

Riikka Huovinen

Hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän liitännäishoito

Varhaisvaiheen rintasyövän leikkauksen jälkeisillä liitännäishoidoilla vähennetään rintasyövän uusiutumavaaraa ja rintasyöpäkuolleisuutta. Pieneenkin kasvaimeen liittyy riski ennen leikkausta tapahtuvaan syöpäsolujen leviämiseen imuteiden tai verenkierron kautta elimistöön, mikä johtaa myöhemmin rintasyövän uusiutumiseen ja etäpesäkkeeseen syöpään. Mikrokooppiset etäpesäkkeet eivät näy tarkoisakaan kuvantamistutkimuksissa. Syövän uusiutumiskasvaimen koon, kainalon imusolmukkeista mahdollisesti löytyvien syöpäsolujen ja syövän biologisen alatyypin perusteella. Alatyypin mukaan valitaan myös liitännäislääkehoidot. Suurin osa rintasyövästä on hormonireseptoriposiitiivisia, jolloin syövän kasvutekijänä on estrogeeni. Aromataasinestäjät letrotsoli, anastrotsoli ja eksemestaani ja antiestrogeeni tamoksifeeni ovat vakiintuneita hormonaalisia rintasyöpälääkkeitä. Premenopausaalilla potilailla käytetään suuren uusiutumiskasvaimen tapauksissa lisäksi munasarjasuppressiota. Hormonaalisen hoidon tehoa voidaan parantaa siklibeillä, joista abemasiklibi on hiljattain tullut käyttöön uutena liitännäislääkkeenä.

Rintasyöpään sairastuu Suomessa vuosittain noin 5 000 naista. Lähes joka kahdeksas nainen sairastuu jossain vaiheessa elämänsä rintasyöpään. Miesten rintasyöpä on harvinainen, tapauksia on noin 30 vuodessa (1). Nykyään tunnetaan lukuisia rintasyövän riskitekijöitä, jotka kuitenkin yksinään ovat melko heikkoja ennustamaan sairastumisriskiä. Tärkeimmät riskitekijät ovat perinnöllinen rintasyöpäalttius ja ikä. Suurin osa sairastuneista on yli 50-vuotiaita (2).

Varhaisvaiheessa löydetyn rintasyövän ennuste on hyvä. Kaikista rintasyöpäpotilaista on viiden vuoden kuluttua diagnoosista elossa noin 90 % ja kymmenen vuoden kuluttua noin 85 % (1). Ennuste on vuosikymmenten kuluessa parantunut huomattavasti erityisesti leikkauksen jälkeen annettavien lääkehoitojen ja sädehoidon ja varhaisdiagnostiikan parantumisen myötä. Seulontamammografialla löydetään oireettomassa vaiheessa olevia rintasyöpiä ja esiasteita, jolloin ennuste on hyvä, ja potilas selviytyy usein melko kevyellä hoidolla. Maksuton seulontamammografia ylläpitää naisten tietoisuutta rintasyövästä ja muistuttaa mam-

mografiasta peruskuvantamismenetelmänä oireiden selvittelyssä.

Rintasyövän hoito Suomessa perustuu kansainvälisiin hoitosuosituksiin, joista tärkeimmät ovat St. Gallen suositus ja ESMO Guidelines (3,4). Pohjoisamerikkalaista NCCN-hoitosuositusta seurataan myös (5). Suomenkielinen hoitosuositus löytyy erikoislääkäriyhdistys Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n kotisivulta (2).

Varhaisvaiheen rintasyövän hoidon suunnittelu moniammatillisessa kokouksessa

Rintasyövän hoidon suunnittelu on moniammatillista. Rintojen kuvantamistutkimukset ja potilaan kokonaistilanne käsitellään rintakirurgin, plastiikkakirurgin, radiologin, patologin ja syöpälääkärin muodostamassa kokouksessa ennen leikkausta ja sen jälkeen (2).

Rintasyöväet voidaan jakaa neljään biologiseen alatyypin: hormonireseptoriposiitiivisiin, HER2 -positiivisiin, jotka voivat olla joko hormonireseptoriposiitiivisia tai -negatiivisia, ja kolmoisnegatiivisiin (estrogeenireseptori-

progesteronireseptori- ja HER2-status negatiivinen). Yleisin rintasyövän alatyyppejä on hormonireseptoripositiivinen, HER2-negatiivinen. Kaikkiin biologisiin alatyyppeihin on omat suosituksensa liitännäislääkehoidoista (3).

Moniammatillisessa kokouksessa voidaan arvioida, suositellaanko potilaalle ennen leikkausta annettavaa solunsalpaajahoitoa (esiliitännäishoito eli neoadjuvanttihoito, Bärnlund ym. tässä numerossa). Esiliitännäishoitoa suositellaan harkittavaksi etenkin HER2-positiivisten ja kolmoisnegatiivisten rintasyöpien tapauksessa (2).

Rintasyöpäleikkauksen jälkeen onkologi arvioi rintasyövän uusiutumisen riskin kasvaimen paikallisen levinneisyyden ja patologian laboratorion määrittämien biologisten markkereiden perusteella. Uusiutumisen riskiarvioon tarvitaan histopatologisen diagnoosin lisäksi syövän biologinen alatyyppejä, estrogeeni- ja progesteronireseptoripitoisuudet, proliferaatioaktiiviteettia kuvaava merkkiaine, esimerkiksi immunohistokemiallinen Ki67-kudosvärjäys ja HER2-geenin ekspressio (6).

Liitännäishoidot

Liitännäislääkehoidot solunsalpaaja- ja hormonaalisella hoidolla vähentävät rintasyövän uusiutuma- ja kuolemanvaaran puoleen keski-ikäisellä naisella, jolla on leikattu hormonireseptoripositiivinen rintasyöpä. Liitännäislääkkeet vähentävät myös riskiä rintasyövän paikalliseen uusiutumiseen leikkausalueella ja riskiä toisen rinnan rintasyöpään (7).

Potilaalle voidaan suositella kaikkia liitännäishoitoja, jolloin leikkauksen jälkeen annetaan ensin solunsalpaajahoito ja sen jälkeen sädehoito. Leikkausalueen postoperatiivinen sädehoito annetaan aina, kun rintaa ei ole kokonaan poistettu ja rinnan poistoleikkauksen jälkeenkin, jos rinnan kasvain on iso tai kainalon imusolmukkeissa on todettu syöpää. Sädehoidon yhteydessä tai sen jälkeen aloitetaan hormonaalinen liitännäislääkehoito, jonka pituus on 5–10 vuotta. Esiliitännäishoidossa annetaan solunsalpaajahoito ennen leikkausta tarvittaessa biologiseen lääkehoitoon yhdistettynä. Patologisen hoitovasteen mukaan jat-

ketaan leikkauksen jälkeen tarvittaessa toisen tyyppisellä solunsalpaajahoidolla, sädehoidolla tai hormonaalisella hoidolla tai molemmilla (2,3).

Liitännäislääkehoidossa käytetyt lääkkeet on alun perin kehitetty etäpesäkkeisen rintasyövän hoitoon. Kun lääke on osoittautunut tehokkaaksi ja turvalliseksi, on edetty liitännäishoitotutkimuksiin tähtäimenä estää etäpesäkkeisen taudin kehittyminen hoitamalla heti leikkauksen jälkeen mahdolliset mikroskooppiset etäpesäkkeet. Mikroskooppisten etäpesäkkeiden riski on suuri potilailla, joilla on löytynyt kainalon imusolmukkeista syöpää tai syöpä on hormonireseptorin negatiivinen tai HER2-positiivinen. Tiedot perustuvat laajoihin, pitkäaikaisiin seurantatutkimuksiin. Jos mikroskooppisten etäpesäkkeiden todennäköisyys kasvaimen levinneisyyden ja biologisten ennustetekijöiden perusteella ylittää 10 %, suositellaan lääkehoitoa (8).

Solunsalpaajahoitoja voidaan käyttää kaikkien biologisten rintasyöpätyyppien hoidossa suuren uusiutumisen riskin tapauksissa. HER2-positiivisten rintasyöpien solunsalpaajahoitoon yhdistetään HER2-vasta-ainehoito. Kolmoisnegatiivisten syöpien esiliitännäishoidoissa voidaan käyttää immuno-onkologista hoitoa. Hormonireseptoripositiivisten rintasyöpien hoitoon suositellaan aina hormonaalista liitännäishoitoa, lukuun ottamatta hyvin pieniä, alle 10 mm:n kokoisia kasvaimia. Hormonaalinen hoito kuuluu myös HER2-positiivisten syöpien hoitoon, jos kasvain on myös hormonireseptoripositiivinen (2–5).

Solunsalpaajahoitojen, HER2-vasta-ainehoitosten ja immuno-onkologisen hoidon käyttöä voivat rajoittaa potilaan ikä, muut sairaudet ja lääkkitykset. Hormonaalinen hoito voidaan lähes aina toteuttaa.

Rintasyövän kasvu- ja leviämistäipumukseen ja uusiutumisen riskiin yhdistettyjä geenejä tunnetaan lukuisia. Kaupallisia geenipaneeleita, joilla saadaan testattua jopa useita kymmeniä geenejä, voidaan käyttää ennustearvioinnin lisänä uusiutumisen riskin ja liitännäislääkehoidon valinnan apuvälineinä. Näistä geenipaneeleista eniten on tutkittu OncotypeDX-testiä (9). Testistä on hyötyä, jos harkitaan solunsalpaajahoidos-

TAULUKKO. Hormonireseptoriposiitiivisen, HER2-negatiivisen rintasyövän hormonaalinen liitännäislääkehoito. Hyvin pienen uusiutumriskin (alle 10 mm kokoinen kasvain) tapauksissa voidaan olla ilman hormonaalista hoitoa. Suuren riskin potilaat voivat saada myös solunsalpaajahoidon (2).

	Premenopausaalinen potilas	Postmenopausaalinen potilas
Pieni uusiutumriski	Tamoksifeeni 5 vuotta	Aromataasinestäjä tai tamoksifeeni 5 vuotta
Suuri uusiutumriski	Lääkkeellinen munasarjasuppressio yhdistettynä joko eksemestaaniin tai tamoksifeeniin 5 vuotta	Aromataasinestäjä tai tamoksifeeni 10 vuotta
	Abemasiklibi 2 vuotta yhdistettynä munasarjasuppressioon ja aromataasinestäjään tai tamoksifeeniin 5(–10) vuotta	Abemasiklibi 2 vuotta yhdistettynä aromataasinestäjään tai tamoksifeeniin 5(–10) vuotta
	Tamoksifeeni 10 vuotta	Muihin hoitoihin yhdistettynä tsoledronaatti 3 vuotta

ta luopumista hormonireseptoriposiitiivisen, HER2-negatiivisen rintasyövän leikkauksen jälkeen postmenopausaalisella potilaalla. Tutkimustulosten mukaan geenipaneelitutkimuksen antaman riskihaarukan sisällä ennuste on yhtä hyvä pelkällä hormonaalisella hoidolla kuin sekä solunsalpaaja- että hormonaalisella lääkähoidolla hoidetuilla potilailla. Jos geenipaneelin antama riskipistemäärä on suurempi, voidaan potilaalle suositella molempia hoitoja (9).

Aromataasinestäjät ja tamoksifeeni

Suurin osa rintasyöpäpotilaista sairastuu hormonireseptoriposiitiiviseen rintasyöpään. Kun estrogeenireseptoriposiitiivisten syöpäsolujen osuus on yli 1 %, voidaan puhua hormonireseptoriposiitiivisestä syövästä, mutta useimmiten estrogeenireseptoriposiitiivisten solujen osuus kasvaimessa on paljon suurempi, jopa 100 %. Estrogeenireseptoriposiitiivisen rintasyöpäsolun tärkein kasvutekijä on estrogeeni.

Hormonaalisia rintasyöpälääkkeitä on ollut käytössä vuosikymmeniä (10). Antiestrogeeni tamoksifeeni tuli käyttöön 1970-luvulla ja aromataasinestäjät 1990-luvulla. Markkinoilla on kolme aromataasinestäjää: letrotsoli, anastrotsoli ja eksemestaani. Näitä ei ole suoraan verrattu toisiinsa kliinisissä liitännäislääketutkimuksissa, mutta vaikutusmekanismi niillä on sama, eikä tehoeroa käytännössä ole. Haittavaikutusprofiili on samankaltainen. Hormonaalisia lääkkeitä käytetään sekä levinneen rintasyövän hoidossa että liitännäishoidossa.

Kaikkien hormonaalisten rintasyöpälääkkeiden teho perustuu estrogeeni-vaikutuksen poistamiseen hormonireseptoriposiitiivisessä syö-

päsolussa. Estrogeeni-vaikutuksen eliminaation on oltava riittävän pitkäkestoinen, liitännäislääkehoidossa 5–10 vuotta (3).

Antiestrogeeni tamoksifeeni kilpailee syöpäsolussa estrogeenin kanssa estrogeenireseptoriin sitoutumisessa ja estää estrogeenin solun jakautumista vauhdittavan vaikutuksen. Antiestrogeenit toimivat potilaan omasta hormonaalisesta tilanteesta riippumatta sekä pre- että postmenopausaalisella naisella. Aromataasinestäjillä ei ole suoraa vaikutusta syöpäsoluun, vaan rintasyöpäsolun kasvun esto perustuu systeemivaikutukseen, kun estrogeenin muodostus estyy postmenopausaalisella naisella muun muassa lisämunuaisissa, maksassa, ihossa ja rasvakudoksessa. Käytössä olevat aromataasinestäjät eivät riitä estämään premenopausissa munasarjojen estrogeenituotantoa. Aromataasinestäjiä voidaan kuitenkin käyttää myös premenopausaalisella naisella yhdistettynä erikseen LHRH-analogilla toteutettuun munasarjasuppressioon (2).

Premenopausaalisen potilaan hormonaalinen liitännäishoito

Tehokkain premenopausaalisen potilaan hormonaalinen liitännäishoito on lääkkeellinen munasarjasuppressio LHRH-analogilla, esimerkiksi leuproreliinillä, yhdistettynä joko aromataasinestäjään tai tamoksifeeniin viiden vuoden ajan (**TAULUKKO**) (11). Tätä suositellaan solunsalpaajahoidon lisäksi suuren uusiutumriskin potilaille, joilla rinnan kasvain on iso tai kinalon imusolmukkeista on löytynyt syöpää (3). Kliinisissä tutkimuksissa on käytetty eksemestaania. Tamoksifeeniin verrattuna ekse-

mestaanihoidetuilla esiintyi vähemmän kaikkia rintasyövän uusiutumamuotoja, mutta kymmenen vuoden seuranta-aikana rintasyöpäkuolleisuudessa ei havaittu eroa (11). Haittavaikutuksena seuraa vaihdevuosien kaltainen tila, kun estrogeenituotanto loppuu. Solunsalpaajahoido vaikuttaa sekin munasarjoihin, ja kuukautiset jäävät usein pois jo solunsalpaajahoidon aikana, jolloin hormonaalisen tilanteen muutos on hitaampi ja potilas ehtii ehkä sopeutua tilanteeseen. Estrogeenin puutosoireet aiheuttavat kuitenkin lähes kaikille hikoilua ja kuumia aaltoja, katkonaisia yöunia ja limakalvojen kuivuutta. Premenopausaalilla potilaalla tamoksifeeni ei suojaa luustoa kuten postmenopausaalilla potilaalla.

Munasarjasuppressiossa osteoporoosi saattaa kehittyä nopeasti, joten kalkan ja D-vitamiinin saannista ja luun tiheyden seurannasta huolehditaan. Jos hoidon toksisuus haittaa elämänlaatua, voidaan jatkaa pelkällä tamoksifeenilla, jota voidaan jatkaa kymmenen vuoden ajan.

Pienen riskin potilaille suositellaan viiden vuoden pituista tamoksifeenihoitoa ilman munasarjasuppressiota (2,3).

Postmenopausaalisen potilaan hormonaalinen liitännäishoito

Postmenopausaalisen potilaan ensisijainen hormonaalinen liitännäishoito on viiden vuoden pituinen aromataasinestäjähoito (**TAULUKKO**) (2,3). Käytännössä ainoa vasta-aihe aromataasinestäjille on vaikea hoitamaton osteoporoosi. Luun tiheysmittausta kannattaa harkita ennen hoidon aloitusta yli 65-vuotiaille tai jos potilaalla näyttää olevan osteoporoosin riskitekijöitä. Tamoksifeenia voidaan myös käyttää, tai aromataasinestäjä voidaan vaihtaa tamoksifeeniin, jos aromataasinestäjähoidon aikana ilmenee hankalia haittavaikutuksia. Toista aromataasinestäjää voi myös kokeilla, jos yhdestä tulee haittoja.

Aromataasinestäjien haitat ovat vaihdevuosioireiden tyyppisiä oireita, kun estrogeenitaso pienenee entisestään (10). Nivelten ja lihasten kivut ja jäykkyys, limakalvojen kuivuus, hikoilu ja kuumat aallot ovat tyyppillisissä haittoja. Akuutteja, vakavia haittoja ei esiinny, mutta

pitkäaikaisseurantatutkimuksissa on havaittu vähäistä sydän- ja verisuonitautien lisääntymistä, joskin tapausmäärät ovat pieniä. Tamoksifeeni aiheuttaa hikoilua ja kuumia aaltoja, jotka voivat heikentää yöunen laatua. Tamoksifeeni voi paradoksaalisesti kohdekudoksen mukaan toimia estrogeenisena. Postmenopausaalilla naisella tamoksifeeni voi parantaa luun tiheyttä, ja pienentää jonkin verran plasman kolesterolipitoisuutta. Tamoksifeeniin liittyy noin 4 %:n riski laskimotukoksiin ja noin 1,5 %:n riski kohdun endometriumkarsinomaan viiden vuoden pituisen hoidon aikana (12).

Jatkettu hormonaalinen liitännäishoito

Hormonireseptoriposiitiiviseen rintasyöpään liittyy pitkäaikaisuusiutumariski. Tavallisen standardihoidon eli viiden vuoden pituisen tamoksifeenihoitoon jälkeen rintasyöpä uusiutuu jopa 40 %:lla potilaista, joilla kasvain on ollut yli 2 cm:n kokoinen ja kainalossa on ollut metastaatteja imusolmukkeita (13). Aromataasinestäjähoito on jonkin verran tehokkaampi kuin tamoksifeeni; noin 3 % suurempi taudittomien potilaiden osuus viiden vuoden pituisella hoidolla kymmenen vuoden seurannassa (absoluuttinen hyöty) (14). Jatkettu 7,5–10 vuoden pituinen hoito parantaa niiden potilaiden ennustetta, joilla on kainalon imusolmukkeista löytynyt syöpää ja siten suuri uusiutumariski (15).

Luustolääkkeet rintasyöpäpotilaan osteoporoosin hoitona ja liitännäislääkehoitona

Rintasyövän liitännäishoitoihin liittyy osteoporoosiriski sekä pre- että postmenopausaalilla potilaalla hoitojen aiheuttaman estrogeenin puutoksen vuoksi (10). Jos 5–10 vuoden pituisen hormonaalisen hoidon aikana todetaan osteoporoosi, se voidaan hoitaa tavanomaisten periaatteiden mukaan. Vaihtoehtoina ovat bisfosfonaatit tai denosumabi (16). Potilaita kannustetaan terveisiin elintapoihin ja liikunnan harrastamiseen. Jos kyseessä on vaikea osteoporoosi, on harkittava aromataasinestäjän vaihtamista tamoksifeeniin tai lääkkeen lopettamista.

Osteoporoosiin käytettävät bisfosfonaatit vähentävät postmenopausaalisen rintasyövän uusiutumiseriskiä varsinkin luustoetäpesäkkeiden muodossa ja vähentävät rintasyöpäkuolleisuutta (17). Ilman todettua osteoporoosiakin niitä suositellaan postmenopausaalisille suuren riskin potilaille muiden liitännäishoitojen lisäksi. Premenopausaalisilla potilailla hyöty ei ole ollut selvä. Eniten liitännäishoitona on käytetty tsoledronaattia, jota annetaan suunensisäisesti kahdesti vuodessa kolmen vuoden ajan (2,15). Hampaiston tarkastus, riittävä kalkki- ja D-vitamiinilisä ja munuaisten toiminta huomioidaan tsoledronaattihoidon yhteydessä. Aromataasinestäjähoidossa olevan potilaan luusto on samalla suojassa osteoporoosilta.

Hormonaalisen hoidon tehostaminen siklibillä

Jotkin rintasyövät saattavat olla resistenttejä hormonaalisille lääkkeille tai vaikutus menee ohi kasvaimen hormonireseptoripositiivisuudesta huolimatta. Hormonaalisen hoidon tehoa voidaan parantaa liittämällä hoitoon solusyklin säätelijä, CDK4/6:n estäjä siklibi. Se yhdistettynä hormonaaliseen hoitoon on vakiintunut hoitomuoto levinneen hormonireseptoripositiivisen rintasyövän hoidossa. Siklibejä on tutkittu myös liitännäishoitoina.

Abemasiklibi yhdistettynä hormonaaliseen hoitoon on hiljattain hyväksytty suuren riskin hormonireseptoripositiivisen HER2-negatiivisen rintasyövän liitännäishoitoon (18). Ribosiklibiä ja palbosiklibiä on myös tutkittu, mutta toistaiseksi vain abemasiklibille on hyväksytty liitännäishoitokäyttöaihe (19). Abemasiklibiä käytetään suun kautta kahden vuoden ajan yhdessä hormonaalisen lääkkeen kanssa. Premenopausaaliselle potilaalle hoitoon yhdistetään lääkkeellinen munasarjasuppressio. Potilas on voinut saada myös solunsalpaajahoidon. MonarchE-tutkimuksessa abemasiklibi vähensi rintasyövän uusiutumavaaraa noin 7 % verrattuna pelkkään hormonaaliseen hoitoon 3,5 vuoden seurannassa. Haittoina esiintyy uupumus, ripulia ja verenkuvan muutoksia (18). Hoidon alkuvaiheessa potilaat tarvitsevat tarkkaa ohjausta, voinnin ja veriarvojen seuranta

Ydinasiat

- ▶ Hormonaalisten rintasyöpälääkkeiden haittavaikutukset ovat vaihdevuosioiden kaltaisia.
- ▶ Haittavaikutukset liittyvät aromataasinestäjillä estrogeenin puutteeseen ja tamoksifeenilla kudosspesifiseen antiestrogeenisuuteen tai estrogeenisuuteen.
- ▶ Suuren uusiutumiseriskin potilaille voidaan hormonaaliseen liitännäislääkehoitoon liittää kahden vuoden pituinen abemasiklibihoito.

ja usein lääkeannoksen tauotusta tai vähentämistä, mutta alkuvaiheen jälkeen tilanne usein tasaantuu.

Lopuksi

Rintasyöpäleikkauksen jälkeen annettavat liitännäishoidot vähentävät rintasyövän uusiutumavaaraa ja rintasyöpäkuolleisuutta. Yleisin rintasyövän biologinen alatyyppejä on hormonireseptoripositiivinen ja HER2-negatiivinen. Liitännäislääkkeinä voidaan tähän tautityyppiin käyttää solunsalpaajahoitoja ja hormonaalisia hoitoja, joiden laatu, intensiivisyys ja kesto valitaan potilaan iän ja kasvaimen paikallisen levinneisyyden mukaan. Hoitopäätös tehdään yhdessä potilaan kanssa. Premenopausaalisella potilaalla standardihoito pienen uusiutumiseriskin potilaalla on viiden vuoden pituinen tamoksifeenihoito, mutta suuremman riskin potilaille suositellaan solunsalpaajahoitoa ja munasarjasuppressiota yhdistettynä joko tamoksifeeniin tai eksemestaaniin. Jos uusiutumavaara postmenopausaalisella potilaalla luokitellaan pieneksi, liitännäislääkehoitona on viiden vuoden pituinen aromataasinestäjä- tai tamoksifeenihoito.

Maksimaalinen rintasyövän uusiutumisvaara vähentävä liitännäislääkehoito suuren riskin tapauksessa voi koostua solunsalpaajahoidosta, aromataasinestäjähoidosta, abemasiklibihoitosta ja luustolääke tsoledronaatista. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Tilastot. Helsinki: Suomen Syöpärekisteri. www.syoparekisteri.fi.
2. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus. Suomen Rintasyöpäryhmä ry. <https://rintasyoparyhma.yhdistysvain.fi/>.
3. Burstein HJ, Curigliano G, Thurlimann B, ym. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol* 2021;32:1216–35.
4. ESMO Guidelines. Clinical practice guidelines. www.esmo.org.
5. NCCN Guidelines. Breast cancer version 4.2023. www.nccn.org.
6. Andre F, Ismaila N, Allison K, ym. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO Guideline update. *JCO* 2022;40:1816–37.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687–717.
8. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, ym. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30:1541–57.
9. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, ym. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *NEJM* 2019;380:2395–405.
10. Burstein HJ. Systemic therapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *NEJM* 2020;383:2557–70.
11. 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 Oncology* 2022;23:382–92.
12. Amir E, Seruge B, Niraula S, ym. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *JNCI* 2011;103:1299–309.
13. Pan H, Gray R, Braybrooke J, ym. 20-year risks of breast –cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *NEJM* 2017;377:1836–46.
14. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, ym. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *JCO* 2009;28:509–18.
15. Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, ym. Extended therapy with letrozol as adjuvant treatment of postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a multicentre, open-labeled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2021;22:1458–67.
16. Vehmanen L, Matikainen N. Luustolääkkeet estävät varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavien murtumia ja parantavat taudin ennustetta. *Duodecim* 2019;135:2283–90.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386:1353–61.
18. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, ym. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24:77–90.
19. Gnant M, Ducek AC, Frantal S, ym. Adjuvant palbociclib for early breast cancer: the PALLAS trial results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *JCO* 2021;40:282–93.

RIIKKA HUOVINEN, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri
TYKS Syöpäkliniikka

TEEMAN TOIMITTAJAT
Maarit Bärlund ja Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Riikka Huovinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (MSD, Pfizer, Novartis, Roche, AstraZeneca, Lilly), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD)