplasms in European women. In Serbia, for many years, about 4,000 new cases have been registered every year, while about 1300 women died of the disease annually [8, 9]. In 2018, 4,561 women were diagnosed with breast cancer and 1,691 have died [10]. According to the data from the Institute for Oncology and Radiology, average age of the diagnosed women in Belgrade was 56, while in USA, Latin America and other countries, the average age at diagnosis is 50 [11]. Recent data indicate that mortality has been stagnating relative to morbidity, which can be explained by modern detection and treatment methods.

Oestrogen and progesterone receptor status is used as an important prognostic and predictive factor in breast cancer. A high level of receptors indicates a positive response to endocrine therapy. Studies show that about 70% of breast cancers are oestrogen receptor ER+ while 30% are ER [12, 13].

Our results show that 67.65% of the carcinoma are ER+/PR+, 9.19% ER+/PR-, 0.59% ER-/PR+, and 17.21% ER-/PR-, while 5.34% were not tested. Our low percentage of ER-/PR- of 17.21 is probably due to the fact that only 18 (5.34%) of the patients in the studied population were younger than 40. Findings of Barns et al. indicate that 25% of the carcinoma in the European population is ER-/PR-, 50% is ER+/PR+, 20% is ER+/PR- and about 5% is ER-/PR+.

The percentage of the ER+/PR+, in total sample (67.65%) goes to over 90% in postmenopausal patients, while the share of ER-/PR- amounts to 33.33% in younger patients.

The percentage of patients with hormone-sensitive steroid receptors increases with age, while the percentage of hormone-insensitive declines. Pešić et al. made similar observations in their findings [14], with slightly different percentages in individual age groups, compared to ours: 35.56%:40,0% in the age group up to 39, to 91.67%:100% in the 80-89 group in hormone-positive, while in the group of hormone-nonpositive this ratio, in the age group of up to 39, was 33.33%:30.0%, and in the age group of 80-89, this ratio was 8.33%:0.0% [13]. Foreign authors have also made similar observations in their findings [15, 16].

Higher percentage of hormone-positive cancers post-menopause and receptor-negative cancers in pre-menopausal women is the result of the differences in hormonal status

РЕЦЕПТОРСКИ СТАТУС ЕСТРОГЕНА И ПРОГЕСТЕРОНА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ ОПЕРИСАНИХ ЖЕНА У ОДНОСУ НА ГОДИНЕ СТАРОСТИ

М. Почековац, К. Давидовић, М. Стојановић, М. Стојановић, С. Михајловић, С. Марковић, Ј. Паскаш

већа заступљеност концентрације ER-/PR+ примарног карцинома дојке у постменопаузи може бити резултат већих концентрација естрогена и веће сатурације ЕР ендогеним естрадиолом [17].

Закључак

Испитивањем естроген и прогестерон рецепторског статуса у односу на године старости нашли смо:

1. Проценат болесница са позитивним ЕР/ПР статусом статистички значајно расте са годинама старости.
2. Проценат хормонононсензитивних болесница са годинама опада, али тај пад није статистички значајан.

or in the biological differences of cancers in the observed groups; higher share of ER-/PR+ primary breast cancers in menopause can be the result of higher oestrogen levels and higher saturation of the ER with endogenous oestradiol [17].

Conclusion

Examining at the oestrogen- and progesterone-receptor status relative to patients' age, we found:

1. Percentage of patients with a positive ER/PR status statistically significantly grows with patients' age.
2. Percentage of hormone-insensitive patients declines with age, but the decline is not statistically significant.

Литература / References

1. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. Ann Oncol. 2011; 22:1736–1747. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>
2. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1533–46. doi: 10.1093/annonc/mdv221. Epub 2015 May 4. PMID: 25939896; PMCID: PMC4511219
3. MacDonald SM, Haffty BG, Harris ER, Artur DW, Bailey L, Bellon JR et al, ACR Appropriateness Criteria locally advanced breast cancer (online publication), Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2011, 13 p.
4. Jung Kim H. et al. Accuracy of MRI for estimating residual tumor size after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. Relation to response patterns on MRI. Acta Oncol 2007; 46:996–1003. <https://doi.org/10.1080/02841860701373587>
5. Hammond MEN. Hormone receptors in breast cancer: Clinical utility and guideline recommendations to improve test accuracy. In Vors SR, ed. Up to Date. Waltham, Mass: Up to Date, 2021, <https://www.uptodate.com>. Last updated August 16, 2021. Accessed August 31, 2021.
6. Pritchard KL, Adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptors-positive breast cancer. In Vora SR, ed. Up To Date Waltham, Mass: Up to Date, 2021, <https://www.uptodate.com>. Last updated 13, 2021, Accessed August 31, 2021.
7. Rimawi MF and Osborne CK. Chapter 43: Adjuvant Systemic Therapy: Endocrine Therapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Disease of the breast 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2014
8. Filipović A, Skrining raka dojke, Medicinski fakultet, Niš, 2004.
9. Vukićević A, Miljuš D, Živković S, Incidenca i mortalitet od raka u Centralnoj Srbiji 2000. Registar za rak u Centralnoj Srbiji, Institut za zaštitu zdravlja Srbije, Beograd 2004.
10. Perišić Živković S, Miljuš D, Jovanović V. Registracija malignih bolesti u proceni opterećenosti društva rakom. Glasnik javnog zdravlja 2021; 95(1):71–82.
11. Izveštaj hospitalnog centra za rak za 2003. godinu. Odeljenje epidemiologije i prevencije, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, 2004.

12. Langston AA, Malone KE, Thompson JD, Dailing JR, Ostrander EA. BRCA1 mutations in a population based sample of young women with breast cancer, N Engl J Med 1996; 334:137–42. DOI: 10.1056/ NEJM199601183340301
13. Kotari AS, Fentiman IS. Breast cancer in young women. Int J Clin Pract 2002; 56:184–7.
14. Pešić, I, Krstić M, Pavlović M, Ilić D, Dimirios K. Hormonska senzitivnost tumora kod bolesnica sa rakom dojke, Acta Medica Medianae 2007;46(2): 29–30.
15. Al Zaman AS, Mughal SA, AL Zaman YS AL Zaman ES. Corelation between hormone receptor status and age its prognostic implocations in breast cancer patiens in Bahrain (<https://dx.doi.org/10.15537/smi,2016.1.13016>) Saudi Med J. 2016. 37:37–42
16. Rjan G, Culas TB, Jayalkshmy PS: Estrogen and progesterone receptor status in breast cancer: a cross-sectional study of 450 women in Kerala, Sauth India (<https://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-12-120>). World J Surg Oncol. 2014.
17. Margaritoni M, Protokoli liječenja raka dojke. In: Fajdić J.et al. Bolesti dojke. Nakladni zavod Globus. Zagreb 1998; p.393–399.



Кореспонденција / Correspondence

Милош Почековац - Miloš Počekovac
milos.pocekovac@gmail.com