

Østrogenbehandling og brystkreft

Sammendrag

Bakgrunn. Salget av østrogenpreparater til bruk i overgangsalderen har økt kraftig de siste 10–15 år. Insidensen av brystkreft har økt i samme periode. Formålet med studien var å se på sammenhengen mellom østrogenbehandling og forekomst av brystkreft i en representativ kohort av norske kvinner.

Materiale og metode. Datamaterialet er hentet fra Kvinner og kreft-studien, som er en spørreskjema basert undersøkelse som tar for seg reproduksjon, bruk av østrogen og livsstil for øvrig. Analysene begrenset seg til 31 451 postmenopausale kvinner i alderen 45–64 år som avgav svar i 1995–98 og ble fulgt opp ut året 2001 med tanke på brystkreft.

Resultater. Østrogenbrukere hadde doblet risiko for å få brystkreft sammenliknet med kvinner som aldri hadde fått østrogenbehandling – relativ risiko (RR) 2,1 (95 % KI 1,5–2,5). Kombinasjonspreparater med østrogen og daglig tilførsel av gestagen synes å gi høyere risiko enn sekvenspreparater. Risikoen økte med økende varighet av bruk (p for trend < 0,0001). Vi beregnet at andelen brystkrefttilfeller som kan tilskrives østrogenbehandling var 27 %. Dette tilsvarer rundt 300 tilfeller av brystkreft årlig i aldersgruppen 45–64 år.

Fortolkning. Resultatene indikerer at østrogenbehandling i overgangsalderen er en vesentlig medvirkende faktor til den økningen i antall tilfeller av brystkreft i denne aldersgruppen vi har sett de siste tiår.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Basert på artikkel publisert i *International Journal of Cancer* (21)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Kjersti Bakken

kjersti.bakken@ism.uit.no
 Institutt for samfunnsmedisin
 Universitetet i Tromsø
 9037 Tromsø

Elin Alsaker

Medisinsk fødselsregister
 Universitetet i Bergen

Anne Elise Eggen

Institutt for farmasi

Eiliv Lund

Institutt for samfunnsmedisin
 Universitetet i Tromsø

Etter to tiår med stor optimisme knyttet til mulige positive langtidseffekter av østrogenbehandling har nå vinden snudd. I store internasjonale studier er det slått fast at helserisikoen er større enn helsegevinsten ved slik behandling.

I Norge kan vi med bakgrunn i salgskurven for østrogenpreparater anslå at antall brukere økte fra om lag 31 000 til 208 000 i perioden 1985–2000 (1) (fig 1). Østrogenpreparater har god effekt på plager i overgangsalderen (2), og flertallet norske brukere starter slik behandling nettopp på bakgrunn av dette (3). Østrogenets betydning for oppbygning og vedlikehold av beinvev (4) og mulige forebyggende effekt på hjerte- og karsykdom (5) samt demenssykdom (6) har vært sterkt vektlagt de siste 20 årene. Det har videre vært hevdet at østrogenbehandling gav kvinner økt livskvalitet (7). Alt dette bidro høyst sannsynlig til økt og mer langvarig bruk av østrogenpreparater (8). Bakgrunnen for optimismen var lovende resultater fra en rekke observasjonsstudier. Til tross for at flere av studiene var små, hadde åpenbare utvalgssvakheter og effektmål som ofte var basert på intermediære endepunkter, skapte de en generell tiltro til at østrogenbehandling «var godt for det meste». I slutten av 1990-årene mente 50 % av norske gynekologer over 55 år at alle middelaldrende kvinner skulle tilbys østrogenbehandling (9).

I perioden 1985–2000 økte forekomsten av brystkreft hos norske kvinner fra 1 879 til 2 503 tilfeller per år (10). Tilbud om mammografiscreening til alle mellom 50 og 69 år startet i fire fylker i 1995/96 og har trolig bidratt noe til den økte insidensen av brystkreft i denne aldersgruppen.

Det er solid dokumentasjon for at endogene og eksogene kjønns hormoner har betydning for utvikling av brystkreft. Resultater fra store internasjonale randomiserte kliniske

studier, som Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) (11), Estrogen Replacement and Atherosclerosis study (ERA) (12) og Women's Health Initiative (WHI) (13), har imidlertid gått imot antakelsene om gunstig effekt av østrogenbehandling på forekomsten av hjerte- og karsykdom (14). Med støtte i den store britiske kohortundersøkelsen Million Women Study (MWS) har man derimot fått bekreftet at det er økt risiko for brystkreft og endometriekreft (15). En liten gevinst i form av redusert risiko for hoftebrudd og kolorektalkreft er ikke nok til å få det totale regnestykket til å gi positivt resultat (15). Som følge av dette sank salget av østrogenpreparater i Norge med rundt 30 % fra 2001 til 2004, og ligger nå på samme nivå som i 1995 (1) (fig 1).

Vi ønsket å undersøke sammenhengen mellom østrogenbehandling og risiko for brystkreft blant norske postmenopausale kvinner i alderen 45–64 år i perioden 1996–2001.

Materiale og metode

Kvinner og kreft er en prospektiv populasjonsstudie basert på spørreskjemaer sendt til et tilfeldig utvalg av norske kvinner mellom 30 og 70 år. Undersøkelsen har pågått siden 1991. Studiedesign og materiale så vel som forhold omkring ekstern validitet er beskrevet et annet sted (16). Studiepopulasjonen bestod av 46 978 kvinner som besvarte skjemaet i 1995–97 samt 44 852 kvinner som første gang deltok i studien i 1991–92 og som besvarte et nytt spørreskjema i 1998. Oppfølging med henblikk på kreft er foretatt ved kobling til Kreftregisteret. Median oppfølgingstid var 4,1 år. Oppfølgingen har vært komplett, med unntak av en person. Totalt 371 personer ble sensurert grunnet død eller emigrasjon.

Alle skjemaene hadde en felles kjerne av spørsmål vedrørende generell informasjon (høyde, vekt, inntekt, familieforhold, helse og livsstil) samt særskilte opplysninger om

! Hovedbudskap

- Kvinnene doubler risikoen for brystkreft under østrogenbehandling
- Østrogenbehandling bidro vesentlig til nye tilfeller av brystkreft i perioden 1996–2001
- Østrogen i kombinasjon med gestagen synes å innebære høyere risiko enn bruk av østrogen alene

menstruasjonsforhold, barnefødsler, bruk av p-piller og østrogenbehandling. Kvinnene ble bedt om å angi hvorvidt de var ikke-brukere, nåværende eller tidligere brukere, alder ved første gangs bruk, total varighet av bruk samt lengden av hver sammenhengende periode med bruk av et angitt merke. Et vedlegg til spørreskjemaet inneholdt bilder av de fleste preparater som har vært benyttet til østrogenbehandling i Norge helt fra 1953. Dette skulle hjelpe kvinnene å huske hvilke preparater de hadde brukt.

Menstruasjonsstatus

Kvinnene svarte på spørsmål om hvorvidt de fremdeles hadde regelmessig menstruasjon, om den var uregelmessig eller hadde opphørt, i tilfelle hvorfor og ved hvilken alder.

Vi klassifiserte kvinnene som *postmenopausale*, *perimenopausale* eller *premenopausale* i henhold til de svar de gav på ovennevnte spørsmål. Kvinner som er livmoroperert eller har startet med østrogenbehandling før opphør av menstruasjonen, kan vanskelig vite om de er postmenopausale eller ei. Disse ble derfor inndelt etter samme kriterier som er brukt i MWS-studien (15). Kvinner på 53 år eller mer ble klassifisert som postmenopausale, kvinner mellom 45 og 52 år med *ukjent menstruasjonsstatus*. Tid siden menopause hos disse ble antatt å være lik som for kvinner med naturlig menopause, dvs. under fem år hos kvinner mellom 53 og 55 år, 5–9 år hos kvinner mellom 55 og 59 år og ti år eller mer hos kvinner på 60 år eller mer. Kvinner som oppgav å ha uregelmessig menstruasjon eller der menstruasjonsstatus var ukjent, ble også klassifisert som postmenopausale etter fylte 53 år.

Kvinner med regelmessig menstruasjon og ingen angivelse av årsak til opphør ble klassifisert som *premenopausale*. Kvinner med uregelmessig menstruasjon eller flere svaralternativer ble klassifisert som *perimenopausale* hvis de ikke var livmoroperert før fylte 53 år. De som var operert eller hadde startet med østrogenbehandling før menopausen, men ennå ikke hadde fylt 53, samt kvinner som ikke passet i noen av de ovennevnte kategorier, ble klassifisert som *ukjent*.

Etikk

Studien er godkjent av regional komité for medisinsk forskningsetikk i Nord-Norge. Kvinnene har gitt informert samtykke til å koble data fra undersøkelsen med data fra Kreftregisteret og Statistisk sentralbyrå.

Databehandling

Cox' proporsjonale hasardmodell i statistikkprogrammet SAS, versjon 8.02, ble brukt til foreta risikoanalysene. Relativ risiko (RR) og 95% konfidensintervall (KI) ble beregnet. Alder ble brukt som tidsvariabel. I den multivariate modellen som ble benyttet var tid siden menopause, menarkealder, bruk av p-piller, kroppsmasseindeks, brystkreft hos mor,

alder ved første fødsel og paritet inkludert som mulige konfunderende faktorer. Bosted i fylke med screeningprogram ble også lagt inn som tidsavhengig variabel, etter tidspunkt for innføring av screening. Kvinner som ikke kunne gi fullstendige opplysninger på alle variabler ble ekskludert. Risikoestimater endret seg ikke om alkoholkonsum ble tatt med som variabel i analysene. Kvinner som aldri hadde fått østrogenbehandling utgjorde referansegruppen i analysemodellene.

Resultater

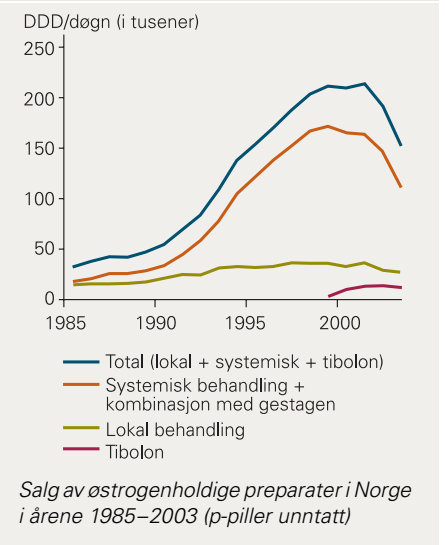
Resultatene baserer seg på oppfølging av 67 336 kvinner i alderen 45–64 år og inkluderer 624 nye tilfeller av brystkreft. For å unngå konfundering knyttet til menstruasjonsforhold ble kun postmenopausale kvinner inkludert i analysene. Gjennomsnittsalderen var 53,0 år, og 35% av kvinnene var nåværende brukere av østrogen.

Vi fant at den relative risikoen for brystkreft var signifikant høyere hos nåværende brukere av østrogen enn hos dem som aldri hadde fått slik behandling, RR 2,1 (1,7–2,7). Derimot fant vi ikke forhøyet risiko hos tidligere brukere (test for heterogenitet $p = 0,002$) (tab 1). Relativ risiko hos brukere sank fra 2,7 (1,5–4,6) det første oppfølgingsåret til 1,9 (1,0–3,5) fjerde år. Ved økende varighet av bruk økte risikoen for brystkreft hos nåværende brukere, men ikke hos tidligere brukere.

Behandlingsregime, type østrogen og varighet av bruk

Storstedelen (70%) av kvinnene brukte et kombinasjonspreparat med både østrogen og gestagen. Bruk av kombinasjonspreparater gav høyere risiko, RR 2,5 (1,9–3,2), enn bruk av østrogen alene, RR 1,8 (1,1–2,9). Forskjellen er ikke signifikant. Bruk av ø-

Figur 1



triol peroralt syntes ikke å gi forhøyet risiko, men vårt estimat er basert på små tall.

Blant brukerne av kombinasjonspreparater fant vi at relativ risiko for brystkreft økte fra 2,3 (1,7–3,2) ved bruk i inntil fem år til 2,8 (2,0–4,0) ved bruk i fem år eller mer. De som fikk kombinasjonsmedikamenter av typen sekvenspreparater, syntes å ha lavere risiko enn brukere av preparater med kontinuerlig tilførsel av gestagen, RR 1,8 (1,2–2,8) versus 2,9 (2,1–3,8). (Test for heterogenitet $p = 0,04$.) For begge grupper gjaldt at økende varighet av bruk signifikant økte risikoen for brystkreft (tab 2).

Tilskrivbar risiko i befolkningen

Med utgangspunkt i 151 tilfeller av brystkreft blant 10 916 nåværende brukere og

Tabell 1 Relativ risiko (RR)¹ med 95% konfidensintervall (KI) for brystkreft ut fra tidspunkt for og varighet av østrogenbehandling. Kvinner og kreft-studien (NOWAC)

Bruk og total varighet av østrogenbehandling	Populasjon/tilfeller ²	RR 95% KI	P-trend
<i>Bruk av østrogenbehandling</i>			
Aldri	17 756/130	1,0	
Noen gang	13 695/176	1,9 (1,5–2,5)	
Nå	10 916/151	2,1 (1,7–2,7)	
Før	2 618/19	1,0 (0,6–1,6)	
<i>Total varighet av bruk «noen gang brukt» (år)</i>			
0–1	3 789/35	1,4 (1,0–2,1)	
2–4	4 899/68	2,1 (1,6–2,9)	
5–9	3 233/44	2,2 (1,5–3,1)	
10+	1 214/20	2,2 (1,4–3,6)	< 0,0001
<i>Total varighet av bruk «bruker nå» (år)</i>			
0–1	2 245/23	1,7 (1,1–2,6)	
2–4	4 228/64	2,4 (1,8–3,3)	
5–9	3 016/43	2,3 (1,6–3,3)	
10+	1 131/16	1,9 (1,1–3,2)	< 0,0001

¹ Justert for alder, kroppsmasseindeks, menstruasjonsalder, bruk av p-piller, tid siden menopause, familier brystkreft, mammografi, paritet og alder ved første fødsel

² Summen av tallene kan variere noe grunnet manglende verdier på en eller flere variabler

Tabell 2 Relativ risiko (RR)¹ med 95 % konfidensintervall (KI) for brystkreft i henhold til type østrogenpreparat og behandlingsregime ved studiestart. Kvinner og kreft-studien (NOWAC)

Total varighet av bruk, type og behandlingsregime ved start	Populasjon/tilfeller ²	RR 95 % KI	P-trend
<i>Rent østrogenpreparat</i>			
< 5 år	805/13	2,5 (1,4–4,5)	0,2
≥ 5 år	712/5	1,0 (0,4–2,5)	
<i>Kombinasjonspreparater</i>			
< 5 år	4 669/63	2,3 (1,7–3,2)	< 0,0001
≥ 5 år	2 920/51	2,8 (2,0–4,0)	
<i>Sekvenspreparat</i>			
< 5 år	2 022/19	1,7 (1,0–2,8)	0,004
≥ 5 år	1 048/14	2,2 (1,3–3,8)	
<i>Kontinuerlig</i>			
< 5 år	2 616/44	2,6 (1,9–3,7)	< 0,0001
≥ 5 år	1 846/37	3,2 (2,2–4,6)	

¹ Justert for alder, kroppsmasseindeks, menstruasjonsalder, bruk av p-piller, tid siden menopause, familiær brystkreft, mammografi, paritet og alder ved første fødsel

² Summen av tallene kan variere noe grunnet manglende verdier på en eller flere variabler

130 tilfeller blant 17 756 ikke-brukere, samt en prevalens av østrogenbruk på 35 %, beregnet vi at 27 % av den totale risiko for brystkreft blant norske kvinner mellom 45 og 64 år kunne tilskrives østrogenbehandling. Det representerer i underkant av 300 tilfeller av brystkreft årlig i denne gruppen.

Diskusjon

Kvinner og kreft-studien er den første store populasjonsbaserte undersøkelse der man ser på hva østrogenbehandling betyr for utvikling av brystkreft hos norske kvinner. Vi fant at den relative risikoen for brystkreft var doblet hos brukere sammenliknet med kvinner som aldri hadde brukt østrogen.

Den økte risikoen for brystkreft ved østrogenbehandling er velkjent og har vært påvist i en rekke utenlandske studier (13, 15, 17). Type og mengde østrogen og/eller gestagen, alder og menstruasjonsstatus samt varighet av bruk har variert mellom studiene, og dette har gjort det vanskelig å foreta valide sammenlikninger. Her i Norge står vi i en særstilling når det gjelder utvalget av preparater brukt til østrogenbehandling. Konjugerte østrogener har aldri sluppet til på det norske marked, trolig grunnet manglende dokumentasjon. Østradiol er enerådende blant middels potente østrogener. Andelen brukere av det minst potente østrogenet, østriol, har vært lav (10–20 %), men ganske stabil over år (1). Kombinasjonsbehandling med gestagen har i stor grad vært ensbetydende med bruk av østradiol og noretisteron.

Risikoestimaterne fra Kvinner og kreft-studien ligger generelt noe høyere enn estimatene i MWS-studien, som det er nærliggende å sammenlikne med. De er imidlertid ikke signifikant forskjellige, og konfidensintervallene er delvis overlappende. Risikoestimaterne for nåværende bruk av østrogen, uansett type, er på RR 2,1, sammenliknet med RR 1,66 i MWS-studien. En stor andel

(70 %) av kvinnene som vårt risikoestimat er basert på brukte kombinasjonspreparater, noe som ser ut til å innebære større risiko enn østrogen alene (18). Terapi anbefalingen tilsier at kvinner med intakt livmor skal behandles med tillegg av gestagen 10–12 dager per syklus. Flertallet av norske kvinner har intakt livmor, og kun 15 % av deltakerne i Kvinner og kreft-studien ble behandlet med østrogen alene, mens tilsvarende andel i den britiske studien var 40 %.

Varighet av bruk

Vi fant en signifikant trend mot økt relativ risiko for brystkreft ved økende behandlingsvarighet hos kvinner som brukte kombinasjonspreparater. Analysene viste at relativ risiko sank fra første til fjerde oppfølgingsår. Det skyldes trolig en økende grad av misklassifisering av eksposisjon, i og med at kvinnene etter hvert går over fra å være nåværende til å bli tidligere brukere. Collaborative-studien fra 1997 (17) viste at risikoen for brystkreft økte med 2,6 % for hvert år med østrogenbehandling. Situasjonen normaliserte seg raskt ved seponering, og det ble ikke påvist økt risiko etter fem år. Dette samsvarer med våre funn.

Ulike terapiregimer og gestagemengder

Av brukerne av kombinasjonspreparater benyttet 60 % et preparat som gav kontinuerlig tilførsel av gestagen. Vi fant at relativ risiko for brystkreft var større i denne gruppen enn hos kvinner som benyttet et sekvenspreparat: RR 2,9 versus RR 1,8. I begge tilfeller medførte langvarig bruk (≥ 5 år) økt risiko. Vi har tidligere funnet at norske kvinner i alderen 45–64 år i gjennomsnitt får østrogenbehandling i litt under fem år (3).

I MWS-studien fant man liten konsistens i variasjonen i estimatene for brystkreftrisiko

for de to terapiregimene brukt i inntil fem år og brukt i fem år eller mer (15). Regimet med kontinuerlig tilførsel gir økt mengde og daglig tilførsel av gestagen. Det synes som gestagener både kan fremme og hemme utvikling av brystkreft, og biologisk sett kan det argumenteres for begge alternativer. Fra dyrestudier er det vist at gestagener kan påvirke fysiologiske reaksjoner og svulstutvikling i brystvev (19). Samtidig bidrar trolig gestagen til å forhindre tidlig diagnostisering ved å gi økt vevstetthet i brystene, noe som gjør det vanskeligere å tolke mammogrammene (20). I de fleste nyere studier synes man å finne at bruk av kombinasjonspreparater gir økt risiko for brystkreft, men om det er forskjell på sekvensiell og kontinuerlig behandling, gjenstår å få utredet nærmere. Det samme gjelder eventuelle forskjeller mellom ulike gestagener med henblikk på brystkreftrisiko.

Studiens styrke og svakhet

Studiens styrke er at den er populasjonsbasert, representativ og har relativt komplette svar på de enkelte variabler. Svarprosenten på i underkant av 60 er akseptabel. Vi har begrenset sammenblandingen av ulike faktorerens betydning for brystkreft ved kun å inkludere postmenopausale kvinner i analysene samt bruke multivariate analyser som justerer estimatene med henblikk på kjente risikofaktorer.

Våre opplysninger om bruk er innhentet både ved hjelp av spørsmål og bruk av bilder. Antallet aktuelle preparater brukt til østrogenbehandling var begrenset da studien pågikk, og bildevedlegget kvinnene fikk tilsendt, bidro trolig til å minimalisere feil knyttet til sviktende hukommelse rundt bruk. Kvinnene som gav opplysninger om nåværende bruk, kunne i 90 % av tilfellene også angi navn på preparatet. Studiens prevalens tall for bruk stemmer godt overens med tilsvarende tall beregnet ut fra offisielle norske salgstall (1).

Prevalensen er avgjørende for beregning av tilskrivbar risiko. Selv om reell prevalens skulle være 15–20 % lavere enn det vi fant i vår studie, ville likevel et betydelig antall (200–250) årlige tilfeller av brystkreft kunne tilskrives østrogenbehandling.

Litteratur

- Rønning M. Legemiddelforbruket i Norge 1999–2003. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2004.
- Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 1977; 4: 31–47.
- Bakken K, Eggen AE, Lund E. Side-effects of hormone replacement therapy and influence on pattern of use among women aged 45–64 years. The Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study 1997. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 850–6.
- Purdie D. The menopause. Hormone replacement therapy in the longer term. *The Pharmaceutical Journal* 1990; 263: 862–7.
- Mosca L. The role of hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal heart disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2263–72.

>>>

6. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK et al. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 1489–99.
7. Zethraeus N, Johannesson M, Henriksson P et al. The impact of hormone replacement therapy on quality of life and willingness to pay. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1191–5.
8. Bakken K, Eggen AE, Lund E. Hormone replacement therapy in Norwegian women, 1996–1997. *Maturitas* 2001; 40: 131–41.
9. Nilsen ST, Fredriksen T, Iversen O-E et al. Norske gynekologers holdninger til og praksis ved hormonsubstitusjonsbehandling i klimakteriet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2940–3.
10. Kreftregisteret. Kreft i Norge 2000. <http://www.kreftregisteret.no>.
11. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
12. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522–9.
13. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
14. Herrington DM, Klein KP. Randomized clinical trials of hormone replacement therapy for treatment or prevention of cardiovascular disease: a review of the findings. *Atherosclerosis* 2003; 166: 203–12.
15. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27.
16. Lund E, Kumle M, Braaten T et al. External validity in a population-based national prospective study – the Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC). *Cancer Causes Control* 2003; 14: 1001–8.
17. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
18. Schairer C, Lubin J, Troisi R et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485–91.
19. Adami H-O, Hunter D, Trichopoulos D. *Textbook of cancer epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 2002.
20. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med* 1999; 130: 262–9.
21. Bakken K, Alsaker E, Eggen AE et al. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer study. *Int J Cancer* 2004; 112: 130–4.