

Cecilia Magnusson, med dr, forskare Cecilia.Magnusson@cancer.org.uk

Gillian Reeves, med dr, forskare; båda Cancer Research UK Epidemiology Unit, Oxford University, Storbritannien

Hormonbehandling i klimakteriet ökar risken för bröstcancer

Behandlingen kan ha gett 3 440 extra fall i Sverige under 1990-talet

II Könshormoner är den etiologiska hörnstenen i uppkomsten av bröstcancer, och sambandet mellan hormonbehandling och denna sjukdom har länge varit i fokus. I den brittiska prospektiva kohortstudien »The Million Women Study« följdes 1,4 miljoner kvinnor med avseende på insjuknande i bröstcancer [5]. Forskargruppen, där en av oss – Gillian Reeves – ansvarar för de statistiska analyserna, fann att kvinnor med pågående behandling med östrogen utan gestagen respektive östrogen i kombination med gestagen hade en relativ risk på 1,37 (99 percents konfidensintervall 1,21–1,40) respektive 2,0 (99 percents konfidensintervall 1,88–2,12) för bröstcancer jämfört med kvinnor som aldrig använt hormonbehandling. Risken ökade med behandlingstidens längd, men tycktes avta efter avslutad behandling för att försvinna helt fem år efter seponering.

En tvåfaldig relativ riskökning får emellertid radikalt olika betydelse beroende på utbredningen av den aktuella sjukdomen (för den individuella riskbedömningen) i kombination med utbredningen av den aktuella exponeringen (för riskbedömning i folkhälsoperspektiv). Vi presenterar här alternativa mått på sambandet mellan hormonbehandling och bröstcancer: »population attributable risk« (PAR) samt PAR%. PAR% representerar andelen, medan PAR motsvarar det absoluta antalet, fall i den totala populationen vilka kan förklaras av en specifik riskfaktor: i detta exempel antalet extra fall av bröstcancer som kan tillskrivas hormonbehandling under 1990-talet hos svenska kvinnor i åldern 50–64 år.

II Metod

Hormonbehandling och bröstcancerincidens i Sverige. I en svensk studie från 1993–1995 besvarade cirka 3 500 slumpmässigt utvalda friska kvinnor en enkät om bl a hormonbehandling [6]. Av de kvinnor i åldern 50–64 år som returnerade enkäten under 1995 rapporterade 5,16 respektive 2 procent pågående behandling med enbart östrogen (kvinnor med peroral östrialbehandling alternativt lokal behandling undantagna), östrogen i kombination med gestagen respektive enbart gestagen. Medelduration av behandlingen var 3,5 år för gestagengruppen och 4,3 år för de båda övriga grupperna.

Enligt Socialstyrelsens cancerstatistik var antalet nya fall av bröstcancer hos kvinnor i åldern 50–64 år 18 916 i Sverige under 1990-talet [7].

Relativ risk för bröstcancer efter hormonbehandling. Som mått på samband mellan hormonbehandling och bröstcancer använde vi de behandlingstids- och behandlingstypsspecifika relativa riskerna från »The Million Women Study« [5].

Sammanfattat



Kunskapen om hälsoeffekterna av hormonbehandling i klimakteriet har ökat dramatiskt med publiceringen av flera randomiserade placebokontrollerade studier, bl a »Women's Health Initiative« [1-4].

fynd av ökade risker för bröstcancer, hjärtinfarkt och stroke samt demens (hos kvinnor äldre än 65 år) i kombination med frånvaro av positiv effekt på livskvalitet efter östrogen-gestagenbehandling kontrasterar mot tidigare konsensus och manar till eftertanke [1, 3-4].

Utifrån risksiffror i »The Million Women study« [5] har vi beräknat hur stor andel av bröstcancerfallen i Sverige under 1990-talet som kan ha orsakats av hormonbehandling i klimakteriet.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

Dessa är justerade för potentiella störfaktorer (ålder, tid sedan menopaus, paritet, ålder vid första barnets födelse, bröstcancerhereditet, kroppsmasseindex och socioekonomisk status). De respektive relativa riskerna var för pågående behandling av en duration på 4,3 respektive 3,5 år 1,28, 1,94 respektive 1,37 (enbart östrogen, östrogen i kombination med gestagen respektive enbart gestagen).

Beräkningsmetod. Vi beräknade PAR enligt formeln

$$PAR\% = \frac{P_1(RR_1 - 1) + P_2(RR_2 - 1) + P_3(RR_3 - 1)}{P_1(RR_1 - 1) + P_2(RR_2 - 1) + P_3(RR_3 - 1) + 1 - P_1 - P_2}$$

P_i och RR_i motsvarar prevalens respektive relativ risk för olika kategorier av hormonbehandling där $i = 1$ är enbart östrogen, $i = 2$ östrogen och gestagen och $i = 3$ enbart gestagen [8].

II Resultat

Vi fann att $PAR\% = 18,2$ procent, vilket uttolkas som att 18

procent av alla fall av bröstcancer under 1990-talet hos svenska kvinnor i åldern 50–64 år kan förklaras av hormonbehandling i klimakteriet. Eftersom 18 916 nya fall av bröstcancer inträffade i den aktuella åldersgruppen under perioden [7] kan användning av hormonbehandling beräknas ha resulterat i cirka 3 440 extra fall av sjukdomen. Av dessa kan merparten, 87,5 procent eller cirka 3 000 fall, ha orsakats av behandling med östrogen i kombination med gestagen, medan cirka 280 respektive 150 fall kan tillskrivas användning av enbart östrogen respektive enbart gestagen.

II Diskussion

Vi fann att hormonbehandling i klimakteriet kan uppskattas ha orsakat cirka 3 400 nya fall av bröstcancer hos svenska kvinnor i åldern 50–64 år under 1990-talet. Estimeringen bygger på antagandet att de relativa mått på sambanden mellan olika typer av hormonbehandling och bröstcancer från »The Million Women Study« är korrekta. Vi har t ex baserat våra beräkningar på att effekten av hormonbehandling försvinner efter avslutad behandling, vilket idag tillgängliga data övervägande talar för. Om detta inte är korrekt har vi kraftigt underskattat antalet hormonbehandlingsrelaterade fall. Om sambandet mellan bröstcancer och hormonanvändning är svagare än vad som befanns vara fallet i den brittiska studien har vi istället överskattat våra estimat.

»The Million Women Study« är en observationell studie, och som i alla sådana studier finns risken att olika typer av systematiska fel kan ha påverkat resultaten. Ett tydligt exempel på hur denna typ av studiedesign kan leda till felaktiga resultat är litteraturen om effekterna av hormonbehandling vad gäller risken för hjärt-kärlsjukdom. Flera renommerade observationella studier rapporterade under 1990-talet en dramatisk skyddseffekt – som aldrig vidimerats i randomiserade placebokontrollerade studier.

Förskrivning av hormonbehandling är beroende av tidiga-

re sjukdomar: kvinnor med diabetes eller annan uttalad riskprofil för hjärt-kärlsjukdom förskrivs östrogen i mindre utsträckning än kvinnor utan sådana predisponerande faktorer [9]. Detta förskrivningsmönster gör att jämförelser av förekomst av hjärt-kärlsjukdom mellan de som hormonbehandlas och de som inte hormonbehandlas blir allvarligt snedvridna i observationella studier [10].

Den i särklass viktigaste fördelen med randomiserade placebokontrollerade studier är frånvaro av denna typ av systematiska fel, eftersom allokeringen av hormonbehandling slumpas. Randomiserade studier brottas dock med andra problem. De rent monetära kostnaderna är formidabla, med en nota för »Women's Health Initiative« på i storleksordningen 1 miljard svenska kronor. Trots sådana resurser ger »Women's Initiative« få insikter vad gäller ovanligare utfall, samband hos speciella grupper och effekter av olika typer av preparat eftersom ett relativt litet antal kvinnor och få preparat studerats. Vidare ger låg ordinationsföljsamhet i randomiserade studier en utspädningseffekt, som försvårar identifieringen av svagare samband. Den viktigaste begränsande faktorn är dock att det aktuella kunskapsläget gör randomisering av hormonbehandling etiskt oförsvarbar i framtiden.

I fallet bröstcancer styrker fynden från WHI de estimat vad gäller effekten av östrogen–gestagenbehandling som vi använt i våra beräkningar [1, 5]. Däremot fann man i WHI inget samband mellan behandling med enbart östrogen och risk [2], vilket kan bero på den större andelen överviktiga kvinnor i denna amerikanska undersökning jämfört med den brittiska [11]. Östrogenbehandling innebär ökad bröstcancer risk enbart hos normal- eller underviktiga kvinnor, förmodligen eftersom behandling ger ett lägre relativt östrogentillskott hos överviktiga kvinnor som har högre endogena nivåer [5, 12]. Problemet med det snedvridna förskrivningsmönstret är mindre allvarligt vad gäller bröstcancer, eftersom dess incidens i lägre grad än

hjärt-kärlsjukdom är beroende av kända medicinska tillstånd.

Måtten PAR och PAR% är framför allt relevanta i folkhälsoerspektiv. På individnivå ger måttet absolut risk en klarare bild av storleken på ett potentiellt samband. Av 100 västerländska kvinnor utan hormonbehandling kan i genomsnitt 3,2 individer förväntas insjukna i bröstcancer mellan 50 och 65 års ålder. Hos 100 kvinnor med 5 respektive 10 års användning av kombinerad östrogen-gestagenbehandling, och behandlingsstart vid 50 års ålder, är motsvarande siffror 3,8 respektive 5,1 individer, baserat på resultaten från The Million Women Study [5]. Riskökningen är i paritet med vad det innebär att ha en afficerad förstagrads släkting (relativ risk = 1,80, 99 procents konfidensintervall 1,69–1,91), medan sambanden mellan bröstcancer och ex alkoholkonsumtion (relativ risk = 1,07, 99 procents konfidensintervall 1,06–1,09 per 10 g alkohol per dag) samt postmenopausal obesitas (relativ risk = 1,36, 95 procents konfidensintervall 1,00–1,85 för kvinnor med kroppsmasseindex ≥ 30 kg/m² jämfört med normal-/underviktiga kvinnor) är svagare [12–14].

Vi anser att de nya behandlingsrekommendationerna för hormonbehandling i klimakteriet – som innebär att lägsta effektiva dos skall användas under kortast möjliga tid och att behandling i preventivt syfte till kvinnor utan klimakteriesymtom inte förordas – är ett klokt bokslut över de senaste årens forskning om hormonbehandling i klimakteriet.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al; 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.
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651–62.
- Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839–54.
- Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27.
- Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999;81:339–44.
- Cancer incidence in Sweden 2002. Statistik – Hälsa och sjukdomar 2003:11. Stockholm: Socialstyrelsen; 2003. www.sos.se
- Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume 1. The analysis of case-control studies. Lyon: IARC; 1980. p. 73–5.
- Million Women Study Collaborators. Patterns of use of hormone replacement therapy in one million women in Britain, 1996–2000. *BJOG* 2002;109:1319–30.
- Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet* 2004;363:1728–31.
- Beral V, Banks E, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Effects of estrogen-only treatment in postmenopausal women. *JAMA* 2004;292:684.
- Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al; Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1218–26.
- Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, et al; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87:1234–45.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389–99.



=artikeln är referentgranskad