

**Cecilia Magnusson**, med dr (*Cecilia.Magnusson@mep.ki.se*)

**Elisabete Weiderpass**, med dr (*Elisabete.Weiderpass@mep.ki.se*);

båda vid institutionen för medicinsk epidemiologi, Karolinska institutet, Stockholm

## Hormonbehandling i klimakteriet

# Olika effekt av östrogen och gestagen på cancerrisk i bröst och endometrium

II Risker och nytta med hormonbehandling i klimakteriet är en av våra viktigare kvinnohälsofrågor idag. Hormonbehandling har stor inverkan på livskvalitet, morbiditet och mortalitet hos postmenopausala kvinnor. Behandlingen tycks påverka risken att insjukna i en rad av våra folksjukdomar, bl a cancer och benskörhet, kanske också hjärt-kärlsjukdom och demens [1]. Dessutom har behandlingen god effekt på de klimakteriesymtom som besvärar ett stort antal kvinnor [1]. Idag lever en svensk kvinna i genomsnitt mer än en tredjedel av sitt liv efter menopaus, och tiotusentals kvinnor ställs varje år inför valet att påbörja hormonbehandling eller ej.

### Kritisk värdering nödvändig av risker och nytta

Mot denna bakgrund är en kritisk värdering av risker och nyttoeffekter förknippade med hormonterapi nödvändig. Sambandet mellan hormonbehandling och bröst- respektive endometriecancer har, med få undantag, tidigare analyserats på ett övergripande sätt. Vanligen har endast distinktionen mellan enbart östrogen- och kombinerad östrogen-/gestagenbehandling gjorts. Idag används emellertid ett antal behandlingstyper, vilka möjligen påverkar risken olika mycket. Vi har nyligen publicerat resultat från två större fall-kontrollstudier i vilka olika regimers betydelse för cancerutveckling i bröst respektive endometrium för första gången undersökts mer detaljerat.

Denna översikt syftar till att presentera det aktuella kunskapsläget, inklusive resultat från våra studier, avseende hormonbehandling och risken för bröst- och endometriecancer. Vi vill därigenom stimulera diskussionen mellan läkare och deras patienter om möjliga behandlingsalternativ.

### Bröst- och endometriecancer i Sverige

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen hos kvinnor i Sverige. Under 1997 inträffade 5 821 nya fall, eller 130 fall per 100 000 kvinnor [2]. Tioårsöverlevnaden är i genomsnitt 65 procent [3], vilket gör bröstcancer till den vanligaste dödsorsaken hos kvinnor mellan 45 och 64 år. Incidensen har ökat med i genomsnitt 1,3 procent per år under den senare hälften av 1900-talet [4], en ökning som inte kan förkla-

## SAMMANFATTAT

Två större fall-kontrollstudier redovisas, i vilka för första gången effekten av olika typer av hormonbehandling i klimakteriet på cancerutveckling i bröst respektive endometrium har undersökts mer detaljerat.

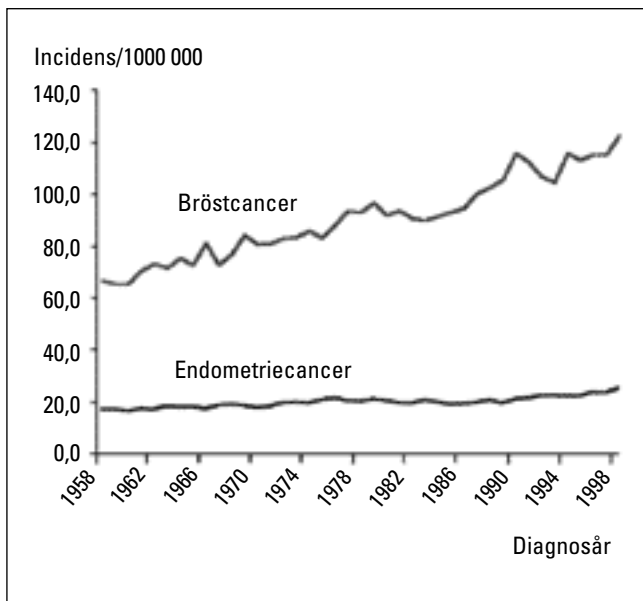
Sambandet mellan hormonbehandling och cancer i bröst och endometrium varierar med behandlingstyp. Det tydliga, och välkända, exemplet är jämförelsen mellan enbart östrogen och östrogen-gestagenbehandling, där enbart östrogen ger en mycket större risk för endometriecancer än kombinationsbehandling.

Resultat antyder också att kontinuerligt kombinerad östrogen-gestagenbehandling har en speciellt negativ inverkan på bröstet, medan samma behandling tycks vara speciellt bra för endometriet. Lågpotenta östrogener (östriol) har ingen effekt på bröstcancerrisk, medan sådan behandling medför en måttligt ökad risk för endometriecancer.

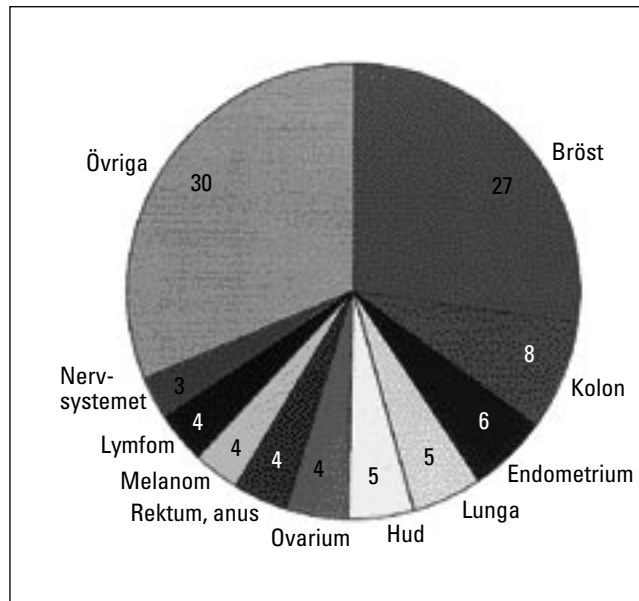
Olika typer av hormonbehandling tycks vara behäftade med olika risk för bröst- och endometriecancer. Data är dock inte konklusiva. Resultat från nya stora forskningsatsningar krävs för att vi skall kunna ge adekvat information om hälsoeffekter efter långtidsanvändning av klimakteriell hormonsubstitution.

Det är viktigt att se risker och nyttoeffekter i sina adekvata tidsfönster. Bröst- och endometriecancer är relativt sett vanligare hos kvinnor i 50-60-årsåldern, medan hjärt-kärlsjukdom och speciellt benskörhet är den äldre kvinnans sjukdomar.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.



**Figur 1.** Åldersstandardiserad incidens av bröst- respektive endometrie cancer i Sverige under 1958–1998 (Socialstyrelsen, 2000)



**Figur 2.** Fördelningen (procent) av de vanligaste cancerformerna hos svenska kvinnor (Socialstyrelsen, 1998).

ras enbart med förbättrad diagnostik. Mortaliteten har dock befunnits konstant [5].

Efter bröstcancer och koloncancer är endometrie cancer den vanligaste kvinnocancern, med 1 194 nya fall 1997. Även förekomsten av endometrie cancer har ökat över tid. Under 1961 inträffade 17 fall per 100 000 kvinnor; år 1997 var denna siffra 27 per 100 000 [2]. Femårsöverlevnaden är ungefär 80 procent, men tenderar att vara lägre hos äldre kvinnor [6].

### Biologiska effekter

Bröstcancer är hundra gånger vanligare hos kvinnor än hos män. Risken ökar bl a vid tidig menarche, sen menopaus, låg paritet och hög ålder vid första fullgångna graviditet. Incidensen ökar exponentiellt med ålder fram till menopaus, varefter ökningen avtar märkbart [7]. Proliferationsaktiviteten i bröstkörtelepitelet, som är relaterad till risk för canceromvandling, har befunnits vara högst i menstruationscykelns luteala fas, dvs då cellerna står under inflytande av både östrogen och progesteron [8]. Dessa samband antyder att könshormoner är av avgörande betydelse för uppkomsten av bröstcancer. Att genom hormonsubstitution förlänga exponeringstiden för könshormoner skulle således kunna leda till ökad risk för bröstcancer.

Proliferationsaktiviteten i endometriet är som högst under menstruationscykelns follikulära fas, dvs när endogena nivåer av östradiol stiger. Östrogen ökar mitosfrekvensen i endometrieepitelet genom att öka syntesen av DNA och östrogenreceptor [9]. Progesteron motverkar östrogenets effekt genom att inducera differentiering och avstötning av slemhinnan, genom nedreglering av östrogenreceptorer samt genom att öka metaboliseringen av östradiol [10]. Inverkan av könshormoner är därför det centrala temat i forskningen om endometrie cancer.

### Användning av hormonbehandling i klimakteriet

Användningen av hormonbehandling i klimakteriet har ökat dramatiskt sedan introduktionen av dessa läkemedel under 1960-talet. Enligt försäljningsstatistik från Apoteket AB har förskrivningen mer än trefaldigats under perioden

1974–1997. I vårt material (insamlat 1993–1995) hade 40 procent av svenska kvinnor i åldern 50–74 år någon gång använt hormonbehandling [11].

Hormonbehandling i klimakteriet sker med ett antal olika läkemedel. Tidigare förskrevs oftast enbart östrogen, i Europa vanligen östradiolvalerat i dosen 1 eller 2 mg, i USA konjugerade östrogener. I Sverige har också det biologiskt betydligt svagare östriolet varit flitigt använt för behandling av sköra slemhinnor i underlivet.

Efter upprepade rapporter om en ökad risk för endometrie cancer efter östrogenterapi [12] rekommenderas nu kombinerad östrogen–gestagenbehandling till kvinnor med intakt uterus. Gestagenet, som motverkar östrogeninducerad hyperplasi i endometriet, kan ges cyklist 7–14 dagar per månad, vanligen till menopausala kvinnor, eller kontinuerligt varje dag, vanligen till äldre kvinnor.

Numera förekommer även regimer där gestagenet ges mer sällan. Två huvudgrupper av gestagener förekommer – testosteronliknande (19-nor-testosteronderivat, t ex noretisteron och levonorgestrel) samt progesteronliknande (17-hydroxyprogesteronderivat, t ex medroxyprogesteronacetat, MPA). De förra har hittills varit vanligast i Sverige. Hormonerna administreras som tabletter, plåster, salva, vagitorier, vaginalin eller med injektioner.

### Två svenska fall-kontrollstudier

Vår populationsbaserade fall-kontrollstudie hade två inkluderbara fallgrupper: alla incidenta fall av bröstcancer under tiden oktober 1993–mars 1995 [11] respektive alla incidenta fall av endometrie cancer januari 1994–december 1995 [13] hos svenska kvinnor i åldern 50–74 år. De 3 345 fallen av bröstcancer (84 procent av alla valbara) respektive 709 endometrie cancerfallen (75 procent av alla valbara) rekryterades till studien via sin behandlande läkare. En grupp omfattande 3 454 kvinnor (82 procent av ett slumpmässigt urval av alla svenska kvinnor i åldern 50–74 år, frekvensmatchat efter förväntad åldersdistribution hos bröstcancerfallen) användes som kontroller i båda studierna. Ytterligare en grupp kontroller valdes i endometrie cancerstudien för att frekvensmatchningen för rekryteringsperiod och åldersdis-

tribution hos fallen skulle uppfyllas. Datinsamling skedde via enkäter och kompletterande telefonintervjuer.

Epidemiologiska data angående hormonbehandling i klimakteriet och bröstcancer sammanfattas idag i fyra publikationer: ett samarbetsprojekt där 90 procent av tillgängliga data om bröstcancerisk efter hormonbehandling sammanställts och reanalyserats [14], två amerikanska studier (en kohort- [15] och en fall-kontrollansats [16]) samt vår fall-kontrollstudie [11].

## Risken relaterad till behandlingstidens längd

Att hormonbehandling leder till en ökad bröstcancerisk som är direkt relaterad till behandlingstidens längd får idag anses som fastställt. Däremot anser vi att viktiga frågetecknen kvarstår vad gäller riskökningens storlek samt huruvida sambandet kvarstår efter avslutad behandling. Den gigantiska sammanvägda analysen [14] visade att pågående hormonbehandling eller behandling som avslutats de senaste fem åren innebar en ökad bröstcancerisk (relativ risk efter  $\geq 15$  års användning = 1,56; 99 procents konfidensintervall; 1,21–2,0) [14]. Man kunde inte se något samband med behandling som avslutats för mer än fem år sedan.

I den svenska fall-kontrollstudien observerades överrisker för bröstcancer hos såväl kvinnor under pågående behandling som hos kvinnor som avslutat sin behandling för mer än tio år sedan. Den relativa risken för kvinnor med minst fem års användning var 2,68 (95 procents konfidensintervall; 2,09–3,42), respektive 2,57 (95 procents konfidensintervall). I både samarbetsprojektet [14] och den svenska studien [11] befanns sambandet mellan östrogensubstitution och bröstcancer vara starkare hos smala än hos överviktiga kvinnor.

## Kombinerad östrogen-gestagenbehandling

I den sammanvägda studien befanns risken för bröstcancer vara lika stor hos kvinnor som använt enbart östrogen som hos kvinnor som använt kombinationsterapi [14]. Eftersom få kvinnor använt kombinationsterapi under lång tid kunde tyvärr inga säkra slutsatser dras.

I den amerikanska kohorten (innefattande 46 000 kvinnor i ett nationellt screeningprogram) inträffade 2 082 fall av bröstcancer under den cirka tolv år långa uppföljningstiden [15]. Man fann att smala kvinnor med pågående eller nyligen avslutad kombinationsterapi löpte en fördubblad risk (95 procents konfidensintervall; 1,3–3,0) efter bara fyra års användning av kombinationsterapi jämfört med icke behandlade kvinnor. Motsvarande relativ risk för östrogenterapi var 1,0 (95 procents konfidensintervall; 0,8–1,3). I USA består kombinationsbehandling till mycket stor del av konjugerade östrogener med cykliskt tillägg av MPA. Denna studie kunde inte rapportera mer detaljerade analyser av effekten av olika typer av kombinationsbehandling på bröstcancerisk.

I den amerikanska fall-kontrollstudien inkluderades 1 897 kvinnor med bröstcancer och 1 637 kontroller [16]. Författarna fann en mer accentuerad risk hos långtidsanvändare ( $\geq 10$  år) av cykliskt kombinerad östrogen-gestagenbehandling än hos långtidsanvändare av kontinuerligt kombinerade regimer (relativ risk 1,8 respektive 1,5). Skillnaden var dock inte statistiskt signifikant.

I vår fall-kontrollstudie fann vi att mer än tio års användning av kombinationsterapi, oavsett typ och tid sedan den avslutats, medförde en trefaldig riskökning för bröstcancer (relativ risk 3,0; 95 procents konfidensintervall 1,84–4,72) [11]. Substitution med östrogen plus testosteronliknande gestagener var tydligt relaterad till bröstcancerisk, medan alltför få kvinnor hade exponerats för östrogen plus progesteronliknande gestagener för att något samband kunde säkerställas. Vi fann däremot en antydning till en större riskökning efter konti-

nuerligt kombinerad östrogen-gestagenbehandling än efter cykliskt kombinerad terapi. Relativ risk efter tio års behandling var 5,4 (95 procents konfidensintervall 1,5–19,6) respektive 2,4 (95 procents konfidensintervall 0,8–7,3).

## Hormonbehandling och endometrie-cancer

Sambandet mellan östrogensubstitutionsterapi och endometrie-cancer har studerats i åtta kohortstudier och över 30 fall-kontrollstudier [12, 13, 17].

I vår studie, liksom i övrig litteratur, visas att risken för endometrie-cancer ökar kraftigt efter långtidsbehandling med östrogen utan gestagentillägg, med en cirka tiofaldig riskökning efter tio års användning [12, 13, 17]. Risken tycks kvarstå efter avslutad behandling, särskilt efter lång tids användning [12, 13, 17].

Vi fann att sambandet mellan östrogenbehandling och endometrie-cancer var likartat oavsett om kvinnan använt östradiol eller konjugerade östrogener [13]. Vi fann däremot att risken var avhängig dosering [13]. Kvinnor som använt östrogen i låg dos (motsvarande 1 mg östradiol/dag) i mer än tio år hade en fyrfaldig ökning (relativ risk 3,6; 95 procents konfidensintervall 1,0–12,8), medan de som använt östrogen i hög dos (motsvarande  $\geq 2$  mg östradiol/dag) lika länge hade en fjortonfaldig (relativ risk 13,6; 95 procents konfidensintervall 6,2–29,4) ökning av risken för endometrie-cancer.

Vi kunde också analysera sambandet mellan användning av svaga östrogener (dvs östriol) och endometrie-cancer [18], något som sällan tidigare studerats [12]. Kvinnor som använt östriol peroralt i mer än fem år hade en trefaldig riskökning (relativ risk 3,0; 95 procents konfidensintervall 2,0–4,4) jämfört med kvinnor som aldrig använt hormonsubstitution. Däremot fann vi inget tydligt samband mellan lokalbehandling med östrogen (krämer, vagitorier och vaginalring) och endometrie-cancerisk.

## Få studier finns

Få epidemiologiska studier har utvärderat effekten av lång tids kombinerad hormonbehandling på risken för endometrie-cancer över tid och cancerisk. En fall-kontrollstudie i USA, som undersökte behandling med östrogen plus gestagen i tio dagar eller mindre under fem år eller mer, visade en relativ risk på 3,7 (95 procents konfidensintervall 1,7–8,2), medan den relativa risken var 2,5 (95 procents konfidensintervall 1,1–5,5) när gestagen användes oftare [19].

Författarna drar slutsatsen att gestagentillägget inte helt kan eliminerat den risk som förknippas med en lång behandlingstid.

I vår studie hade kvinnor som använt kombinationsbehandling under mer än 14 år en relativ risk på 3,5 (95 procents konfidensintervall 1,4–8,6) jämfört med icke-användare [13]. Mer detaljerade analyser visade att denna riskökning var begränsad till kvinnor som använt östrogen med cykliskt tillägg av gestagen (relativ riskökning per användningsår 10 procent; 95 procents konfidensintervall 6–15 procent). Anmärkningsvärt nog hade kvinnor som använt östrogen med ett kontinuerligt tillägg av gestagen en statistiskt signifikant minskad risk för endometrie-cancer (relativ riskminskning per användningsår 14 procent; 95 procents konfidensintervall 0,77–0,97).

Den enda övriga studie som utvärderat kombinationsbehandling med kontinuerligt gestagen fann inga belägg för en ökad risk för endometrie-cancer [20].

I den svenska fall-kontrollstudien fann vi även en antydning till skillnad avseende effekterna vid kombinationsbehandling med progesteronliknande respektive testosteronliknande gestagener [13]. Den förra regimen innebar en ökad risk (ökning per användningsår 12 procent; 95 procents konfidensintervall

6–18 procent), medan inget risksamband noterades för den senare.

### Kommentar

Det finns sannolikt ett biologiskt samband mellan hormonbehandling i klimakteriet och cancer i såväl bröstet som endometriet. Långtidsbehandling med enbart östrogen tycks medföra en måttligt ökad bröstcancerrisk hos icke-överviktiga kvinnor i anslutning till behandlingen. Det är dock osäkert huruvida effekten kvarstår efter avslutad terapi. Sambandet mellan östrogenanvändning med gestagentillägg och bröstcancerrisk är ännu ej klarlagt, men ny forskning antyder en synergism mellan gestagener och östrogen och en möjlig accentuerad bröstcancerrisk efter kombinationsbehandling.

Användning av östrogen utan gestagen medför en kraftig, durationsberoende riskökning för endometriecancer. Denna riskökning tycks kvarstå också lång tid efter avslutad behandling. Cykliskt gestagentillägg minskar, men eliminerar inte effekten. Kontinuerlig östrogen–gestagenbehandling tycks vara mest fördelaktig för endometriet, men fler studier behövs innan effekten på cancerrisk är klarlagd.

Den sammanlagda långsiktiga risk- eller hälsoeffekten av hormonbehandling i klimakteriet är komplicerad. Behandlingen medför positiva effekter, som förbättrad livskvalitet, och minskar risken för osteoporotiska frakturer, möjligen även risken för hjärt-kärlsjukdom, demens och koloncancer [1]. Det är viktigt att se risker och nyttoeffekter i sina adekvata tidsfönster. Bröst- och endometriecancer är relativt sett vanligare hos kvinnor i 50–60-årsåldern (när användning av hormonbehandling är mest aktuell), medan hjärt-kärlsjukdom och speciellt benskörhet är den äldre kvinnans sjukdomar.

Vi anser att ett antal frågor behöver besvaras innan vi kan ge adekvat information om hälsoeffekter efter långtidsanvändning av klimakteriell hormonsubstitution.

### Referenser

1. Genazzani AR, Gambacciani M. Hormone replacement therapy: the perspectives for the 21st century. *Maturitas* 1999; 32: 11-7.
2. Stockholm: Socialstyrelsen. Cancer Incidence in Sweden 1997.
3. Stenbeck M, Rosen M, Holm LE. Cancer survival in Sweden during three decades, 1961–1991. *Acta Oncol* 1995; 34: 881-91
4. Persson I, Bergström R, Sparen P, Thörn M, Adami HO. Trends in breast cancer incidence in Sweden 1958–1988 by time period and birth cohort. *Br J Cancer* 1993; 68: 1247-53.
5. Bornefalk A, Persson I, Bergström R. Trends in breast cancer mortality among Swedish women 1953–92: analyses by age, period and birth cohort. *Br J Cancer* 1995; 72: 493-7.
6. Odland V, Rosen M, Stenbeck M. Female genital organs. *Acta Oncol* 1995; 34 suppl 4: 53-9.
7. Adami HO, Persson I, Ekbo A, Wolk A, Pontén J, Trichopoulos D. The aetiology and pathogenesis of human breast cancer. *Mutat Res* 1995; 333: 29-35.
8. Going J, Anderson T, Battersby S, Macintyre C. Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles. *Am J Pathol* 1988; 130: 193-204.
9. DeSombre ER, Holt JA, Herbst AL. Steroid receptors in breast, uterine, and ovarian malignancy. In: Gold JJ, Josimovich JB, eds. *Gynecologic endocrinology*. New York: Plenum Medical Book Company, 1987.
10. Key TJ, Beral V. Sex hormones and cancer. *IARC Sci Publ* 1992; 116: 255-69.
11. Magnusson C, Persson I, Baron J, Correia N, Bergström R, Adami HO. Breast cancer risk following long-term oestrogen and oestrogen-progestin replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 81: 339-44.
12. Sex hormones, postmenopausal hormone therapy and hormonal contraception. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1999; 72.
13. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1131-7.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-13.
18. Weiderpass E, Baron J, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R et al. Low potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 1824-8
19. Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Felix JC, Wan PC et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1110-6.
20. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458-61.

### SUMMARY

#### Hormone replacement therapy and cancer risk

**Cecilia Magnusson, Elisabete Weiderpass**

*Läkartidningen* 2000; 97:

Use of hormone replacement therapy alleviates menopausal symptoms effectively, prevents osteoporosis and may even reduce the risk of cardiovascular disease and dementia. However, little is known about the risk of breast cancer and endometrial cancer after long-term use of different estrogen–progestin combinations. A large epidemiological study in Sweden, in which combined estrogen–progestin treatment was predominantly used, is reported.

*Correspondence: Cecilia Magnusson, Dept of Medical Epidemiology, Karolinska institutet, SE-171 77 Stockholm, Sweden (Cecilia.Magnusson@mep.ki.se)*