

Hormoner og brystkræft (udgave 30.4.2004)

Forfatter: Øjvind Lidegaard (del af DSOG guidelines HT-gruppe)

Baggrund

Brystkræft (BC) er den hyppigste kræftform blandt kvinder, og vil i Danmark over et livsforløb med hidtidige incidensrater (seneste er fra 1998) ramme ca. 9,3% af den kvindelige befolkning^{1, 2}. Incidensraten har imidlertid været stigende gennem seneste 40 år². Vi har i disse guidelines taget udgangspunkt i en livstidsrisiko på i gennemsnit 10%.

Guidelines

Konklusiv viden

- Østrogen og østrogen/gestagen øger proliferationen af kirtelceller i mammae. Kombinationsbehandling stimulerer mere end ren østrogen. Generelt er øget proliferation associeret til øget risiko for neoplastisk transformation (III).
- Forhold, som forlænger fertile kvinders eksposition for endogene kønshormoner, øger risikoen for BC. Det gælder tidlig menarche, sen menopause og nulliparitet. Andre risikofaktorer er høj alder ved første barns fødsel, alkoholforbrug, fysisk inaktivitet og overvægt efter menopausen (IIa).
- Kvinder med nære slægtninge med BC har en øget risiko for BC (B). En, to hhv tre 1. grads slægtninge i familien med brystkræft (moder, søster eller datter) øger risikoen for brystkræft hhv 2, 3 og 4 gange. Hvis der hos 1. gradsslægtning forekommer brystkræft opstået i ung alder (før 50 år) eller hvis der forekommer flere tilfælde af brystkræft i flere generationer i samme familie, må man mistænke en arvelig disposition (III).
- Der foreligger fire væsentlige nyere studier vedrørende risikoen for brystkræft under hormonterapi (HT). Det drejer sig om en metaanalyse publiceret i 1997 med mere end 50.000 tilfælde af brystkræft, om to randomiserede studier (HERS og WHI) samt om et nyt engelsk observationsstudie med 9.364 brystkræfttilfælde (MWS).

Der er på væsentlige områder overensstemmelse mellem disse studier, mens resultaterne på andre områder varierer noget. Vi har i nedenstående tabel vist resultaterne fra disse fire studier, samt vores bedste bud på en syntese af disse, idet vi for kombinationsbehandling har lagt størst vægt på de to randomiserede studier. Udgangspunktet for risikomålene er kvinders livstidsrisiko ved forskellige typer behandling i forhold til risikoen uden behandling som i Danmark er sat til 9,7%.

Risikoen blandt 100 kvinder	Metaanalyse	HERS/WHI	MWS	Syntese
Ingen hormonbehandling				9,7%
5 års østrogenbehandling	+0,2	+0,0	+0,2	9,8% (+0,1)
10 års østrogenbehandling	+0,6	-	+0,5	10,2% (+0,5)
5 år østrogen-gestagen HT	+0,3	+0,4	+0,6	10,2% (+0,5)
10 år østrogen-gestagen HT	+0,8	-	+1,9	10,8% (+1,1)

- Det fremgår, at fem hhv. ti års kombinationsbehandling øger livstidsrisikoen for brystkræft med omkring ½ hhv. 1,1 pr. 100 kvinder.

- Risikoen øges med varigheden af behandlingen (1a)
- Kombinations HT øger risikoen mere end ren østrogenbehandling (IIa).
- Østrogen alene synes ikke at indebære nogen risiko ved op til 6,8 års brug.
- Der er ikke påvist konsistente forskelle i risikoen for brystkræft ved anvendelse af forskellige gestagentyper (MPA, NETA, levonorgestrel) eller forskellige østrogener (konjugeret østrogen eller 17 β -østradiol) i forbindelse med kombinations HT (IIa).
- Oral behandling indebærer samme risiko for brystkræft som transdermal behandling (IIa).
- Der er ikke konsistente fund vedrørende en differentieret risiko afhængig af om kombinationsbehandlingen er cyklisk eller kontinuert (III).
- Mindre end fem år efter at HT ophører er risikoen den samme, som blandt kvinder, der aldrig har anvendt hormoner (IIa).
- Ca. en tredjedel af de kvinder, der får konstateret brystkræft, dør af sygdommen. Det er uafklaret om risikoen for at dø af brystkræft er øget blandt hormonbrugere (IIa).
- Omkring hver fjerde danske kvinde i alderen 50-64 år anvender hormoner. Hvis alle kvinder i Danmark holdt op med at anvende hormoner, ville 3-4% af brystkræfttilfældene blandt kvinder i Danmark (omkring 120 tilfælde) ikke opstå, mens de resterende 96-97% ville opstå alligevel (II).
- Den relative risikoøgning ved hormonbrug blandt familiært disponerede er den samme som blandt ikke disponerede, hvilket indebærer en større absolut risikoøgning, hvis man er familiært disponeret (III).
- Tibolone indebærer 28% mindre risiko end kombinationsbehandling og 16% højere risiko en ren østrogenbehandling, for at udvikle BC (III)
- Raloxifen (et SERM-produkt) synes at mindske risikoen for mammacancer (I).

Kliniske rekommandationer

- ⇒ Forekomst af brystkræft i familien (moder eller søster) udgør ikke i sig selv nogen kontraindikation imod HT (C).
- ⇒ Hvis to eller flere 1. gradsslægtinge har udviklet BC i ung alder (<50 år), bør man være tilbageholdende med HT (C).
- ⇒ Hos kvinder, som har øget risiko for BC, og som primært ønsker osteoporoseprofylakse, bør førstevalg af præparat være raloxifen (A).
- ⇒ Tidligere BC er en relativ kontraindikation mod HT (C).
- ⇒ Indikationen for behandlingen bør revurderes med få års interval (C).
- ⇒ I afvejningen af, om man hos kvinder over 60 år, som ønsker HT, ønsker at give østrogen alene eller kombinations HT, bør det indgå, at kombinationsbehandling synes at øge risikoen for brystkræft mere end østrogenbehandling.

Dokumentation

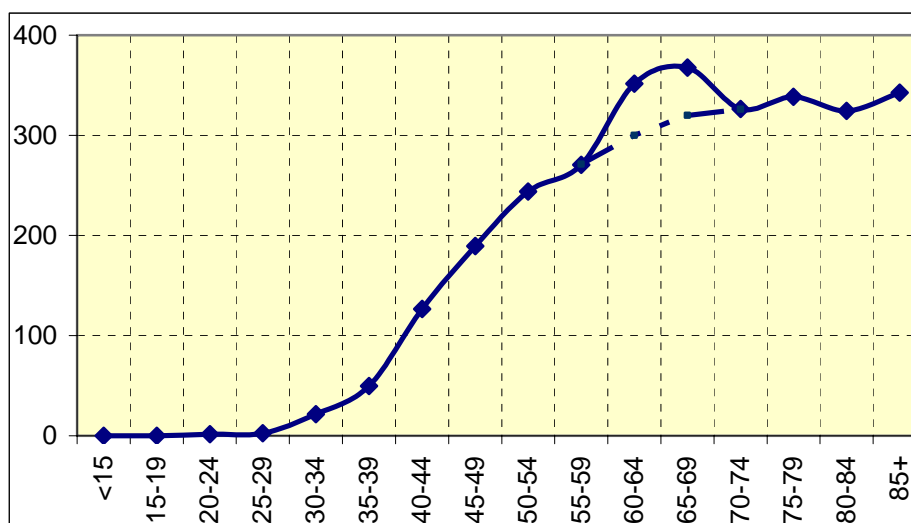
Øjvind Lidegaard

Forekomsten af brystkræft i Danmark

Danmark har en af verdens højeste incidensrater af BC, kun overgået af Island, Canada og hvide i USA¹.

Den aldersspecifikke incidensrate i Danmark fremgår af nedenstående figur.

Incidensrate pr. 100.000 kvinder i Danmark i 1998.



Cancer incidence in Denmark 1998. Sundhedsstatistikken 2002:1.

Det fremgår, at brystkræft allerede ses fra 30-års alderen, og at omkring 80% debuterer blandt postmenopausale kvinder. Området over den stiplede linje antyder hormoners mulige bidrag til den samlede forekomst.

Det er selvsagt kun de postmenopausale tilfælde, som kan influeres af HT.

HT og BC

HT: Enhver systemisk kønshormonbehandling efter menopausen.

ET: Østrogen terapi,

Komb. HT: Østrogen-gestagen terapi.

Der er gennemført et stort antal epidemiologiske studier over risikofaktorer til BC, herunder den mulige indflydelse som HT kan udøve.

De frem til 1996 51 væsentligste studier er blevet analyseret samlet i en metaanalyse, som blev publiceret i Lancet i 1997, og som rummer 52.705 cases og 108.411 kontroller³. Fokus i det følgende vil derfor være denne metaanalyse, samt de studier, der er publiceret siden metaanalysen.

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer Lancet 1997: 350: 1047-59

Samlet viste undersøgelsen, at ever-HT versus never-HT indebar en relativ risiko for BC på 1.14 (95% CI 1.1-1.2), altså en 14% øget risiko.

Der kunne konstateres en øget risiko med stigende varighed af HT op til en 58% øget risiko ved "current HT" efter mere end 15 års hormonbrug. Hormonbrug mindre end 5 år indebar ikke nogen signifikant øgning af risikoen for BC.

Mere end fem års HT med østrogen alene (ERT) øgede risikoen for BC blandt fortsatte brugere eller nylige brugere med 34% mens mere end fem års HT med komb. HT øgede risikoen med 53%. Det svarer til en 16% større risiko (1,53-1,34/1,34) ved kombinationsbehandling end ved østrogen behandling.

Den mest informative del af metaanalysen, var indflydelsen af HT på livstidsrisikoen for at udvikle BC. I metaanalysen var livstidsrisikoen for BC blandt kvinder, som aldrig havde anvendt hormoner 7,7%. Blandt kvinder, som havde anvendt hormoner i 5, 10 og 15 år fra 50-års alderen, var livstidsrisikoen for at udvikle BC hhv 7,9%, 8,3% og 8,9%. Det betyder i praksis, at hvis 100 kvinder anvender hormoner i 10 år, vil der være ½ flere, som udvikler BC end blandt 100 kvinder, som aldrig anvender hormoner. Ved 15 års HT vil der være ca. 1 flere blandt 100, som udvikler sygdommen.

Metaanalysen dokumenterede, at det primært er lokaliseret BC, som opstår efter HT, mens risikoen for at udvikle spredt sygdom efter HT ikke er øget i forhold til kvinder, som aldrig har anvendt HT. Der var derfor heller ikke nogen holdepunkter for, at risikoen for at dø af BC er større ved eller efter HT end uden.

Metaanalysen undersøgte specifikt, om den relative risiko ved HT influeres af en række andre risikofaktorer. Det gælder familiær disposition, uddannelse, paritet, brug af p-piller, rygning og alkoholforbrug. For alle disse risikofaktorer fandtes ingen modifikation, hvilket betyder, at disse risikofaktorer er uafhængige, hvilket igen betyder, at den samlede risiko ved eksposition for flere risikofaktorer vil svare til en multiplikation af de enkelte relative risici.

Der fandtes interaktion mellem vægt/BMI og HT vedrørende risikoen for BC, således at jo slankere kvinden var, desto større risiko indebar hormonbrug. Dette dog kun efter mere end fem års HT.

Colditz et al⁴ publicerede i 1995 resultaterne Nurses Health Study i USA med udgangspunkt i 725.550 kvinde års followup. Der var i løbet af denne periode diagnosticeret 1.373 kvinder med BC. Kvinder blev allokeret til den hormontype, de tog på diagnosetidspunktet, uanset hvilke andre typer de måtte have taget tidligere. Konjugeret østrogen og andre østrogener indebar samme relative risiko; 1,3 (1,1-1,6). Kombinationsbehandling indebar en risiko på 1,4 (1,2-1,7). Inden for de første fem år var risikoen øget med 20% (ns), efter 5 år med 46%. Der var ingen øget risiko blandt tidligere hormonbrugere, uanset hvor længe denne brug havde strakt sig over. Altså signifikant øget risiko på begge regimer efter fem år. Ingen risiko blandt ex-users.

Magnusson et al⁵ gennemførte i perioden 1993-95 et svensk case-kontrol studie med 3.345 "first-ever" brystkræfttilfælde og 3.454 aldersmatchede populations-kontroller. Der var samme risiko ved 10 års kombinationsbehandling; OR 2,4 (1,7-3,4) som ved 10 års østrogenbehandling; OR 2,2 (1,1-4,5). Der var ingen forskel på risikoen ved komb. HT op til 5 år ved brug af medroxyprogesteron hhv norethisteron. Efter fem år var der for få brugere i medroxyprogesterongruppen til at kunne sammenligne. En subanalyse af

norethisteron-gruppen viste per års brug en OR ved kontinuert behandling på 1,2 (1,1-1,3) mod 1,03 (0,9-1,1) ved cyklisk behandling ($p < 0,05$). Endelig fandt man ved stratifikation efter BMI, at risikoen ved hormonbrug kun er til stede hos kvinder med BMI under 27.

Dette studie tyder således på, at der ikke er stor forskel på risikoen for BC ved østrogen hhv kombinations-behandling, og at især slanke kvinder har risiko for udvikling BC ved HT.

Ross et al⁶ publicerede i 2000 resultaterne fra et amerikansk case-kontrol studie med 1.897 kvinder med BC og 1.637 aldersmatchede kontroller. De fandt ingen øget risiko ved østrogenbehandling, og efter 5-10 års behandling en 60% øget risiko ved cyklisk kombinationsbehandling og 30% øget risiko ved kontinuert kombinationsbehandling.

Schairer et al⁷ publicerede i 2000 resultaterne af et prospektivt studie hvor 46.000 kvinder er fulgt gennem 15 år mhp at kortlægge risikofaktorer til brystkræft. Heller ikke her kunne påvises nogen effekt på risikoen ved østrogenbehandling i op til 15 år, mens risikoen ved kombinationsbehandling var øget 40% hhv 80% efter fem-ti hhv >10 års behandling.

Disse resultater tyder samlet på, at kombinationsbehandling øger risikoen for BC mere end østrogenbehandling. Resultaterne vedrørende cyklisk versus kontinuert kombinationsbehandling er modstridende.

Olsson⁸ et al. (2001) fandt i et prospektivt kohortestudium omfattende 29.508 kvinder, fulgt i gennemsnit 7,7 år, at 1-4 års og mere end 4 års HT (uspecificeret) indebar en 40 hhv 80% øget risiko for at udvikle brystkræft. Familiær disposition øgede risikoen 1,9 gange, og at familiær disposition og HT var uafhængige risikofaktorer. Studiet bidrager ikke til at kortlægge risikoforskelle mellem forskellige behandlinger.

Chen⁹ et al analyserede relationen mellem østrogen hhv østrogen-gestagen behandling på risikoen for at udvikle brystkræft i et nested case-control studie omfattende 705 kvinder med brystkræft og 692 aldersmatchede kontroller. De fandt at current use af østrogen indebar en OR på 1,2 (0,9-1,6) og kombinationsbehandling 1,5 (1,0-2,1) mens kvinder som havde benyttet hormoner mere end fem år tidligere ikke havde nogen øget risiko for brystkræft; OR 0,9 (0,7-1,2). Risikoen ved alle regimer steg med varigheden af brugen, og der var ikke væsentlig forskel østrogen hhv forskellige kombinationsregimer for given længde af brugen. Trend for varighed var kun signifikant for de lokaliserede tumorer, mens risikoen for spredt cancer ikke var signifikant øget med længden af brugen.

Rossouw et al¹⁰ påviste i et **randomiseret prospektivt studie**, som fulgte 16.608 kvinder, at kombinationsregimet equint østrogen og medroxyprogesteron efter fem år indebar en relativ risiko for brystkræft på 1,3 (1,0-1,6). Altså risici lidt mindre end rapporteret af Magnusson og Schairer og lidt mere end resultaterne i studiet af Ross et al.

Samme WHI studie randomiserede også 10.739 hysterektomerede kvinder til equint østrogen hhv placebo. Efter 6,8 år follow-up havde de østrogenbehandlede kvinder 23% *mindsket* forekomst af BC og en halvt så stor risiko for at dø af BC sml. med placebogruppen (NS)¹¹. Dette tyder afgørende på, at det alt overvejende er gestagenkomponenten ved HT, som øger risikoen for BC, og at hysterektomerede kvinder næppe løber nogen øget risiko for BC ved ET i op til 6,8 år.

Hulley et al¹² gennemførte et prospektivt **randomiseret studie** (HERS II), hvor 2.321 kvinder med iskæmisk hjertesygdom blev randomiseret til kombinationsbehandling eller placebo gennem første 4,1 år (HERS 1) efterfulgt gennem 2,7 år af kvindens eget hormonvalg. En af outcome variablerne var risikoen for mammacancer. Blandt hormonbehandlede, var risikoen for brystkræft 1,3 gange større end blandt ikke

hormonbehandlede (HERS 1 + HERS II). Resultater fuldstændig på linje med resultaterne i det andet amerikanske studie af Rossouw et al.

Disse to randomiserede studier er de bedste til vurdering af risikoen ved komb. HT.

The million women study (MWS)¹³

I 2003 offentliggjorde Lancet et stort observationsstudium, hvor kvinder blev inkluderet i perioden 1996-2001 og fik deres hormonbrug kortlagt i årene forud herfor. De blev herefter fulgt til udgangen af 2001 (morbiditet) hhv 2002 (mortalitet).

Undersøgelsen dokumenterede at risikoen blandt alle brugere af østrogenbehandling havde en 30% øget risiko, at kombinationsbehandling indebar en fordobling i risikoen blandt nuværende brugere og at tibolone øgede risikoen 45%. Den øgede risiko ophørte mindre end fem år efter, at hormonerne var benyttet sidst.

Livstidsrisikoen for brystkræft blandt kvinder, som benytter østrogen i hhv fem og ti år er øget med 0,15 og 0,5 per 100 kvinder. Ved kombinationsbehandling i fem hhv ti år var der tilsvarende 0,7 og 1,9 flere ud af 100, som vil udvikle sygdommen.

Der fandtes ikke signifikante forskelle i forbindelse med kombinationsbehandling ved forskellige typer anvendt gestagen, ligesom der ved østrogenbehandling ikke fandtes forskel på oral og transdermal behandling.

Andel ud af 100 kvinder som i løbet af et livsforløb (=lifetime risk) udvikler brystkræft som funktion af forskellige HT regimer ifølge MWS (C).

Risikofaktor / eksposition^{ref}	%
Samlede livstidsrisiko for hele populationen	10,0
Risiko uden familiær disposition og uden hormoner	8,0
Risiko uden brug af hormoner ^{3-7,13}	9,7
Østrogen behandling i 5 år ^{12, 13}	9,8
Østrogen behandling i 10 år ¹³	10,2
Kombinationsbehandling i 5 år, million women study ¹³	10,4
Kombinationsbehandling i 5 år, randomiserede studier ^{10, 11}	10,1
Kombinationsbehandling i 10 år, million women study ¹³	11,6

Tallene forudsætter, at kvinderne begynder at tage hormoner når de er 50 år.

Det ses, at selv mange års brug af østrogen kun øger risikoen for brystkræft beskedent, mens indflydelsen ved kombinationsbehandling er ca. fire gange større.

Stahlberg et al¹⁴ analyserede en kohorte af 19.898 danske sygeplejersker, rekrutteret i 1993, hvor de gav information om nuværende og tidligere hormonbrug. Omkring halvdelen måtte ekskluderes pga. tidligere cancer, hysterektomi, fordi de var præmenopausale eller fordi der manglende information om HT. De resterende 10.874 blev fulgt op i 6,3 år. Der var ikke follow-up på HT status gennem denne periode, hvor der opstod 244 tilfælde af BC. Risikoen blandt kvinder som i 1993 benyttede ET havde en fordoblet risiko for at udvikle BC, kvinder der tog EPT havde en RR på 2,7 og kvinder der tog tibolone havde en RR på 4,3. Sidstnævnte kan være influeret af familiær disposition. Cyklisk EPT indebar RR på 1,9 mens kontinuert EPT øgede risikoen 4,2 gange. Tidligere brugere af HT havde en RR for BC på 1,1. Der var ikke nogen signifikant øgning i risikoen med stigende varighed

af HT. Blandt kvinder på cyklisk EPT, indebar MPA 50% højere risiko end NETA. Disse risikoestimer ligger således højere end i alle tidligere publicerede studier.

Andre resultater er også i modstrid med næsten alle tidligere fund: Alkohol indebar ikke nogen øget risiko, fysisk aktivitet beskyttede ikke, brug af p-piller øgede risikoen, og kvinder, som fødte deres første barn som 20-årige havde samme risiko som de, der fødte første barn 35 år gamle eller ældre. Disse andre fund var opgjort ved univariat analyse af data.

Ved en samlet vurdering af metaanalysen, de to randomiserede studier og MWS må vi antage at 5 hhv. 10 års kombinations HT øger livstidsrisikoen med ca ½ hhv. 1,1 %-point.

Raloxifen og BC

Cummings et al¹⁵ publicerede i 1999 resultaterne fra det randomiserede MORE (Multiple Outcome on Raloxifene Evaluation) studie om indflydelsen af raloxifen på risikoen for BC. Studiet rummer randomisering af 7.705 postmenopausale osteoporotiske kvinder til enten placebo eller to forskellige doser af raloxifen. Kvinderne blev fulgt i godt tre år. Man fandt 32 tilfælde af BC i placebogruppen mod 22 i raloxifengruppen, svarende til en odds ratio på 0,35 (0,21-0,58) blandt de behandlede.

Konklusionen er derfor, at raloxifen synes at mindske risikoen for BC, og potentielt kan udgøre et værdifuldt profylaktisk middel imod BC, hvis effektivitet i så henseende kan måle sig med tamoxifen.

P-piller og HT

Kvinder som tidligere har benyttet p-piller har en let øget risiko for BC¹⁶. Risikoen er afhængig af, hvor lang tid siden det er, at p-piller er benyttet. Efter 1-4 og 5-9 år efter sidste brug af p-piller er risikoen hhv. 16% og 7% øget. Ti år efter ophør er risikoen borte. Hvis kvinder således har anvendt p-piller før 40-års alderen, har det ingen betydning for risikoen for BC efter 50-års alderen.

HT til kvinder med tidligere brystkræft

Der foreligger ikke randomiserede studier. De få observationsstudier, der er, er små¹⁷, med en enkelt undtagelse¹⁸. O'Meara et al har i et follow-up studie fulgt 2,755 kvinder med BC diagnosticeret i perioden 1977-94 i alderen 35-74 år. 174 af disse havde været på HT efter diagnosen. Disse blev matchet fire gange så mange kontrol-cases uden HT. Match skete på både alder og klinisk stadium af sygdommen. I 1996 var der blandt hormonbehandlede 50% færre som havde udviklet recidiv af sygdommen og 66% færre, som var døde af sygdommen i HT gruppen end i gruppen uden HT. Endelig var den samlede dødelighed i HT gruppen (all causes) halvt så stor som i gruppen uden HT.

Dette studie tillige med flere andre mindre studier tyder således ikke på, at HT efter BC forværrer prognosen. Der er altså ikke belæg for at betragte BC som en absolut kontraindikation for HT. Indtil randomiserede studier foreligger, må vi dog fortsat betragte tidligere BC som en relativ kontraindikation for HT.

Andre risikofaktorer

Det ligger udenfor kommissoriet for disse guidelines at gå i detaljer med andre risikofaktorer til BC. Det kan imidlertid være relevant at sammenholde den risiko, som HT indebærer, med den risiko andre kendte risikofaktorer indebærer. I nedenstående resumerende tabel er betydningen af nogle af disse andre risikofaktorer angivet

*Andre risikofaktorer for brystkræft.
Relative risiko blandt aktuelt eksponerede*

Risikofaktor ^{reference}	Relativ risiko for udvikling af BC
Megen motion versus ingen motion ¹⁹	0,5
Kost med mange versus få plantefibre ²⁰	0,5
To genstande om dagen versus ingen alkohol ²²	1,2
Postmenopausal BMI >27 versus <20 ²⁴	1,4
Første barn som 20-årig versus som 30-årig	0,6
Amning i to år versus ingen amning ²¹	0,9

Som det fremgår, kan man ved at motionere halvere sin risiko for BC. Tilsvarende kan en kost rig på plantefibre halvere risikoen for sygdommen. Omvendt indebærer to genstande om dagen en ca. 20% øget risiko for sygdommen, mens postmenopausal overvægt (defineret her som BMI over 27) øger risikoen 40%. Fedme blandt præmenopausale kvinder indebærer ingen øget risiko for udvikling af BC. Amningens betydning er derimod relativt beskedent.

Genetiske forhold

Risikoen for at udvikle BC fordobles, hvis ens mor eller søster har sygdommen. Risikoen øges yderligere jo yngre alder, moderen eller søsteren har udviklet sygdommen. Hvis både mor og søster har sygdommen, er risikoen for selv at få sygdommen øget med en faktor 5.

Disse tal dækker over, at der findes familier (foreløbig relativt få) som har mutationer i et af to identificerede brystkræftgener kaldet BRACA1 og BRACA2, som findes på kromosom 17 hhv 13. Mutationer i disse store gener kan forekomme mange steder, hvorfor screening for disse mutationer er dyr og besværlig. Mutation indebærer en mange gange øget risiko for BC. Mistanke om mutation i et af disse gener opstår, når der er fire eller flere nært beslægtede, som udvikler BC, specielt hvis det sker i ung alder¹. Der henvises i øvrigt til DGC guidelines vedrørende cancer ovarii.

Man må foreløbig antage, at der findes en række andre mutationer i andre gener, som indebærer mindre øget risiko for sygdommen, end de klassiske BRACA1 og 2 mutationer, men som endnu ikke er identificerede.

I den daglige klinik kan vi for indeværende desværre ikke gøre meget andet, end at spørge vores klient, om der er BC i den nære familie og indrette vores rådgivning herudfra.

Fødselsvægten er en indikator for østrogenspejlet hos den gravide moder. Der har været rejst mistanke om, at dette østrogenspejl kunne "prime" brystvævet hos det kvindelige foster på en sådan måde, at det havde betydning for risikoen for at udvikle BC resten af livet²⁴. Regionale forskelle i gravide kvinders østrogenspejl syntes også at kunne forklare en del af de regionale forskelle i forekomsten af BC i verden. Imidlertid har en nylig stor dansk undersøgelse ikke kunnet bekræfte denne association mellem fødselsvægt og risikoen for senere udvikling af brystkræft²⁶. En netop publiceret undersøgelse lever måske

sandheden herom: Fødselsvægten er korreleret til risikoen for præmenopausal BC men ikke til risikoen efter menopausen²⁷.

Referencer

1. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer – epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321: 624-8.
2. Oksbjerg S, Mellekjær L, Johansen C. Incidens og mortalitet af brystkræft hos kvinder i Danmark 1943-1992. *Ugeskr Læger* 1997; 159: 7134-40.
3. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. 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. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
4. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.
5. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergström R, Adami H-O, Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 81: 339-44.
6. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: Estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 328-32.
7. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-91.
8. Olsson H, Bladström A, Ingvar C, Möller TR. A population-based cohort study of HRT use and breast cancer in southern Sweden. *Br J Cancer* 2001; 85: 674-7.
9. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287: 734-41.
10. 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 randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
11. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
12. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy. HERS II. *JAMA* 2002; 288: 58-66.
13. Million Women Study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
14. Stahlberg C, Pedersen AT, Lynge E et al. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer* 2004;
15. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999; 281: 2189-97.
16. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-27.
17. Bertelsen CA, Andreasson B, Lidegaard Ø. Østrogensubstitution til kvinder behandlet for mammacancer. *Ugeskr. Læger* 1998; 160: 6954-7.
18. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 754-62.
19. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 1269-75.
20. Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE, et al. Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 340-8.

21. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187-95.
22. Longnecker MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: Meta-analysis and review. *Cancer Causes and Control* 1994; 5: 73-82.
23. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87: 1234-45.
24. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, et al. Body size and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 1011-9.
25. Michels KB, Trichopoulos D, Robins JM, et al. Birthweight as a risk factor for breast cancer. *Lancet* 1996; 348: 1542-6.
26. Olsen J, Storm H. Pregnancy experience in women who later developed oestrogen-related cancers (Denmark). *Cancer Causes and Control* 1998; 9: 653-7.
27. McCormack VA, Silva IDS, Stavola BLD, Mohsen R, Leon DA, Lithell HO. Fetal growth and subsequent risk of breast cancer: results from long term follow up of Swedish cohort. *BMJ* 2003; 326: 248-53.