

Az emlőrák kezelése során alkalmazott hormonterápia csonthatásainak áttekintése

Kollár Réka dr. ■ Leel-Óssy Tamás dr. ■ Pálffy Veronika dr.
Dank Magdolna dr. ■ Horváth Csaba dr. ■ Mészáros Szilvia dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

Az emlőrák – a fejlett országokhoz hasonlóan – hazánkban a nők leggyakoribb rosszindulatú daganata. A sikeres szűrőprogramoknak köszönhetően a felfedezett emlőrákok gyakorisága nő, miközben a szűrésből kiemelt preklinikai esetek nagyobb arányának és a korszerű sebészi és onkológiai terápiának köszönhetően a halálozás csökkenő tendenciát mutat. Az emlődaganatok közel kétharmada hormonreceptor-pozitív, humán epidermális növekedési faktor receptor-2 negatív, azaz jól reagál a hormonsökkentő terápiára. Az endokrin terápiával kezelt emlőrákos betegeknél – mivel a betegség krónikus jellegűvé vált – számolnunk kell a terápia hosszú távú hatásaival is. A kezelés hatására a csontvesztés üteme felgyorsul, az ásványi csonttömeg csökken, ami a csonttörési kockázat növekedését is okozza. Ez külön jelentőséggel bír a már egyébként is postmenopausában lévő betegeknél, de a fiatal, mesterséges menopausát kiváltott esetekben is figyelni kell rá. A jelen összefoglaló közleményben az elmúlt három évtized szakirodalmi adatainak áttekintésével szeretnénk ráirányítani a figyelmet a téma jelentőségére. Az időben elvégzett diagnosztikus lépések elengedhetetlenek a csontvesztés korai felismerése és a törésprevenziós kezelés bevezetése érdekében. *Orv Hetil.* 2024; 165(21): 813–821.

Kulcsszavak: emlőrák, endokrin terápia, osteoporosis, csonttörés

Review of bone health in women receiving endocrine therapy because of breast cancer

Breast cancer is one of the most common malignancies of women. However, recent advances in early detection screenings and treatment options have reduced mortality, even in the face of growing incidence. Endocrine therapies are commonly used as treatment for patients with hormone-receptor positive breast carcinoma, but are also known to induce bone loss and increase the risk of fractures. Osteoporotic fractures have emerged as an important clinical problem with the improving survival of women with breast cancer. In the present review, we would like to emphasize the importance of the topic by summarizing the published data of the past three decades. Timely diagnostic steps are essential for the detection of reduced bone mineral content and, if necessary, the introduction of treatment for fracture prevention.

Keywords: breast cancer, endocrine therapy, osteoporosis, fracture

Kollár R, Leel-Óssy T, Pálffy V, Dank M, Horváth Cs, Mészáros Sz. [Review of bone health in women receiving endocrine therapy because of breast cancer]. *Orv Hetil.* 2024; 165(21): 813–821.

(Beérkezett: 2024. február 29.; elfogadva: 2024. április 9.)

Rövidítések

BAP = (bone alkaline phosphatase) csontspecifikus alkalis foszfatáz; BMD = (bone mineral density) ásványi csontsűrűség; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CMF = ciklofoszfamid–metotrexát–5-fluorouracil (kombináció); ER = (estrogen receptor) ösztrogénreceptor; GnRH = (gonadotropin-releasing hormone) gonadotropinfel szabadító hormon; IL = interleukin; P1NP = (procollagen type I N-terminal pro-

peptide) 1-es típusú prokollagén N-terminális propeptid; RANK = (receptor activator of nuclear factor kappa B) receptoraktivátor nukleáris faktor-kappa-B; RANKL = RANK-ligand; SERD = (selective estrogen receptor downregulator) szelektív ösztrogénreceptor-csökkentő szabályozás; SERM = (selective estrogen receptor modulator) szelektív ösztrogénreceptor-modulátor; TNF α = tumornekrózisfaktor-alfa

A kis traumára bekövetkező csonttörés a modern társadalmak életmódjához és a növekvő élettartamhoz szorosan kapcsolódó, súlyos népegészségügyi probléma: a törések állandóan növekvő gyakorisága, a következményes egészségkárosodás és a hatalmas költségvonzat miatt ez a probléma kiemelkedő társadalmi és gazdasági jelentőséggel bír. A háttérben legtöbbször álló osteoporosis többnyire az életkor előrehaladtával jelentkezik, de mind gyakrabban kerülnek felismerésre a csonttrikulus olyan kórformái, amelyekben más szervek betegségei vagy azok kezelése vezetnek nagyszámú csonttöréshez.

Az emlőrák – a fejlett országokhoz hasonlóan – hazánkban a nők leggyakoribb rosszindulatú daganata. Hazánkban a 2011 és 2019 közötti időszakban évente 7729–8233 új emlőrákos esetet regisztráltak. A vizsgált időszakban a fiatal nőknél (0–49 éves korcsoportban) 30,02%-kal nőtt (95% CI 17,0–51,97), az 50–59, 60–69 és 80–89 éves és a 90 évesnél idősebbek körében csökkent (–8,22%, –14,28%, –9,14%, illetve –36,22%) az incidencia [1]. A halálozás a korszerű kezelésnek (onkológiai és sebészeti terápia) köszönhetően csökkenő tendenciát mutat. Az endokrin terápiával kezelt emlőrákos betegeknek azonban számolnunk kell a terápia hosszú távú hatásaival is.

A hormonszenzitív emlőrák legrégebben ismert, első célzottan tartható kezelési lehetősége az endokrin terápia, amelyet adjuváns, neoadjuváns vagy palliatív céllal is alkalmaznak. A leggyakrabban alkalmazott endokrin hormonterápia fő hatásmechanizmusa az ösztrogénszintézis vagy az ösztrogénreceptor gátlása, melynek eredményeként az ösztrogénhatás jelentős csökkenését érhetjük el. Az így kezelési céllal létrehozott artifizialis hypogonadismus következtében a csontvesztés üteme felgyorsul, az ásványi csonttömeg csökken, amely a csonttörési kockázat növekedését is okozza.

Az endokrin terápia lehetőségei az emlőrák kezelése során

Az emlőrák kezelése során alkalmazott endokrin terápiáknak napjainkban több csoportját ismerjük.

A *GnRH-agonisták* (gozerelin) az adenohypophysisben receptorukhoz kötődve csökkentik a gonadotropin (a luteinizáló hormon és a folliculusstimuláló hormon) szekrécióját, ezzel gátolva az ösztrogén ovarialis szekrécióját.

A *szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok* (SERM) a daganatos emlőszövetben az ösztrogénreceptorhoz kötődve antagonistá hatást váltanak ki, ezzel gátolva a tumor további proliferációját. Az emlőrák kezelésében alkalmazott tamoxifén az emlőszövetben antagonistá, viszont a csont- és a méhszövetben részleges agonista hatással rendelkezik, ezért időskorban – amikor már ismert az osteoporosis – érdemes ezt választani.

A fulvesztrant egy *szelektív ösztrogénreceptor-downregulátor* (SERD), amely gátolja a sejtekben lévő ösztrogénreceptorok működését, és az ösztrogénreceptorok

számának csökkenését okozza. A szelektív ösztrogénreceptor-modulátorokkal összehasonlítva a fulvesztrantnak nincs agonista hatása, és ún. „tisztá” antiösztrogénként is hivatkoznak rá a szakirodalomban.

Az *aromatázgátlók* az extraovariális szövetekben (zsír-szövet, csontszövet, agy) az ösztrogénprodukciónak felelős aromataz enzimet gátolják. Az ebbe a gyógyszercsoportba sorolható vegyületek (anasztrazol, letrozol, exemesztán) hatására nem jön létre az androsztendion-ösztroon, illetve a tesztoszteron-ösztroadiol átalakulás, ezáltal az endogén ösztrogénszint csökken.

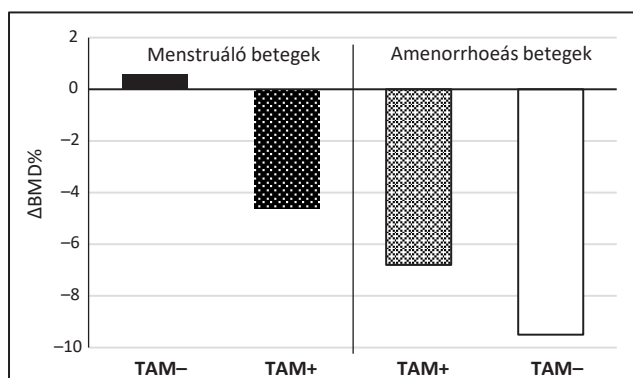
Tamoxifén

A tamoxifén a legrégebben alkalmazott szelektív ösztrogénreceptor-modulátor az emlőrák adjuváns kezelésében. A tamoxifén az emlőráksejtekben az ösztrogénreceptor jelátvitelére antagonistá hatású, viszont postmenopausában a csontszövetben agonista hatást fejt ki, mivel a csontszövetben a tamoxifén mind az ösztrogénreceptor ER α -hoz, mind az ER β -hoz kötődik.

Preklinikai adatok szerint a tamoxifén elősegíti az osteoclastok apoptózisát [2]. Patkányok csontszövetén, *in vitro* végzett vizsgálatok szerint a tamoxifén ösztrogénagonistaként hat, és csökkenti a mellékpajzsmirigy-hormon által gerjesztett csontreszorpciót. Az ovariectomizált patkányokon *in vivo* végzett kísérletek azt sugallták, hogy a tamoxifén az ösztrogénhez hasonlóan kedvezően hat mind a trabecularis, mind a corticalis csontállomány megőrzésére [3, 4]. Ezeket az eredményeket humán csontbiopsziák hisztomorfometriai elemzései is támogatták, így a kezdeti vizsgálatok arra utaltak, hogy a tamoxifénnek nincs káros hatása csontra. Hosszabb távú megfigyelések ugyanakkor ezzel ellentétes eredményekről is beszámoltak. A már tartósan alacsony endogén ösztrogén-szintű, postmenopausában lévő nőknél a tamoxifén ösztrogénagonistaként hat, ami a csontreszorpció csökkenését eredményezi [5], ezzel szemben a praemenopausalis ösztrogénszintek jelenlétében a tamoxifén ösztrogénantagonistaként hat, és így kedvezőtlen hatással van a csont ásványianyag-tartalmára [6].

Praemenopausában lévő nőknél a tamoxifén 3 év alatt a gerinc BMD-jének progresszív, évente 1,4%-os csökkenését okozta [7]. A GnRH-analóg gozerelinnel kombinálva a tamoxifén csökkentette a gozerelin által önmagában okozott ösztrogénszuppresszióból eredő csontvesztést (BMD-csökkenés 2 év után, gozerelin *vs.* gozerelin plusz tamoxifén: –5,0% *vs.* –1,4%; $p = 0,02$), a tamoxifénnek az alacsony endogénösztrogén-szint melletti agonista hatása miatt [6].

Korai emlőrákban szenvedő, praemenopausában lévő, adjuváns kemoterápiával is kezelt nőknél végzett, 3 éves követéses vizsgálatban összehasonlították a tamoxifénnel kezelt hormonreceptor-pozitív betegek csontsűrűségmérési eredményeit tamoxifénnel nem kezelt hormonreceptor-negatív betegek adataival [7]. Azon betegeknek, akiknél kemoterápia okozta amenorrhoea alakult ki,



1. ábra A csonttömeg változása praemenopausában lévő, emlőrák miatt adjuváns kemoterápiával is kezelt nők 3 éves követése során [7]
 ΔBMD% = az ásványianyag-tartalom változása; TAM- = tamoxifént nem kapó; TAM+ = tamoxifénnel kezelt

a tamoxifénkezeléstől függetlenül kisebb volt a csonttömegük, mint a továbbra is menstruálóknak. Alcsoportelemzések során azoknál a nőknél, akik továbbra is menstruáltak, a tamoxifén alkalmazása a lumbális BMD csökkenését okozta, szemben a tamoxifénnel nem kezelt csoport szerény növekedésével. Azon nők körében, akiknél az amenorrhoea kialakult, a tamoxifén alkalmazása mellett az előző csoportnál nagyobb mértékű csonttömegcsökkenést észleltek. A követés során a legnagyobb BMD-csökkenést a tamoxifénnel nem kezelt, amenorrhoeás csoportban találták (1. ábra) [7]. Ezek az adatok is arra utalnak, hogy praemenopausában a tamoxifén BMD-re gyakorolt hatása az uralkodó ösztrogénszintekkel áll kapcsolatban, hiszen a tartósan alacsony ösztrogénszinttel járó, amenorrhoeás csoportban a tamoxifén mérsékelni tudta az ásványianyagtartalom-vesztést.

Postmenopausában végzett vizsgálatokban a tamoxifén hatására enyhe BMD-növekedést detektáltak mind az ágyéki gerincen (+1,17%/év), mind a combnyakon (+1,71%/év) [8, 9].

A tamoxifén hatékonyságát a törékenység csökkentésében egy prospektív vizsgálatból ismerjük, amelyet 13 388, az emlőrák kialakulása nagy kockázatának kitett nőn végeztek. A vizsgálatba olyan postmenopausás nőket vontak be, akiknél az emlőrák 5 éves előre jelzett kockázata – a Gail-modell alapján – legalább 1,66% volt. A tanulmány adatai szerint az 5 éves tamoxifénkezelés az

emlőrák előfordulásának tartós csökkenését eredményezte, továbbá 7 éves követés során a tamoxifént kapó nők körében szignifikánsan kevesebb törés alakult ki. A tamoxifénkezelés nem daganatos betegcsoportban a kis traumás csonttörések kockázatát 32%-kal csökkentette (1. táblázat) [10].

Emlőrák kezelése során a tamoxifén törési kockázatot befolyásoló hatását több, nagy esetszámú tanulmányban vizsgálták. Egy metaanalízisben 37 783 résztvevő adatait áttekintve a tamoxifénnel kezelt és nem kezelt csoportok között a töréskockázat nem különbözött (összevont relatív kockázat 0,95; 95% CI 0,84–1,07) [11]. A tamoxifén- és az aromatázgátló kezelés összehasonlítása során viszont postmenopausában az aromatázgátlókkal kezelt csoportban 35%-kal (95% CI 1,21–1,51) nagyobb töréskockázatot figyeltek meg a tamoxifénnel kezelt csoporthoz képest, ami a tamoxifén kedvező hatását igazolja [12].

Praemenopausában kevesebb adat áll rendelkezésünkre. Egy 5 éves követési periódust feldolgozó tanulmányban a tamoxifénnel kezelt, 18 és 50 év közötti betegek (n = 3634) körében 6,3%-os kumulatív törési gyakoriságot találtak, szemben a kontrollcsoport 3,6%-os kumulatív előfordulási gyakoriságával (p<0,001). A törés kockázata 75%-kal nagyobb volt a tamoxifént kapó praemenopausás betegek körében, mint az egészséges kontrollcsoportban (hazard ratio: 1,75; 95% CI 1,25–2,48) [11]. Az aromatázgátló kezeléssel összehasonlítva a tamoxifénkezelés mellett kevesebb volt a csonttörés egy 7030 beteg adatait feldolgozó metaanalízis alapján. 8 éves követés során a 3528, aromatázgátló terápiában részesülő beteg esetében 227 csonttörést detektáltak (6,4%), ugyanakkor a tamoxifént kapó 3502 fős, praemenopausás csoportban 180 (5,1%) csonttörésről számoltak be (relatív kockázat 1,27, 95% CI 1,04–1,54; p = 0,017) [13].

Fulvesztrant

A fulvesztrant SERD-hatással rendelkező ún. „tisztá” antiösztrogén. Szintetikus 17β-ösztradiol-analóg, mely az endogén ösztradiolhoz hasonlóan nagy affinitással, kompetitív antagonistán módon kötődik az ösztrogénreceptorhoz, és nem rendelkezik ösztrogénreceptor-agonista hatással [14].

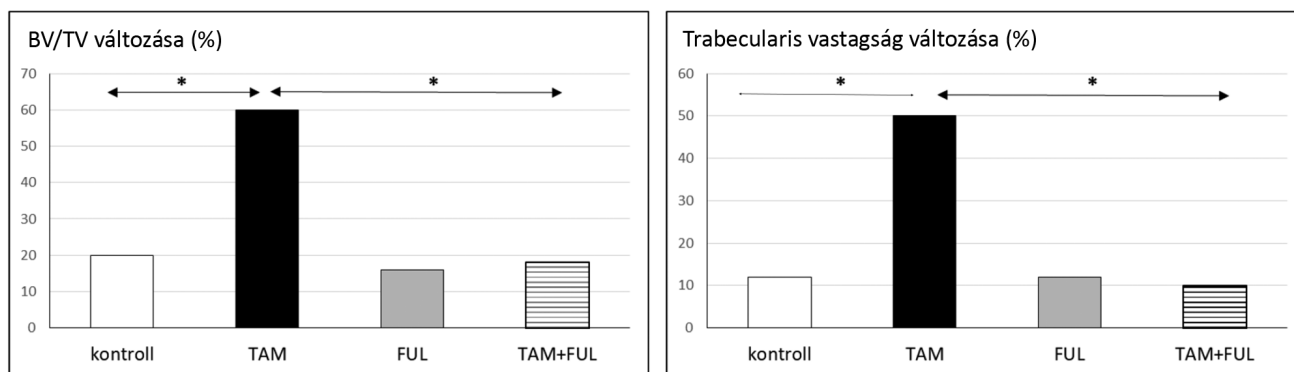
A preklinikai, állatkísérletes vizsgálatok eredményei elentmondásosak a fulvesztrant csontsűrűsége gyakorolt hatásáról: egyes vizsgálatokban a kezelés nem volt hatással a csontsűrűsége [15], míg más tanulmányokban a csonttömeg csökkenéséről számoltak be [16].

A későbbiekben nőstény egerek sípcsontján összehasonlították az ovariectomia, a tamoxifén és a fulvesztrant hatását a fizikai terheléssel összefüggő változásokra. Azon esetekben, amikor nem volt terhelés, sem az ovariectomia, sem a tamoxifén vagy a fulvesztrant nem volt hatással a corticalis csonttérfogatra, míg a trabecularis csonttérfogatot az ovariectomia csökkentette, a tamoxifén

1. táblázat Tamoxifénkezelés mellett észlelt törésszámok és csonttörési kockázat [10]

	Placebo (n = 6707)	Tamoxifén (n = 6681)	Relatív kockázat	95% CI
Csonttörés	116	80	0,68	0,5–0,92
Vertebralis törés	53	40	0,75	0,49–1,15
Csípőtáji törés	35	24	0,68	0,39–1,18
Alkattörés	29	20	0,69	0,37–1,25

CI = konfidenciaintervallum; n = esetszám



2. ábra | A fizikai terhelés, a fulvesztrant és a tamoxifén hatása ovariectomizált egerek trabecularis csontállományára [17]
 *p<0,05
 BV/TV = bone volume/trabecular volume; FUL = fulvesztrant; TAM = tamoxifén

növelte, a fulvesztrant pedig nem befolyásolta. A fokozott fizikai terhelés az ovariectomizált egerekben mind a trabecularis, mind a corticalis csonttér fogat növekedésével járt. A tamoxifén fokozta a terheléssel összefüggő trabecularis csonttér fogat növekedését a trabeculák vastagságának növekedése révén. A fulvesztrant monoterápiában nem befolyásolta a terhelés hatását, ugyanakkor tamoxifénnel kombinálva megszüntette a tamoxifénnek a terheléssel összefüggő kedvező hatását (2. ábra) [17]. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a fulvesztrant önmagában nincs hatással a csonttömeg és a csontarchitektúra terheléssel összefüggő változásaira.

Humán alkalmazásban 14, előrehaladott emlőrákos betegnél nem észleltek változásokat 18 hónapos, havi 250 mg fulvesztrantos kezelés mellett [18] a szérumszint specifikus biokémiai markereiben, mint a csontképzést tükröző csontspecifikus alkalikus foszfatáz (BAP) és az 1-es típusú prokollagén N-terminális propeptid (PINP), valamint a csontbontást reprezentáló kollagén-keresztmolekulák C-telo-peptidje. A NEWEST vizsgálat 16. hetében az 500 mg-os kezelés sem okozott változásokat ezekben a biokémiai markerekben [19], ami a fulvesztrant semleges hatását feltételezi a csontanyagcsere szempontjából.

A CONFIRM, FINDER1, FINDER2 és NEWEST tanulmányok összevont elemzése során, amely a fulvesztrant 500 mg-os és 250 mg-os dózisú adagolási sémáit hasonlította össze, csökkent csontásványianyag-tartalomról nem számoltak be [20, 21]. A relatív kistszámok és a rövid követési idő (max.: 29,2 hó) miatt a törési kockázatra gyakorolt hatás megismeréséhez további vizsgálatok szükségesek (2. táblázat) [19].

Aromatázgátlók

Az aromatázgátlók az emlőtumorokban széles körben alkalmazott szerek. E vegyületek a citokróm P450 enzimkomplexhez tartozó aromatáz enzimet gátolják, mely az androgének (androszténdion, tesztoszteron,

17-hidroxi-tesztoszteron) ösztrogénekké (ösztroon, ösztrodiol, ösztrotriol) való átalakulását katalizálja.

Postmenopausában kitüntetett szerepe van az enzimnek, ebben az esetben ugyanis az ovariumok ösztrogén-termelése már deprimált, így a szervezet endogén ösztrogén-ellátottsága nagyrészt az egyéb perifériás – zsírszövet, csont, máj, izom, emlő – szövetek aromatázaktivitásából ered. Ebből adódóan postmenopausában az ösztrogénhatás jelentős csökkentése az aromatáz enzim perifériás szövetekben történő gátlásával elérhető. Minthogy premenopausában a fő ösztrogénforrást a petefészkek jelentik, az aromatázgátló monoterápiában ilyenkor nem alkalmas az ösztrogénszint radikális csökkentésre, kiegészítő kezelés szükséges (GnRH-agonisták, bilaterális oophorectomia).

A tumorelleses terápiaiban alkalmazott aromatázgátlók két fő csoportját különböztetjük meg biokémiai tulajdonságaik alapján. A szteroid típusú aromatázgátlók kölcsönhatása a gátolt enzimmel irreverzibilis, mert az enzim szubsztrátkötő zsebéhez kötődnek, ami az enzim degradációját okozza. A leggyakrabban alkalmazott ilyen szer az *exemesztán*, a szervezetben fellelhető androszténdion egy metilált és dehidrogenizált származéka. A nonszteroid aromatázgátlók az enzim citokróm P450 komponenséhez kapcsolódva reverzibilisen gátolják annak működését. Ebbe a kategóriába sorolható az *anasztrozol* és a *letrozol*.

Számos adat áll rendelkezésre az aromatázgátlók alkalmazásakor bekövetkező csontanyagcsere-változásokról

2. táblázat | Fulvesztrantkezelés mellett a csonttritkulás és a törések gyakorisága [19]

	Fulvesztrant, 250 mg (n = 567)	Fulvesztrant, 500 mg (n = 560)
Osteoporosis	0% (n = 0)	0,7% (n = 4)
Csonttörés	1,6% (n = 9)	2,0% (n = 11)

n = esetszám

[22]. Az aromatazgatlok hatására ösztrogénhiány keletkezik, ebből kifolyólag megbomlik a fiziológias egyensúly a csontban az osteoblastok és az osteoclastok között, fokozódik a reszorpció. Sejtregulációs szinten ez a reszorptív mediátorok (RANKL, IL1, TNF α) expressziójának növekedését, illetve az anti-reszorptív folyamatok egyik fő résztvevőjének, az oszteoprotegerinnek a csökkent termelődését jelenti. A RANKL a receptorához (RANK) való kötődése révén aktiválja a csontreszorpcióért felelős osteoclastokat, differenciálódásuk felszabadul a gátlás alól, mindeközben az osteoblastok életideje csökken, és ez végső soron csontvesztéshez vezet.

A csontanyagcsere laboratóriumi paramétereiben kimutatható változások alátámasztják az aromatazgatlok okozta gyorsult csontátépülést. 1 éves anasztrozolkezelést követően mind a csontreszorpciót tükröző szérumszerű I. típusú kollagén C-terminális telopeptid- és vizelet I. típusú kollagén N-terminális telopeptid-szintjei, mind a csontformáció biokémiai markereinek (BAP és PINP) szérumszintje megemelkedett [23]. A klinikai gyakorlatban használt aromatazgatlok eltérő kémiai szerkezetéből adódóan a csontanyagcserére kifejtett hatások eltérők lehetnek. A szteroidcsoportba tartozó vegyületek esetében elnyújtottabb, ugyanakkor stabilabb csontanyagcsere-hatásról számolnak be a közlemények. Az exemesztán primer metabolitjának (17-hidroexemesztán) androgén aktivitását korábbi publikációkban leírják [24]. Exemesztánalapú aromatazgatlo terápia alkalmazása során androgén hatásnak megfeleltethető csontformáció is észlelhető. Egy randomizált vizsgálatban 24 hetes követés során a csontformáció két szérumszintjének, a PINP és a BAP (PINP 24%; BAP 3%) emelkedését észlelték exemesztánterápia mellett. Hasonlóan markáns hatást a nonszteroid típusú aromatazgatlok alkalmazása mellett nem észleltek (PINP: letrozol 5,7%, anasztrozol 6,3%; BAP: letrozol -0,58%, anasztrozol -4,5%). Ez a jelenség akár az ösztrogén-depleció okozta negatív csontélettani hatás egyfajta kompenzáló tényezőjeként is szolgálhat a szteroid típusú aromatazgatlo kezelés során, ami a csontanyagcsere szempontjából kedvezőbb eredményekre enged következtetni. Az endokrin terápia felfüggesztését követő 12. héten a csontreszorpció markerei közül vizsgált 1-es típusú kollagén C-terminális telopeptid szérumszintje egyedül az exemesztánnal kezelt betegek csoportjában csökkent kb. 35%-kal a terápia végén mért szérumszinttel összevetve [25]. Ez összhangban áll azzal a korábbi állatkísérletes megfigyeléssel, amelynél 2 éves exemesztánkezelés felfüggesztése után 6 hónappal a csontbontási markerek visszatértek a kiindulási értékekre, a csontképződés markereinek (például BAP, PINP, oszteokalcin) esetében a terápia abbahagyását követő 3. és 6. hónapban az értékek egymást követő csökkenését regisztrálták, azonban a csontképződés valamennyi markerének szintje még 6 hónap után is emelkedett maradt a kiindulási értékhez képest [26].

A csontásványianyag-tartalom tekintetében a leggyakrabban használt aromatazgatlóval, az anasztrozollal való

kezelésben részesülő betegek csontdenzitása jelentősen csökkent 1, illetve 2 éves követés során. A lumbális csigolyákon mért BMD-csökkenés 2,6%, majd 4,0% volt, a femurnyakon mért érték 1 éves kezelést követően 1,7%-kal, majd a 2. év végén már 3,2%-kal csökkent a kiindulási BMD-hez képest. További vizsgálatok is igazolták, hogy az aromatazgatlo terápiaiban részesülő emlőrákos nők csontvesztése kétszer akkora, mint a fiziológias postmenopausalis csontsűrűségvesztés [27]. Bár a forgalomban lévő aromatazgatlok mindegyike jelentősen növeli az osteoporosis kialakulásának esélyét, összehasonlítva a különböző szereket egymással, az alkalmazott aromatazgatlok közül az exemesztán rendelkezik valamelyest kedvezőbb ossealis mellékhatásprofilal a csontdenzitás és a törések előfordulása tekintetében a nonszteroid vegyületekkel szemben (3. táblázat) [28].

A Nemzetközi Emlőrák Intervenció Vizsgálatban (International Breast Cancer Intervention Study II) az emlőrák tekintetében nagy rizikójú postmenopausalis nők bevonásával az aromatazgatlok által okozott csontvesztés reverzibilitását is elemezték a kezelés befejezését követően (anasztrozol *vs.* placebo). Nagy kockázatnak azt tekintették, ha a családban előfordult emlőrák, vagy ha a beteg kórtörténetében jóindulatú emlőbetegség (például atípusos hyperplasia) szerepelt. Ebben a randomizált vizsgálatban a lumbális szakaszon mért denzitás az 5 éven át tartó anasztrozolkezelés felfüggesztését követő 2. évben jelentős javulást mutatott, a csípőtájon azonban ehhez hasonló mértékű BMD-növekedés nem volt kimutatható. Ezek alapján az aromatazgatlok által okozott csontvesztés a terápia felfüggesztésével csak részlegesen válik reverzibilissé [29].

A szteroid típusú aromatazgatlok hosszú távú csonthatásairól kevesebb információ áll rendelkezésünkre. 5 éves exemesztánterápia után, a kezelés befejezését követő 12 hónapos kontroll során a lumbális gerinc csontdenzitása 4,5%-os javulást mutatott, a combnyakon mért csontdenzitás tekintetében mérsékeltbb, 1,2%-os BMD-növekedést észleltek egy kisebb betegszámú vizsgálatban [30].

Az aromatazgatlok alkalmazása a fent részletezett hatások révén fokozott törési kockázatot okoz. Ezt több, jelentős esetszámú vizsgálat meg is erősítette. Az aromatazgatlok hosszan tartó alkalmazása mellett a metaana-

3. táblázat | Az egyes aromatazgatlok kezelési eredményessége a nem kívánt csonthatások tekintetében [28]

	SUCRA-érték
Osteoporosis	Exemesztán: 0,56 Anasztrozol: 0,28 Letrozol: 0,11
Törésszám	Exemesztán: 0,62 Anasztrozol: 0,25 Letrozol: 0,18

SUCRA = görbe alatti terület értékei: kumulatív rangsorolási valószínűség mutatója

4. táblázat | A törési rizikó alakulása aromatázgátló kezelés mellett [31–33]

	Relatív kockázat	95% CI
Aromatázgátló <i>vs.</i> tamoxifén (37) (n = 31 920)	1,42	1,28–1,57
Aromatázgátló <i>vs.</i> tamoxifén (38) (n = 30 023)	1,47	1,34–1,61
Aromatázgátló <i>vs.</i> kontroll (39) (n = 59 258)	1,17	1,07–1,28
Aromatázgátló <i>vs.</i> tamoxifén (39) (n = 20 403)	1,37	1,21–1,51

CI = konfidenciaintervallum

lízisek 17–47%-os törésrizikó-növekedésről számolnak be (4. táblázat) [31–33].

A fokozott törési kockázat nagyobb morbiditást és mortalitást is jelent, a jelentős egészségügyi költségek mellett. A törés egészségromlással jár, többnyire műtétet igényel, a korábbi funkció csak részlegesen áll helyre. Ezek miatt az életminőség romlik. Emiatt kiemelt jelentőségű a csontok állapotfelmérése a kezelés megkezdése előtt, illetve az utánkövetés a kezelés közben. Ezt bizonyítja az a több mint 25 000, aromatázgátlóval kezelt betegen végzett vizsgálat, mely szerint kisebb valószínűséggel alakult ki csonttörés azokban a betegekben, akiknél a kezelés megkezdése előtt történt csontsűrűségmérés (hazard ratio = 0,91; 95% CI 0,86–0,97, $p < 0,001$). Ezek a betegek 13,2%-kal több esetben részesültek anti-reszorptív terápiában, mint azok, akiknél nem történt kettős energiájú fotonabszorpciometriás, azaz oszteodenzitometriás vizsgálat [34].

Gonadotropin-releasing hormon (GnRH-) agonisták

A GnRH-agonisták kompetitíven és reverzibilisen kötődnek az agyalapi mirigy GnRH-receptoraihoz, blokkolva a luteinizáló hormon és a folliculusstimuláló hormon felszabadulását az agyalapi mirigy elülső részéből. Nőknél ez a petefészkekben az ösztradiol- és a progeszterontermelés elnyomásához vezet.

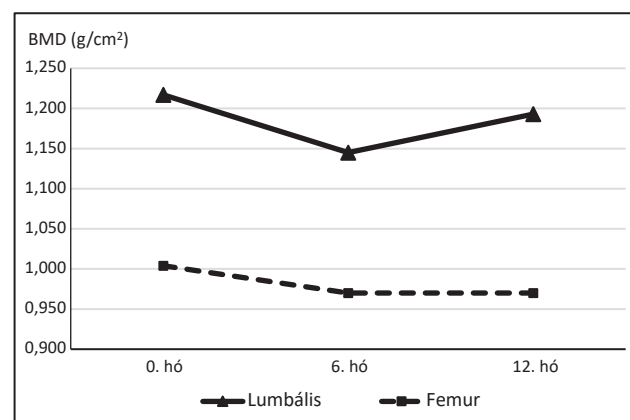
A GnRH-agonisták csontvázra gyakorolt hatásával kapcsolatos információk részben a nem daganatos, menopausa előtti nőknél végzett vizsgálatokból származnak [35], akiknél következetesen menopausaszerű állapotot idéznek elő. A klimaxos tünetek mellett a csontátépülés gyorsulását okozzák, ami a csonttömeg csökkenéséhez vezet. A legtöbb tanulmány a kezelés első 6 hónapja alatt a lumbális gerincnél a BMD 4–5%-os csökkenését mutatja [35, 36]. A GnRH-terápia legtöbb jóindulatú indikációjában (például endometriosis) a kezelés néhány hónapra korlátozódik, így a hosszabb távú csontvesztésről és a kapcsolódó törések gyakoriságáról nem állnak rendelkezésre információk. A terápia felfüggesztését követően, ha a normális petefészkek-működés helyreáll, az el-

vesztett csonttömeg nagy része – elsősorban a lumbális régióban – fél év alatt visszaépül, de a kiindulási értékekhez képest kisebb marad (3. ábra) [35].

A GnRH-agonistákat reverzibilis petefészkek-szuppresszió kiváltására alkalmazzák ösztrogénreceptor-pozitív emlőrákban szenvedő, praemenopausában lévő nőknél. Emlőrákban a kezelést több évig alkalmazzák, így a csontvázra gyakorolt hatás várhatóan jelentősebb lesz, mint a jóindulatú indikációkban megfigyelt hatás.

Egy, a korai emlőrákkezelés részeként GnRH-agonistát kapó betegek adatait feldolgozó tanulmányban (ZEBRA-vizsgálat) összehasonlították a gozerelinnel kezelt nők csontásványianyag-tartalmát a standard CMF-kemoterápiával kezelt nők BMD-adataival [37]. Az első év végére a gozerelinnel kezelt csoportban az ágyéki gerinc ásványianyag-tartalmának 8,2%-os, a combnyak-BMD-nek a 4,5%-os csökkenését találták. A gozerelinnel összefüggő lumbális ásványianyagtartalom-csökkenés nagyobb volt, mint a kemoterápia mellett megfigyelt 4,5%-os veszteség. A combcsonton mért ásványianyagtartalom-csökkenés tekintetében a két kezelési csoport az 1. év végén még nem különbözött. 2 év elteltével gozerelinkezelés mellett azonban a BMD-csökkenés mindkét mérési helyen jelentősebb volt, mint CMF-kemoterápia alkalmazása esetén (gerinc: $-10,5\%$ *vs.* $-6,5\%$; combnyak: $-6,4\%$ *vs.* $-4,5\%$). A terápia 2. éve után a gozerelint a protokoll előírásainak megfelelően elhagyták. A terápia felfüggesztését követően a betegek 72,7%-ában visszatért a menstruáció. 12 havi utánkövetés során ebben a csoportban a csontásványianyag-tartalom nőtt (BMD-változás, gerinc: 4,3%, combnyak: 3,1%), de ennek ellenére sem érte el a kiindulási BMD-értékeket.

Egy kis esetszámú, randomizált kontrollált vizsgálatban csak gozerelinnel, gozerelinnel és tamoxifénnel, csak tamoxifénnel kezelt és endokrin terápiában nem részesülő betegek csontsűrűségének változását hasonlították össze [38]. A 2 éves kezelési időszak végére a gozerelinnel kezelt csoportban a teljes test ásványianyag-tartalma



3. ábra | Az ásványianyag-tartalom változása 6 hónapos gozerelinkezelést követően és a kezelés felfüggesztése után [35]

BMD = ásványi csontsűrűség

5,0%-kal csökkent, míg az endokrin terápiában nem részesülő csoportban a BMD-csökkenés 0,3% volt. A BMD-csökkenést a tamoxifén együttes alkalmazása mérsékelte; a gozerelinnel és tamoxifénnel kezelt betegeknek 1,4%-os csontvesztést tapasztaltak. A gozerelin leállítását követően, 1 év alatt a csonttömeg 1,5%-ot növekedett.

A gozerelin negatív csonthatásait emlőrák kezelése során nagyobb esetszámú vizsgálatok is megerősítették [39, 40]. A GnRH-agonista-kezelés abbahagyása után csak részleges javulás volt tapasztalható, a kedvezőtlen ossealis hatás 5 év múlva is kimutatható volt [41].

A nem emlőrák miatt alkalmazott GnRH-agonista-kezeléssel végzett tanulmányok a kis esetszámok és a rövid követési idők miatt nem szolgálhatnak megfelelő információkkal a terápia csonttörési kockázatra gyakorolt hatásáról. A legtöbb adattal a prosztatárákkal kezelt, idősebb férfiak esetén rendelkezünk, akiknél az abszolút töréskockázat megnő a kezelést követően [42, 43]. Feltehető, hogy ezzel a hatással az emlőrák miatti alkalmazás esetén is számolnunk kell a nők körében.

Következtetés

A közleményben bemutatott adatok azt valószínűsítik, hogy az emlőrák kezelése során alkalmazott endokrin terápia a túlélésre gyakorolt pozitív hatása mellett – a postmenopausában lévő nőknél alkalmazott tamoxifén kivételével – csökkenti a csontok ásványianyag-tartalmát. Az emlődaganat miatt endokrin terápiában részesülő betegek ásványianyag-tartalmát ellenőrizni kell a nemzetközi és hazai szakmai ajánlásokkal összhangban [44–48].

Hazai ajánlás alapján az endokrin terápia kezdetén oszteodenzitometriás vizsgálatot kell végezni, majd ezt a kezeléstől függően ellenőrizni kell [49]. Praemenopausában aromatázgátló és a petefészek-szuppressziót okozó GnRH-kezelés mellett 2 évente, tamoxifénkezelés mellett 2–3 évente javasolt az oszteodenzitometria elvégzése. Menopausa után aromatázgátlóval történő kezelés mellett 2 évente ajánlják a csonttömeg kontrollját. Osteoporosis esetén évenkénti ellenőrzés javasolt. Ugyanakkor osteológiai szempontból, a korábban ismert adatok alapján az új, korszerű, megfelelő érzékenységtű oszteodenzitometriás készülékkel az ásványianyag-tartalom mérése évente elvégzendő a csonttömegcsökkenés minél korábbi felismerése és a megfelelő intervenció érdekében.

Az oszteodenzitometriás vizsgálatok elvégzése mellett a törési rizikótényezők felmérése is indokolt. Gyorsult csontvesztés és jelentős kockázati tényezők esetén (például korábbi, kis traumás törés) antireszorptív kezelés szükséges lehetne már osteopenia esetén is [44–46].

A felsorolt adatok szerint az emlőrák kezelése során alkalmazott endokrin terápia ossealis hatásairól számos információval rendelkezünk, főleg a csonttömeg és kisebb részben a törékenység tekintetében. Az utóbbi években azonban az is bizonyítást nyert, hogy a törési

rizikó pontosabb megítéléséhez figyelembe kell venni a csonttömegetől független csonttulajdonságokat is. Nyitott kérdés, hogy az eltérő hatásmechanizmusú, de végső soron az ösztrogénhatás csökkentésére irányuló endokrin kezelések hogyan hatnak ezekre az ún. 'non-mass' paraméterekre, és így módon milyen hatást gyakorolnak a törési kockázatra. Ezek megismerése fontos, és ez a későbbiekben intervenciók szemléletünket és a határokat is megváltoztathatja.

Anyagi támogatás: A közlemény elkészítése nem részesült anyagi támogatásban.

Szerzői munkamegosztás: A közlemény szerzői egyenlő mértékben vettek részt a kézirat elkészítésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik a jelen közleménnyel kapcsolatban.

Irodalom

- [1] Kiss Z, Kocsis J, Nikolényi A, et al. Opposite trends in incidence of breast cancer in young and old female cohorts in Hungary and the impact of the Covid-19 pandemic: a nationwide study between 2011–2020. *Front Oncol.* 2023; 13: 1182170.
- [2] Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, et al. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med.* 1996; 2: 1132–1136.
- [3] Turner RT, Wakley GK, Hannon KS, et al. Tamoxifen prevents the skeletal effects of ovarian hormone deficiency in rats. *J Bone Miner Res.* 1987; 2: 449–456.
- [4] Arnett TR, Lindsay R, Kilb JM, et al. Selective toxic effects of tamoxifen on osteoclasts: comparison with the effects of oestrogen. *J Endocrinol.* 1996; 149: 503–508.
- [5] Kristensen B, Ejlersen B, Dalgaard P, et al. Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients: a randomized study. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 992–997.
- [6] Sverrisdóttir A, Fornander T, Jacobsson H, et al. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3694–3699.
- [7] Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, et al. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 675–680.
- [8] Love RR, Barden HS, Mazess RB, et al. Effect of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch Intern Med.* 1994; 154: 2585–2588.
- [9] Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 78–84.
- [10] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 1652–1662.
- [11] Kyvernitakis I, Kostev K, Hadji P. The tamoxifen paradox-influence of adjuvant tamoxifen on fracture risk in pre- and postmenopausal women with breast cancer. *Osteoporosis Int.* 2018; 29: 2557–2564.

- [12] Tseng OL, Spinelli JJ, Gotay CC, et al. Aromatase inhibitors are associated with a higher fracture risk than tamoxifen: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018; 10: 71–90.
- [13] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol.* 2022; 23: 382–392. Erratum: *Lancet Oncol.* 2022; 23(4): e161.
- [14] Káhán Zs, Horváth Zs. Breast cancer. In: Kásler M (ed.). *Basics of oncology.* [Emlőrák. In: Kásler M. (szerk.) *Az onkológia alapjai.*] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2011; pp. 918. [Hungarian]
- [15] Wakeling AE. The future of pure antiestrogens in clinical breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1993; 25: 1–9.
- [16] Gallagher A, Chambers TJ, Tobias JH. The estrogen antagonist ICI 182,780 reduces cancellous bone volume in female rats. *Endocrinology* 1993; 133: 2787–2791.
- [17] Sugiyama T, Galea GL, Lanyon LE, et al. Mechanical loading-related bone gain is enhanced by tamoxifen but unaffected by fulvestrant in female mice. *Endocrinology* 2010; 151: 5582–5590.
- [18] Agrawal A, Hannon RA, Cheung KL, et al. Bone turnover markers in postmenopausal breast cancer treated with fulvestrant – a pilot study. *Breast* 2009; 18: 204–207.
- [19] Singer C, Kuter I, Hegg R, et al. NEWEST: a phase II, randomised, neoadjuvant trial comparing fulvestrant 500 mg vs 250 mg in postmenopausal women with locally advanced, oestrogen receptor-positive (ER+) breast cancer. 6th European Breast Cancer Conference; 2008, Abstract no. 227.
- [20] Robertson JF, Jiang Z, Di Leo A, et al. A meta-analysis of clinical benefit rates for fulvestrant 500 mg vs. alternative endocrine therapies for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer* 2019; 26: 703–711.
- [21] European Medicines Agency. Assessment report for Faslodex (fulvestrant). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/faslodex-h-c-540-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf [accessed October 25, 2010].
- [22] Hyder T, Marino CC, Ahmad S, et al. Aromatase inhibitor-associated musculoskeletal syndrome: understanding mechanisms and management. *Front Endocrinol.* 2021; 12: 713700.
- [23] Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, et al. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 1215–1223.
- [24] Ariazi EA, Leitão A, Oprea TI, et al. Exemestane's 17-hydroxylated metabolite exerts biological effects as an androgen. *Mol Cancer Ther.* 2007; 6: 2817–2827.
- [25] Goss PE, Hadji P, Subar M, et al. Effects of steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors on markers of bone turnover in healthy postmenopausal women. *Breast Cancer Res.* 2007; 9: R52.
- [26] Goss PE, Qi S, Josse RG, et al. The steroidal aromatase inhibitor exemestane prevents bone loss in ovariectomized rats. *Bone* 2004; 34: 384–392.
- [27] Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2017; 7: 1–12.
- [28] Chen S, Bo L, Lv D, et al. Bone safety profile of steroidal aromatase inhibitor in comparison to nonsteroidal aromatase inhibitors in postmenopausal women with breast cancer: a network meta-analysis. *Breast Care* 2022; 17: 391–402.
- [29] Sestak I, Blake G, Patel R, et al. Off-treatment bone mineral density changes in postmenopausal women receiving anastrozole for 5 years: 7-year results from the IBIS-II prevention trial. *Br J Cancer* 2021; 124: 1373–1378.
- [30] Hirano, A, Inoue, H, Ogura, K, et al. Long-term effect of exemestane therapy on bone mineral density supported by bisphosphonates: results of 5-year adjuvant treatment in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018; 14: e238–e242.
- [31] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1341–1352.
- [32] Amir E, Seruga B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 1299–1309.
- [33] Tseng OL, Spinelli JJ, Gotay CC, et al. Aromatase inhibitors are associated with a higher fracture risk than tamoxifen: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018; 10: 71–90.
- [34] Lu H, Lei X, Zhao H, Elting L, et al. Bone mineral density at the time of initiating aromatase inhibitor therapy is associated with decreased fractures in women with breast cancer. *J Bone Mineral Res.* 2021; 36: 861–871.
- [35] Anastasilakis AD, Papachatzopoulos S, Makras P, et al. The effect of pharmacological cessation and restoration of menstrual cycle on bone metabolism in premenopausal women with endometriosis. *Bone* 2022; 158: 116354.
- [36] Veth VB, van de Kar MM, Duffy JM, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 21; 6: CD014788.
- [37] Fogelman I, Blake GM, Blamey R, et al. Bone mineral density in premenopausal women treated for node-positive early breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF). *Osteoporosis Int.* 2003, 14: 1001–1006.
- [38] Sverrisdóttir A, Fornander T, Jacobsson H, et al. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3694–3699.
- [39] Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 820–828.
- [40] Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer. The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4628–4635.
- [41] Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Bone mineral density (BMD) at 5 years after diagnosis in premenopausal patients with endocrine-responsive breast cancer, after 3 years of adjuvant endocrine treatment with goserelin and tamoxifen or anastrozole or both treatments in combination with zoledronic acid – new results from ABCSG-12. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 106(Suppl 1): Abstract 26.
- [42] Smith MR, Lee WC, Brandman J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7897–7903.
- [43] Matsushima H, Taguchi T, Kodama S, et al. Androgen deprivation therapy-related fracture risk in prostate cancer: an insurance claims database study in Japan. *J Bone Miner Metab.* 2024; 42: 223–232.
- [44] Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, et al. Management of osteoporosis in survivors of adult cancers with nonmetastatic dis-

- ease. ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 2916–2946.
- [45] Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020; 31: 1650–1663.
- [46] Horváth Zs, Boér K, Dank M, et al. Systemic treatment of breast cancer: professional guideline. [Az emlőrák szisztémás kezelése: szakmai irányelvek.] *Magy Onkol.* 2020; 64: 348–368. [Hungarian]
- [47] Khan MI. Management of bone loss due to endocrine therapy during cancer treatment. *Osteoporos Int.* 2023; 34: 671–680.
- [48] Kearns AE. Managing bone health in breast cancer. *Endocr Pract.* 2023; 29: 408–413.
- [49] Kahán Zs, Szántó I, Dudás R, et al. Breast cancer: follow-up, rehabilitation, psycho-oncology. [Emlőrák: gondozás, rehabilitáció, pszichoonkológia. Ajánlás a IV. Emlőrák Konszenzus Konferencia alapján.] *Magy Onkol* 2020; 64: 384–398. [Hungarian]

(Horváth Csaba dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail.: horvath.csaba@med.semmelweis-univ.hu)

„*Cuivis dolori remedium est patientia.*” (Publilius Syrus)
(Minden fájdalomra ír a türelem.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)