

# Østrogenbehandling for klimakterielt besvær – er det trygt etter brystkreft?

---

**SINTEF Unimed**

Postadresse: Boks 124, Blindern  
0314 Oslo

Besøksadresse: Forskningsveien 1

Telefon: 22 06 73 00

Telefaks: 22 06 79 09

Foretaksregisteret: NO 948 007 029 MVA

# SINTEF RAPPORT

TITTEL

**Østrogenbehandling etter klimakterielt besvær - er det trygt etter brystkreft?**

FORFATTER(E)

Torbjørn Iversen, Gro Rosvold Berntsen, Åsa Rytter Evensen, Ole Erik Iversen, Berit Kjærran, Lars Slørdal, Erik Wist, Berit Johnne

OPPDRAGSGIVER(E)

RAPPORTNR.

**SFT78A3402**

GRADERING

**Åpen**

OPPDRAGSGIVERS REF.

GRADER. DENNE SIDE

**Åpen**

ISBN

**82-14-02957-0**

PROSJEKTNR.

ANTALL SIDER OG BILAG

**34**

ELEKTRONISK ARKIVKODE

Document3

PROSJEKTLEDER (NAVN, SIGN.)

**Berit Mørland**

VERIFISERT AV (NAVN, SIGN.)

ARKIVKODE

DATO

**2003-03-06**

GODKJENT AV (NAVN, STILLING, SIGN.)

*Berit Mørland*

SAMMENDRAG

En ekspertgruppe har i regi av Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) kritisk vurdert kunnskapsgrunnlaget til hormonell erstatningsterapi (HRT) etter gjennomgått brystkreft.

STIKKORD

NORSK

ENGELSK

GRUPPE 1

**hormonell erstatningsterapi****hormonal replacement therapy**

GRUPPE 2

**brystkreft****breast cancer**

EGENVALGTE

# Forord

Styringsgruppen ved Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) ønsket i 2001 å få belyst det vitenskapelige grunnlaget for bruk av hormonell erstatningsterapi hos kvinner som har gjennomgått behandling for brystkreft. Bakgrunnen var en henvendelse fra professor Erik Wist og overlege Torbjørn Iversen, Onkologisk avdeling ved Ullevål Universitetssykehus, til Norges Forskningsråd med forslag om en konsensuskonferanse over emnet "Hormonell erstatningsbehandling". Forskningsrådet anbefalte isteden en utredning ved Senter for medisinsk metodevurdering (SMM).

Ekspertgruppens mandat var å foreta en systematisk gjennomgang av det vitenskapelige grunnlaget for hvorvidt hormonell erstatningsterapi (HRT) påvirker risikoen for tilbakefall hos kvinner som er antatt kurativt behandlet for brystkreft.

Ekspertgruppen som har bistått SMM i dette arbeidet har bestått av følgende personer:

Torbjørn Iversen, overlege, dr. med., Onkologisk avd., Ullevål Universitetssykehus HF, leder av ekspertgruppen.

Gro Rosvold Berntsen, postdoktor stip., dr. med., Inst. for Samfunnsmedisin, Universitetet i Tromsø.

Åsa Rytter Evensen, bydelsoverlege, dr. med., Bydel Røa, Oslo.

Ole Erik Iversen, professor, dr. med., Kvinneklinikken, Haukeland Sykehus HF, Universitetet i Bergen

Berit Kjærran Norling, praktiserende spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer, Oslo.

Lars Slørdal, professor, dr. med., Inst. for laboratoriemedisin, Norges teknisk naturvitenskapelige universitet.

Erik Wist, professor, dr. med., Onkologisk avd., Ullevål Universitetssykehus HF, Universitetet i Oslo.

Prosjektleder for SMM har vært dr. odont. Berit Johnne.

Alle medlemmer i ekspertgruppen har avlevert en habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan påvirke en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er også redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet.

Rapporten er godkjent av styringsgruppen for SMM

Berit Mørland  
Direktør

Berit Johnne  
Prosjektleder



# Innhold

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| FORORD .....                                                        | 3  |
| INNHold .....                                                       | 5  |
| 1. SMMS KOMMENTAR.....                                              | 7  |
| 2. INNLEDNING .....                                                 | 9  |
| 2.1 BRUK AV HORMONELL ERSTATNINGSTERAPI ETTER BRYSTKREFT .....      | 9  |
| 2.2 MANDAT .....                                                    | 11 |
| 2.3 AVGRENSNING.....                                                | 11 |
| 3. METODE .....                                                     | 12 |
| 3.1 INNHENTING OG KLASSIFISERING AV VITENSKAPELIG INFORMASJON ..... | 12 |
| 3.2 KVALITETSVURDERING OG EVIDENS. ....                             | 12 |
| 4. RESULTAT .....                                                   | 13 |
| 4.1 IDENTIFISERTE ARTIKLER .....                                    | 13 |
| 4.3 SAMLET EVIDENSSTYRKE OG DOKUMENTASJONSGRUNNLAG. ....            | 14 |
| 4.4 PÅGÅENDE OG PLANLAGTE KLINISKE STUDIER.....                     | 14 |
| 5. DISKUSJON .....                                                  | 15 |
| 6. KONKLUSJONER .....                                               | 17 |
| 7. ENGLISH SUMMARY .....                                            | 18 |
| 8. REFERANSER .....                                                 | 20 |
| 9. VEDLEGG.....                                                     | 25 |
| VEDLEGG 1: KRITERIER FOR EVIDENSnivÅ OG STYRKE.....                 | 25 |
| VEDLEGG 2: EVIDENSTABELLER .....                                    | 26 |
| VEDLEGG 3: PASIENTINFORMASJON I HABITS STUDIEN .....                | 33 |



# 1. SMMs kommentar

## Formål

Hormonell erstatningsterapi (hormonal replacement therapy, HRT) har som mål å behandle symptomer og tilstander som er knyttet til østrogenmangel.

Bruk av HRT hos kvinner som har hatt brystkreft har tidligere vært ansett som utilrådelig. Det har den senere tid blitt hevdet at HRT bør kunne gis til brystkreft-pasienter med klimakterielle besvær som gir betydelig redusert livskvalitet, og hvor annen symptomrettet behandling ikke har tilstrekkelig effekt.

Forskjellig fagtradisjon blant kirurger og onkologer på den ene siden og gynekologer på den andre siden har medført ulik informasjon til kvinner som har alvorlige menopausale plager etter tidligere brystkreft. Det er ønskelig at den informasjonen som gis standardiseres og at forskningsbehovet på dette området synliggjøres.

Denne rapporten undersøker det vitenskapelige grunnlaget for bruk av HRT hos kvinner antatt helbredet for brystkreft.

## Arbeidsform og metode

En ekspertgruppe har i regi av SMM utført en systematisk gjennomgang av vitenskapelig litteratur som belyser bruk av HRT etter brystkreft.

Gruppen har vurdert dokumentasjonsgrunnlaget (evidensnivået) i kliniske studier, gjennomgått et selektivt utvalg oversiktsartikler, samt gjort rede for pågående kliniske studier knyttet til problemstillingen.

## Resultater

2659 abstracts ble gjennomgått og 65 vitenskapelige artikler innhentet. Kun 2 artikler tilfredsstilte fastsatte krav og ble inkludert i metodevurderingen.

Litteraturen gir et svakt kunnskapsgrunnlag for å vurdere bruk av HRT etter brystkreft. Det er få studier, og de konklusjoner som trekkes er svært usikre.

Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for verken å anbefale eller å fraråde slik behandling.

## Kommentar

Det svake kunnskapsgrunnlaget understreker det store behovet for klinisk forskning på dette området. To pågående skandinaviske studier vil gi de første data fra randomiserte kontrollerte kliniske studier.

Påpekningen av forskning som en primæroppgave for sykehusene bør fremheves tydeligere, bl.a. ved at pasienter i større grad blir inkludert i aktive protokoller. Dette sikrer også at pasientene får oppdatert, validert og godkjent skriftlig informasjon om

kunnskapsgrunnlaget godkjent av etiske komiteer. Slikt strukturert arbeid vil også fremskaffe ny og nødvendig kunnskap.

Rapportens hovedkonklusjon tilsier at bruk av HRT etter brystkreft ikke er å betrakte som uforsvarlig, men som god praksis så lenge pasienter som ønsker slik behandling er informert. Dette er i tråd med sikkerhetsanalyser i de pågående kliniske studiene, som anbefaler at studiene fortsetter.

Bruk av HRT etter brystkreft angår en begrenset pasientgruppe, medfører lave kostnader og har derved ikke betydning for prioriteringer i helsevesenet. Den informerte pasient med nytte av slik behandling bør derfor kunne velge selv.

Når resultatene fra de randomiserte kliniske studiene foreligger, bør konklusjonene i denne rapporten oppdateres.

## 2. Innledning

### 2.1 Bruk av hormonell erstatningsterapi etter brystkreft

#### Hva er HRT?

Hormonell erstatningsterapi (Hormonal Replacement Therapy, HRT) har som mål å behandle symptomer og tilstander som er knyttet til østrogenmangel.

HRT er behandling med et middels potent østrogenpreparat, som regel østradiol eller konjugerte østrogener utvunnet fra hesturin. Hos kvinner med intakt livmor gis østrogenbehandling i kombinasjon med et progestin. Dette er en gruppe preparater som har progesteronliknende effekt, og som derved motvirker østrogenets stimulering av livmorslimhinnen. Hos kvinner som har fått sin livmor fjernet gis østrogen alene uten tilskudd av progestin.

Det totale daglige forbruket av kombinasjonspreparater med østrogen og progestin i Norge i 1999 var 119 800 definerte døgndoser. I tillegg fikk 28 500 kvinner bare østrogen, og 52 800 fikk lokalbehandling med østrogen. (Folkehelseinstituttet: Legemiddelforbruket i Norge 1997 – 2001).

#### HRT-effekter på brystkreft hos friske kvinner

Det er gjort en rekke undersøkelser vedrørende effekten av HRT på forekomst av brystkreft hos friske kvinner. I 1997 ble det publisert en metaanalyse som viste en signifikant økt fare for brystkreft hos HRT-behandlede kvinner (Lancet, 1997), og i 2002 ble resultatene av en stor prospektiv og randomisert studie som også viste økt risiko for brystkreft etter HRT publisert (JAMA 2002).

Risikoøkningen er imidlertid ikke stor. Det må ellers understrekes at ingen av disse - og liknende - studier har tatt utgangspunkt i kvinner som hadde gjennomgått brystkreftsykdom.

#### HRT hos brystkreftpasienter

Østrogenenes effekt på brystkreft har vært omdiskutert i snart 60 år. Det foreligger fremdeles ikke prospektive randomiserte studier som sier oss noe om hvorvidt kvinner som er vellykket behandlet for brystkreft bør tilbys HRT. Nå hevdes det i økende grad at HRT bør kunne gis til brystkreftpasienter med klimakterielle plager som fører til betydelig redusert livskvalitet, og hvor annen behandling ikke har effekt. Situasjonen i Norge, som i andre land, er preget av ulike holdninger. Onkologer og kirurger har tradisjonelt vært restriktive, mens gynekologer har vært mer liberale.

#### *Argumenter mot :*

Bruk av HRT er kontroversielt hos kvinner som har hatt brystkreft, først og fremst fordi østrogener er kjente vekststimuli for hormonavhengige svulster og er involvert i utviklingen (patogenesen) av brystkreft. Argumentene som er blitt reist mot å tilby hormonbehandling har i all hovedsak vært indirekte. Overvektige, som generelt har høye østrogennivåer, har økt forekomst av brystkreft, mens behandling med antiøstrogener

eller medikamenter som hemmer østrogensyntesen reduserer faren for tilbakefall for de som tidligere er behandlet for brystkreft.

#### *Argumenter for:*

Gravide har svært høye østrogennivåer gjennom hele svangerskapet.

Graviditet frarådes likevel ikke hos en tidligere brystkreftpasient hvis hun har vært uten aktiv sykdom 1 år etter avsluttet kreftbehandling.

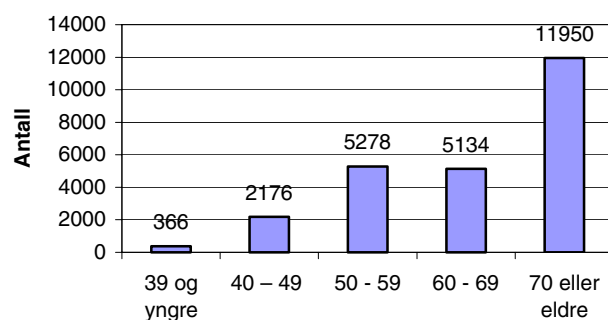
Syntetiske østrogenpreparater er blitt prøvd – med gode resultater – i behandling av noen former for brystkreft så tidlig som under 2. verdenskrig.

In vitro-data og dyreeksperimenter tyder på at østrogen kan ha både vekstfremmende og cytostatiske effekter på brystkreft-celler. Nettoeffektene har blant annet vist seg å være svært avhengige av de forskjellige behandlingsformene som er brukt. I praksis kan dette bety at HRT-effekter på eventuell brystkreftinduksjon blant annet er avhengig av lokale og generelle sykdomsmekanismer, hva slags type østrogenpreparat som anvendes, hvordan det administreres, hvordan behandlingen doseres og sekvenseres, og om HRT-behandlingen også inkluderer et progestin.

#### **Hvor stort er problemet?**

I 1999 levde det i Norge 24 904 kvinner som hadde fått en brystkreftdiagnose en eller annen gang (prevalens-tall fra Kreftregisteret). Brystkreftpasientene utgjorde 21% av alle som det året levde med en kreftdiagnose. Denne brystkreftgruppen består av de som:

1. er antatt helbredet
2. for tiden er uten påvisbar sykdom, men hvor risikoen for tilbakefall er stor
3. får aktiv behandling med helbredende hensikt
4. får livsforlengende behandling
5. er terminalt syke.



**Fig. 1. Kvinner i Norge som levde med en brystkreftdiagnose i 1999 (tall fra Kreftregisteret).**

Inndeler vi disse kvinnene i ulike aldersgrupper, fremkommer fordelingen vist i Fig. 1. Det foreligger ingen data som viser hvor mange av disse kvinnene som har behov for behandling med HRT. Et grovt overslag for 1999 gir en total 5 års relativ overlevelse for brystkreftpasienter på 79,2%. Det er først og fremst kvinner under 60 år som vil kunne være aktuelle for behandlingen, noe som i dette året gir et maksimumstall i overkant av seks tusen brystkreftpasienter i Norge. En ukjent andel av disse vil ha nytte av HRT.

**Randomiserte studier er underveis**

Prospektive randomiserte kliniske studier for å undersøke effekt av HRT hos kvinner som har hatt brystkreft, er startet i UK og Skandinavia. Der skal nytteverdi versus risiko ved slik behandling studeres.

Mens vi venter på resultater fra de ovenfornevnte randomiserte kontrollerte studier er det et behov for å oppsummere dagens kunnskap omkring fordeler og ulemper ved bruk av HRT for klimakterielt besvær hos brystkreftpasienter.

**2.2 Mandat**

Det ble utarbeidet følgende mandat for arbeidet:

"Ekspertgruppen skal foreta en systematisk gjennomgang av det vitenskapelige grunnlaget for hvorvidt hormonell erstatningsterapi (HRT) påvirker risikoen for tilbakefall hos kvinner som er antatt kurativt behandlet for brystkreft. Dette kan omfatte pasienter som står på adjuvant endokrin behandling."

**2.3 Avgrensning**

Utredningsgruppen skal ikke vurdere bruk av hormonell erstatningsterapi på generelt grunnlag.

## 3. Metode

### 3.1 Innhenting og klassifisering av vitenskapelig informasjon

Vitenskapelig informasjon og oversikt over vitenskapelige artikler ble identifisert ved søk i Medline, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews and Protocols, Cochrane Controlled Trials Register og Embase. Søkestrategi: (Hormone replacement therapy) and (breast cancer). I tillegg ble referanselister fra sentrale review-artikler gjennomgått. Utvalgte artikler foreslått av fagekspertene ble også tatt med i prosessen. Systematiske databasesøk ble avsluttet 31. aug. 2002

#### **Inklusjonskriterier:**

*Populasjon:* Alle kvinner med brystkreft, gjennomgått antatt kurativ behandling.

*Eksposisjon:* De som får hormonell erstatningsterapi vs de som ikke får slik terapi.

*Endepunkt:* Residiv av brystkreft. død.

#### *Studiedesign:*

- Metodevurderinger (HTA), systematiske litteraturoversikter (SR) og metaanalyser.
- Randomiserte kontrollerte forsøk (RCT)
- Kohortstudier
- Kasus kontroll studier
- Ikke-randomiserte kontrollerte studier, dvs pasientserier med kontrollgrupper (CT)

#### **Annen dokumentasjon:**

- Utvalgte basale eksperimentelle studier kan vurderes som bakgrunnsinformasjon.

*Inkluderes* for å hente data fra referanselister:

- Oversiktsartikler
- Guidelines

*Skal ikke vurderes:*

- Case reports
- Ekspertkommentarer
- Konsensusrapporter

### 3.2 Kvalitetsvurdering og evidens

Den systematiske litteraturgjennomgangen ble foretatt i henhold til anerkjente retningslinjer (Harbour, 2001). Leseper leste abstrakts og titler fra litteratursøk og andre kilder, og plukket ut artikler med relevans ut fra mandatet. Videre leste lesepar artiklene og fylte ut et vurderingsskjema. Artiklene gikk videre til en mer omfattende vurdering hvis de tilfredsstilte kriteriene. Leseparene fylte ut et omfattende vurderingsskjema med sjekkliste (trinn 3). For de av artiklene som tilfredsstiller evidensnivå 2+ eller høyere (se vedlegg 1 og Liddle, 1996) ble det laget evidensstabeller. Det ble også laget evidensstabeller for studier med nivå 2-, for å redegjøre mer detaljert for en gruppe observasjonsstudier som ikke tilfredsstilte kvalitetskriteriene for inklusjon. Studier på nivå 3 ble kun kommentert i tekst. Ved uenighet i de enkelte trinn ble dette diskutert i plenum. Alle artikler vurdert i trinn 3 ble diskutert i plenum. Kriteriene for evidensnivå og samlet styrke er angitt i vedlegg 1.

## 4. Resultat

### 4.1 Identifiserte artikler

Det ble identifisert 2659 artikler ved litteratursøk. Av disse ble 65 artikler bestilt og vurdert. Av disse gikk så elleve videre til vurdering i trinn 3. Kun to studier ble vurdert med evidensnivå 2+ (Tabell 1, vedlegg 2A). Det er kun disse som utgjør dokumentasjonsgrunnlaget for rapporten.

I tillegg ble 6 studier vurdert til nivå 2- og 3 (Tabell 2). Disse utgjør et stort antall pasienter, og det ble derfor utarbeidet evidenstabeller også for de fire studiene med nivå 2- (vedlegg 2B).

#### Tabell 1. Studier med evidensnivå 2+ eller bedre.

Disse utgjør dokumentasjonsgrunnlaget for rapporten. Se faktatabeller (vedl.2A).

| Nivå | Artikkel                                                                                                                                                                                                       | Antall Pas/ Kontr | Kommentar                                                    |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------|
| 2+   | 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  | 174/695           | Observasjonsstudie basert på registerdata. Se faktatabell.   |
| 2+   | Eden, J., Bush, T., Nand, S., and Wren, B. A case-control study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. Menopause: 1995;2: 67-72.. | 90/811            | Observasjonsstudie med kort observasjonstid. Se faktatabell. |

**Tabell 2. Studier med evidensnivå 2- eller dårligere.** Disse har for lav kvalitet og for svakt evidensnivå til å bidra som dokumentasjonsgrunnlag. Faktatabeller er likevel utarbeidet for studiene på nivå 2-.

| Nivå | Artikkel                                                                                                                                                                                                        | Antall Pas/Kontr | Kommentar                                        |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------|
| 2-   | DiSaia PJ, Brewster WR, Ziogas A, Anton-Culver H. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. American Journal of Clinical Oncology 2000;23:541-5                                | 125/362          | Tillater ingen konklusjoner (se tabell, vedl 2B) |
| 2-   | DiSaia PJ, Groen EA, Kurosaki T, Gildea M, Cowan B, Anton-Culver H. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a cohort study. Am.J.Obstet.Gynecol. 1996;174:1494-8                                | 41/82            | Tillater ingen konklusjoner (se tabell, vedl 2B) |
| 2-   | Dew J, Eden J, Beller E et al. A cohort study of hormone replacement therapy given to women previously treated for breast cancer. Climacteric. 1998;1:137-42                                                    | 273/1472         | Tillater ingen konklusjoner (se tabell, vedl 2B) |
| 2-   | Ursic-Vrscaj M, Bebar S. A case-control study of hormone replacement therapy after primary surgical breast cancer treatment. European Journal of Surgical Oncology 1999;25:146-51                               | 21/42            | Tillater ingen konklusjoner (se tabell, vedl 2B) |
| 3    | Marttunen MB, Hietanen P, Pyrhonen S, Tiitinen A, Ylikorkala O. A prospective study on women with a history of breast cancer and with or without estrogen replacement therapy. Maturitas. 2001;39:217-25.       | 88/43            | Tillater ingen konklusjoner (se tekst)           |
| 3    | Beckmann MW, Jap D, Djahansouzi S et al. Hormone replacement therapy after treatment of breast cancer: effects on postmenopausal symptoms, bone mineral density and recurrence rates. Oncology 2001;60:199-206. | 64/121           | Tillater ingen konklusjoner (se tekst)           |

De to artiklene med evidensnivå 3 (Tabell 2) kommenteres slik: Beckmanns materiale består av to små pasientserier med og uten HRT som sammenliknes. Det er overvekt av unge pasienter, og studien tillater ingen konklusjoner. Marttunen foretar en

sammenlikning av to pasientserier som er selektert på bakgrunn av symptomer. Kontrollgruppen har dårligere prognostiske faktorer, og studien tillater ingen konklusjoner.

## 4.2 Samlet evidensstyrke og dokumentasjonsgrunnlag

De to studiene med evidensnivå 2+ trekker forsiktige konklusjoner, og gir ikke anbefalinger i forhold til bruk av HRT. Begge er observasjonsstudier.

Arbeidet fra O'Meara og medarbeidere (2001) har som observasjonsstudie høy kvalitet med gode datakilder og konsistent datarapportering. Det er justert for viktige konfunderende variable. Seleksjonsbias kan allikevel ikke helt utelukkes da kvinner som velger å bruke HRT gjerne er friskere og mer helsebevisste enn kvinner som velger å ikke bruke HRT.

Studien fra Eden og medarbeidere (1995) er også en observasjonsstudie av høy kvalitet, men det mangler data om inklusjonstidsrom. Observasjonstiden er ikke lang; median 3 år (0,2-30 år).

Samlet dokumentasjonsgrunnlag for bruk av HRT etter brystkreft gir evidensnivå C (jfr. Vedlegg 1, tabell 5). Den svake evidensstyrken gir hverken grunnlag for anbefaling eller fraråding av slik behandling.

## 4.3 Pågående og planlagte kliniske studier

To randomiserte kontrollerte kliniske studier (RCT) startet i Skandinavia i 1997:

HABITS-studien (i regi av Scandinavian Breast Cancer Group og gynekologer) har til nå rekruttert ca 400 kvinner, derav vel 80 i Norge. Målet var 1300 inkluderte kvinner, men inklusjonstakten har vært lavere enn ønsket.

Det har i Habits studien vært foretatt to sikkerhetsanalyser, den siste ultimo 2002, og da sammen med Stockholmsstudien, og basert på over 1000 observasjonsår. Konklusjonen er: "The safety committee recommends that the studies continue."

HABITS-studien er fortsatt åpen for inklusjon, og tverrfaglige grupper bestående av gynekolog, kirurg og onkolog er etablert i alle regioner. Disse kontaktpersonene tar imot henvendelser fra leger og pasienter med tanke på inklusjon. (se vedl. 3) Professor Ole Erik Iversen er norsk koordinator for HABITS-studien.

"Stockholmsstudien" har til nå inkludert ca 350 pasienter i Stockholmsregionen. Det er planlagt en felles sikkerhets analyse av denne sammen med HABITS i nær fremtid. Studiene har bare mindre forskjeller i inklusjons- og eksklusjonskriteriene.

En tredje studie (UK-Study) med tilsvarende design har lenge vært planlagt i UK, i nært samarbeid med HABITS-gruppen. Denne studien startet i mars 2002 og har til nå inkludert 50 pasienter.

De skandinavisk initierte studiene er kommet lengst i å belyse temaet for denne rapporten. Ca 750 inkluderte pasienter er i samme størrelsesorden som det som er rapportert i ca 15 observasjonsstudier som er publisert til nå.

En industrigenerert studie av tibolon (Livial, Organon) på samme indikasjon som ovenstående studier, er forberedt og planlagt startet i nær fremtid.

En studie (Durna, 2002) ble publisert etter at gruppen hadde avsluttet sitt arbeide. Studien er en observasjonsstudie med 286 pasienter.

## 5. Diskusjon

Vi har søkt i alle større elektroniske databaser som registrerer medisinske artikler, samt gjennomgått referanselistene til sentrale oversiktsartikler på emnet. Det er således liten grunn til å tro at vi har gått glipp av vesentlige artikler som burde vært inkludert i denne gjennomgangen.

Alle de identifiserte studiene var utført på kohorter av tidligere brystkreftpasienter, hvor noen i kohorten på eget initiativ var eksponert for østrogenbehandling med eller uten progestin. Utkommet for de HRT-eksponerte ble så sammenliknet med utkommet hos de ikke-eksponerte medlemmene av kohorten. Ingen randomiserte kontrollerte studier ble identifisert.

En observasjonsstudie som ble identifisert etter avsluttet arbeide er nevnt, men ikke vurdert av ekspertgruppen.

Selv om ingen av studiene viste økt sannsynlighet for residiv av brystkreft eller brystkreftrelatert død vil vi advare mot å trekke den konklusjon at HRT hos tidligere brystkreftpasienter er trygt. Grunnene til dette diskuteres nedenfor.

### **Små studier med dårlig datagrunnlag**

For å kontrollere for mulige bakenforliggende årsaker til observerte forskjeller mellom gruppene, såkalte konfunderende variable, kreves relativt store utvalg hvor informasjon om eventuelle forskjeller er tilgjengelig. Selv den største og kvalitetsmessig sterkeste studien (O'Meara, 2001) hadde bare en styrke på 0.13 for å påvise en reduksjon i brystkreftrecidiv på 50%. Da har en ikke tatt hensyn til behovet for justeringer for mulige konfunderende variable. Tilgang på valid informasjon om konfunderende variable var gjennomgående dårlig idet studiene enten var registerstudier hvor datainnhenting ikke var planlagt for forskningsformål (O'Meara, 2001) eller var dårlig planlagte pasientserie-studier.

### **Biologiske forskjeller mellom brukere og ikke-brukere**

Det er vist at friske kvinner som velger å bruke HRT er forskjellige fra kvinner som velger ikke å benytte seg av slik behandling (Derby, 1995), og det er sannsynlig at dette forklarer noen av forskjellene som ble funnet i de første observasjonsstudiene mellom HRT-brukere og ikke-brukere. Det er sannsynlig at de samme utvalgsskjevheter kan forekomme i observasjonsstudier av tidligere brystkreftpasienter. Dette er kvinner som på tross av foreliggende advarsler om mulig negativ effekt på brystkreft likevel velger å bruke HRT. Disse kvinnene er kanskje forskjellige fra de som ikke søker slik behandling på viktige punkter, som også er relatert til risiko for brystkreftrecidiv. Dersom dette er tilfelle vil HRT-bruk kun være en markør på lavere recidiv-risiko, og ikke en årsak til lavere risiko.

### **Mulighet for ny kreftsykdom i kontralateralt bryst**

Kvinner med tidligere brystkreft har en risiko for ny kontralateral brystkreft på 4-8 pr år pr. 1000 kvinner. Dette er 2-6 ganger høyere enn for kvinner som ikke tidligere har hatt brystkreft (Chen, 1999). Dersom HRT-bruk generelt øker risiko for ny brystkreft

(WHI, 2002), vil dette kunne ramme kvinner med tidligere brystkreft sterkere fordi utgangsriskoen er høyere (O'Meara, 2001).

### **Publikasjon av metodisk svake studier**

Tradisjonelt sett er HRT-behandling hos tidligere brystkreftopererte ansett som kontraindisert. Det at selv metodisk svake artikler blir publiserte i anerkjente tidsskrift kan tyde på at resultater som utfordrer den tradisjonelle holdningen lettere blir publisert.

### **Pasientbehandling og informasjon til kvinnene.**

Det må være et sentralt mål at pasientene får balansert informasjon tilpasset kunnskapsgrunnlaget, og med de nødvendige forbehold om manglende sikker kunnskap. Forskjellig fagtradisjon mellom kirurger og onkologer på den ene siden og gynekologer på den andre siden har medført forskjelligartet informasjon til kvinner som har alvorlige menopausale plager etter tidligere brystkreft. Det er ønskelig at den informasjonen som gis standardiseres og at forskningsbehovet i dette spørsmålet synliggjøres.

Studier med god vitenskapelig design og kvalitet er godt i gang, særlig i Skandinavia, og sikkerhetsanalyser anbefaler at disse studiene fortsetter. Avklarende svar kan ikke ventes på noen år enda. I mellomtiden vil det være en fordel for pasientene at klinikerne "taler med en tunge", og at forskning støttes aktivt ved at de kvinnene som ønsker østrogenbehandling etter brystkreft oppfordres til å delta i pågående studier. Informasjonsskrivet som brukes i forbindelse med HABITS studien (se vedlegg 3) kan brukes som eksempel på en slik entydig informasjon om hva vi vet og ikke vet på dette feltet. Skrivet informerer også om hva deltakelse i en klinisk studie innebærer.

På bakgrunn av sikkerhetsanalysene er bruk av HRT ikke å betrakte som uforsvarlig, men som god praksis så lenge pasienter som ønsker slik behandling er informert. Behovet for sikker kunnskap innen dette feltet gir grunnlag for en klar oppfordring til det medisinske fagmiljø om å inkludere pasienter med problemstillingen i de pågående kliniske studiene. Dette vil sikre ensartet, kvalitetssikret informasjon og god oppfølging av kvinnene, og vil bidra til en endelig avklaring om østrogenerns effekt ved tidligere brystkreft.

## 6. Konklusjoner

---

1. Kliniske observasjonsstudier indikerer at det ikke er grunnlag for å anta uheldig effekt av HRT-behandling hos pasienter behandlet for brystkreft, men disse studiene har svært lav utsagnskraft.
2. Pågående randomiserte kontrollerte studier kan gi svar først om noen år.
3. I mellomtiden må klinikere som møter pasienten gi ens informasjon.
4. Pasienter som ønsker HRT etter brystkreft må oppfordres til å delta i pågående studier.

## 7. English summary

---

### Background

For women with previous breast cancer and menopausal complaints, there is currently no consensus on treatment alternatives that alleviate symptoms. Hormone replacement therapy (HRT) is an effective treatment of menopausal complaints, but there are theoretical concerns that HRT may increase the risk of breast cancer recurrence. Thus such treatment has often been considered ill advised.

### Objectives

The objective of this report was to perform a systematic review of the current literature and an assessment of the scientific evidence on the following issue: Does HRT increase or decrease the risk of breast cancer recurrence or breast-cancer death in patients with previous breast cancer?

The assessment was performed by an expert group of Norwegian medical specialists coordinated by the Norwegian Centre for Health Technology Assessment (SMM).

### Search strategy

Clinical trials relevant to the above objective were identified by searches in Embase, Medline, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews and Protocols, and Cochrane Controlled Trials Register. In addition a hand search of reference lists in reviewpapers was conducted.

### Data collection and analysis

Two reviewers independently assessed the quality of the clinical trials against HTA checklists developed by the International Network of Agencies for Health Technology Assessment.

### Results

Of the 2659 articles only eight were considered relevant to the question. Of these two were of moderate quality, and were included as evidence. The remaining six were given a lower quality score by the expert group and were excluded. All studies were observational and no randomised controlled trials (RCTs) articles could be found. Although neither of the studies indicated an increased risk of breastcancer recurrence, the currently available documentation is too weak to allow firm conclusions to be drawn in either direction.

Several well-designed RCTs addressing the issues raised in the present report are in progress. However, the results from these studies will not be available for some time. In the meantime, it would be beneficial to the patients if clinicians could agree upon a common information strategy. The need for more research in this area was clearly

revealed, and should be given substantial attention and support. Women who are eligible for study participation should be encouraged to enrol in the ongoing studies.

## **Main conclusions**

There are theoretical reasons to assume adverse effects of HRT in patients previously treated for breast cancer. Clinical observational studies indicate the opposite, however, with low evidence strength. Ongoing randomised controlled trials (RCTs) will provide the answers in a few years. In the meantime, clinicians should seek to give consistent information to their patients. Furthermore, women who seek HRT should be encouraged to participate in the ongoing trials.

## 8. Referanser

### HTA-metodeartikler

- Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323:334-6
- Liddle J, Williamson M, Irwig L. Method for evaluating research and guideline evidence (MERGE). Sydney: New South Wales Department of Health, 1996.
- Virksomhets- og arbeidsplan 2002-2003, SMM 2001.

### Henvisninger i rapporteksten

- 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. [see comments]. [erratum appears in *Lancet* 1997 Nov 15;350(9089):1484]. *Lancet* 1997;350:1047-59.
- 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 randomised controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33
- Chen Y et al. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1999;8:855-61.
- Col NF, Hirota LK, Orr RK, Erban JK, Wong JB, Lau J. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. [Review] [62 refs]. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:2357-63.
- Derby CA et al. Prior and current health characteristics of postmenopausal estrogen replacement therapy users compared with nonusers. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1995;173:544-50.
- Durna EM, Wren BG, Heller GZ, Leader LR, Sjoblom P, Eden JA. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer: cancer recurrence and mortality. *Med J Aust* 2002;177:347-51.

### Studier inkludert i dokumentasjonsgrunnlaget for rapporten

- Eden, J., Bush, T., Nand, S., and Wren, B. A case-control study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause: the Journal of the North American Menopause Society* 2, 67-72. 1995.
- 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.

### Studier ekskludert i siste runde p.g.a. for lav kvalitet (nivå 2- og 3)

- Beckmann MW, Jap D, Djahansouzi S et al. Hormone replacement therapy after treatment of breast cancer: effects on postmenopausal symptoms, bone mineral density and recurrence rates. *Oncology*. 2001;60:199-206.
- Dew J, Eden J, Beller E et al. A cohort study of hormone replacement therapy given to women previously treated for breast cancer. [see comments.]. *Climacteric*. 1998;1:137-42.
- DiSaia PJ, Brewster WR, Ziogas A, Anton-Culver H. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. *American Journal of Clinical Oncology* 2000;23:541-5
- DiSaia PJ, Groesen EA, Kurosaki T, Gildea M, Cowan B, Anton-Culver H. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a cohort study. *Am.J.Obstet.Gynecol*. 1996;174:1494-8.
- Marttunen MB, Hietanen P, Pyrhonen S, Tiitinen A, Ylikorkala O. A prospective study on women with a history of breast cancer and with or without estrogen replacement therapy. *Maturitas*. 2001;39:217-25.
- Ursic-Vrscaj M, Bebar S. A case-control study of hormone replacement therapy after primary surgical breast cancer treatment. *European Journal of Surgical Oncology* 1999;25:146-51.

### Referanser ekskludert på grunnlag av relevans og kvalitet

- Treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer. Part 1: Defining the problem. Proceedings of a conference held at the Boar's Head Inn Charlottesville, Virginia. September 21-23, 1997. *Oncology (Huntington)* 119;13:109-15.
- Treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer. Part 6: Executive summary and consensus statement. Proceedings of a conference held at Boar's Head Inn, Charlottesville, Virginia, September 21-23, 1997. [Review]. *Oncology (Huntington)* 86;13:859-61.
- Estrogen replacement therapy in women with previously treated breast cancer. ACOG Committee Opinion: Committee on Gynecologic Practice Number 135-April 1994. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 1994;45:184-8.
- 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. [see comments]. [erratum appears in *Lancet* 1997 Nov 15;350(9089):1484]. *Lancet* 1997;350:1047-59.
- Treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer. The Hormone Foundation, Canadian Breast Cancer Research Initiative, National Cancer Institute of Canada, Endocrine Society, and the University of Virginia Cancer Center and Woman's Place. [Review] [44 refs]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998;83:1993-2000.
- Barrett-Connor E, Stuenkel CA. Hormone replacement therapy (HRT)--risks and benefits. [Review] [45 refs]. *International Journal of Epidemiology* 2001;30:423-6.
- Beckmann, M. W., Mohrmann, T., Kuschel, B., and et al. Hormonersatztherapie (HRT) nach mammarkzinomerkrankung-ergebnisse einer beobachtungs-studie. *Gerbush u Frauenheilk* 58, 193-196. 1998.

- Bieber EJ, Barnes RB. Breast cancer and HRT--what are the data?. [Review] [30 refs]. *International Journal of Fertility & Womens Medicine* 2001;46:73-8.
- Brewster WR, DiSaia PJ, Grosen EA, McGonigle KF, Kuykendall JL, Creasman WT. An experience with estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. *International Journal of Fertility & Womens Medicine* 1999;44:186-92.
- Byrd BF, Jr., Burch JC, Vaughn WK. Significance of postoperative estrogen therapy on the occurrence and clinical course of cancer. *Annals of Surgery* 1973;177:626-31.
- Clark RM, Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)* 1989;1:11-8.
- Cobleigh MA, Berris RF, Bush T et al. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. A time for change. Breast Cancer Committees of the Eastern Cooperative Oncology Group. [see comments]. [erratum appears in JAMA 1995 Feb 1;273(5):378]. *Jama* 1994;272:540-5.
- Cobleigh MA. Hormone replacement therapy and nonhormonal control of menopausal symptoms in breast cancer survivors. [Review] [149 refs]. *Cancer Treatment & Research* 1998;94:209-30.
- Col NF, Hirota LK, Orr RK, Erban JK, Wong JB, Lau J. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. [Review] [62 refs]. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:2357-63.
- Creasman WT. HRT and women who have had breast or endometrial cancer. [Review] [15 refs]. *Journal of Epidemiology & Biostatistics* 1999;4:217-20.
- Cuzick J. The use of hormone replacement therapy for women with breast cancer: a trial in the advanced disease setting. *Endocrine Related Cancer* 1997;4:281-3
- Dew JE, Wren BG, Eden JA. Tamoxifen, hormone receptors and hormone replacement therapy in women previously treated for breast cancer: a cohort study. *Climacteric*. 2002;5:151-5.
- DiSaia PJ, Grosen EA, Odicino F et al. Replacement therapy for breast cancer survivors. A pilot study. *Cancer* 1995;76:2075-8.
- DiSaia PJ, Brewster WR. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:517.
- French L. Estrogen replacement after breast cancer may be helpful. [see comments]. *Journal of Family Practice* 1999;48:941.
- Gambrell RD, Jr. The menopause. [Review] [49 refs]. *Investigative Radiology* 1986;21:369-78.
- Guidozzi F. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 1999;64:59-63.
- Henrich JB, Kornguth PJ, Viscoli CM, Horwitz RI. Postmenopausal estrogen use and invasive versus in situ breast cancer risk. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998;51:1277-83.
- Holmberg L, , Ewerts et al. Hormonal replacement therapy (HRT) after breast cancer, is it safe? The HABITS trial. 2nd European Breast Cancer Conference, Brussels, 26 30 September 2000.
- Jubelirer SJ. The management of menopausal symptoms in women with breast cancer. *West Virginia Medical Journal* 1995;91:54-6.
- Lage A, Rodriguez M, Pascual MR, Diaz JW, Fernandez L. Factors associated with prognosis in human breast cancer. I. Predictors for rate of evolution and relapse. *Neoplasma* 1983;30:475-83.
- Lenz W. [Hormone substitution after carcinoma]. [German]. *Zentralblatt fur Gynakologie* 1999;121:105-9.

- Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059-63.
- Marsden, J., Baum et al. A pilot randomised trial of hormone replacement therapy in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment* 1997;46:77.
- Marsden J, Sacks NP, Worthington M, Crook D. Serum lipids and lipoproteins in women in early stage breast cancer: effects of HRT and tamoxifen. *British Journal of Cancer* 1997;76:24.
- Marsden J, Sacks-NPM-Baum MW-M-C. Randomised clinical trial of hormone replacement therapy in patients with breast cancer - a feasibility study. *Br J Cancer* 1996;74:12.
- Marsden J, Baum, M. et al. A randomized pilot study of HRT in breast cancer patients: the combined effects of tamoxifen and HRT on the endometrium. *Breast* 1997;6:238.
- Marsden J, Whitehead M, A'Hern R, Baum M, Sacks N. Are randomized trials of hormone replacement therapy in symptomatic women with breast cancer feasible? *Fertility & Sterility* 2000;73:292-9.
- Marttunen MB, Hietanen P, Pyrhonen S, Tiitinen A, Ylikorkala O. A prospective study on women with a history of breast cancer and with or without estrogen replacement therapy. *Maturitas*. 2001;39:217-25.
- McCready DR, Hanna W, Kahn H et al. Factors associated with local breast cancer recurrence after lumpectomy alone. *Annals of Surgical Oncology* 1996;3:358-66.
- McCready DR, Chapman JAW, Hanna WM et al. Factors affecting distant disease-free survival for primary invasive breast cancer: Use of a log-normal survival model. *Annals of Surgical Oncology* 2000;7:416-26.
- McCready DR, Chapman JA, Hanna WM et al. Factors associated with local breast cancer recurrence after lumpectomy alone: postmenopausal patients. [see comments]. *Annals of Surgical Oncology* 2000;7:562-7.
- McNeil C. ERT for breast cancer survivors: a hot debate runs on little data. *Journal of the National Cancer Institute* 1995;87:1047-50.
- Nair GV, Herrington DM. The ERA trial: Findings and implications for the future. *Climacteric* 2000;3:227-32.
- Natrajan PK, Soumakis K, Gambrell RD, Jr. Estrogen replacement therapy in women with previous breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:288-95.
- Natrajan PK, Gambrell RD, Jr. Estrogen replacement therapy in patients with early breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:289-95.
- Powles TJ, Hickish T, Casey S, O'Brien M. Hormone replacement after breast cancer. *Lancet* 1993;342:60-1.
- Pritchard KI. The role of hormone replacement therapy in women with a previous diagnosis of breast cancer and a review of possible alternatives. *Annals of Oncology* 2001;12:301-10.
- Rauthe G. [Menopausal symptoms in breast carcinoma patients. Is effective treatment possible?]. [German]. *Fortschritte der Medizin* 1996;114:46-8.
- Roy JA, Sawka CA, Pritchard KI. Hormone replacement therapy in women with breast cancer. Do the risks outweigh the benefits?. [Review] [85 refs]. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14:997-1006.
- Sciarra JJ, Watkins TJ. Announcing the winner of the IJGO Prize Paper Award for 1999: Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2000;Vol 69:-102.

- Seifert M, Galid A, Kubista E. Estrogen replacement therapy in women with a history of breast cancer. [Review] [40 refs]. *Maturitas* 1999;32:63-8.
- Stallard S, Litherland JC, Cordiner C et al. Effect of hormone replacement therapy on the pathological stage of breast cancer: population based, cross sectional study. *British Medical Journal* 2000;320:348-9.
- Stebbing J, Gregory RK. The use of HRT in patients with breast cancer: yes, no, or sometimes? *British Journal of General Practice* 2000;50:356.
- Stoll BA. Hormone replacement therapy in women treated for breast cancer. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1989;25:1909-13.
- Theriault RL, Sellin RV. A clinical dilemma: estrogen replacement therapy in postmenopausal women with a background of primary breast cancer. *Ann. Oncol.* 1991;2:709-17.
- Theriault RL, Sellin RV. Estrogen-replacement therapy in younger women with breast cancer. [Review] [49 refs]. *Journal of the National Cancer Institute* 1994; Monographs.: 149-52.
- Vassilopoulou-Sellin R, Theriault RL. Randomized prospective trial of estrogen-replacement therapy in women with a history of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1994; Monographs.: 153-9.
- Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ. Estrogen replacement therapy after treatment for localized breast carcinoma. Patient responses and opinions. [erratum appears in *Cancer* 1996 Feb 15;79(4):867]. *Cancer* 1996;78:1043-8.
- Vassilopoulou-Sellin R, Theriault R, Klein MJ. Estrogen replacement therapy in women with prior diagnosis and treatment for breast cancer. *Gynecologic Oncology* 1997;65:89-93.
- Vassilopoulou-Sellin R, Asmar L, Hortobagyi GN et al. Estrogen replacement therapy after localized breast cancer: clinical outcome of 319 women followed prospectively. *J. Clin. Oncol.* 1999;17:1482-7.
- Whitehead M. V.1 A randomised pilot study of hormone replacement therapy (HRT) in breast cancer patients: The combined effects of tamoxifen and HRT on the endometrium. *Eur J Cancer. European Journal of Cancer.* 1998 rog; 34/Suppl. 4 1998.
- Wile AG, Opfell RW, Margileth DA. Hormone replacement therapy in previously treated breast cancer patients. *Am. J. Surg.* 1993;165:372-5.

## 9. Vedlegg

### Vedlegg 1: Kriterier for evidensnivå og styrke

| Nivå | Studietyper og studiekvalitet                                                                                                                                                                   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1++  | Meget god metaanalyse, systematisk oversikt av RKT eller RKT som har meget liten risiko for bias.                                                                                               |
| 1+   | Vel gjennomført metaanalyse, systematisk oversikt av RKT eller RKT med liten risiko for bias.                                                                                                   |
| 1-   | Metaanalyse, systematisk oversikt av RKT eller RKT med stor risiko for bias                                                                                                                     |
| 2++  | Meget god systematisk oversikt av kasus-kontroll- eller kohortestudier med meget liten risiko for konfundering, bias, eller tilfældighet og en høy sannsynlighet for at sammenhengen er kausal. |
| 2+   | Vel gjennomførte kasus-kontroll- eller kohortestudier med liten risiko for konfundering, bias eller tilfældighet og en moderat sannsynlighet for at sammenhengen er kausal                      |
| 2-   | Kasus-kontroll- eller kohortestudier med høy risiko for konfundering, bias eller tilfældighet og en signifikant risiko for at sammenhengen ikke er kausal.                                      |
| 3    | Ikke-kontrollerte studier (med et element av sammenlikning tilstede); registerstudier, pasientserier.                                                                                           |
| 4    | Ekspertuttalelser, deskriptive studier, kasuistikker.                                                                                                                                           |

**Tabell 3. Rangering av enkeltstudier i evidensnivå (tilpasset fra Liddle et al, 1996).**

| Rang | Kriterier                                                                                                                                                                                                                   |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ++   | Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt.<br>Der kriteriene ikke er oppfylt, brukes hvis konklusjonene av studien eller oversikten høyst sannsynlig ikke vil endre seg.                       |
| +    | Brukes hvis noen av kriteriene i sjekklisten er oppfylt.<br>Der kriteriene ikke er oppfylt eller ikke er adekvat beskrevet, brukes hvis konklusjonene av studien eller oversikten sannsynligvis ikke vil endre seg.         |
| -    | Brukes hvis få eller ingen av kriteriene fra sjekklisten er oppfylt.<br>Der hvor kriteriene ikke er oppfylt eller ikke er adekvat beskrevet, brukes hvis konklusjonene av studien eller oversikten antas å ville endre seg. |

**Tabell 4. Kvalitetskriterier som grunnlag for rangering av enkeltstudier (se Tab 3.).**

| Evidens Styrke | Studiedesign og evidensnivå                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A              | Minst en meta-analyse, systematisk oversikt eller RKT på nivå 1++ og med høy ekstern validitet<br>Eller<br>En systematisk oversikt av RKT eller studier som i hovedsak er på nivå 1+ der resultatene er direkte overførbare og viser konsistente resultater. |
| B              | Studier på nivå 2++ og som er direkte overførbare og viser konsistente resultater<br>Eller<br>Ekstrapolerte resultater fra studier på nivå 1++ eller 1+                                                                                                      |
| C              | Studier på nivå 2+ og som er direkte overførbare og viser konsistente resultater<br>Eller<br>Ekstrapolerte resultater på nivå 2++                                                                                                                            |
| D              | Studier på nivå 3 eller 4<br>Eller<br>Ekstrapolerte resultater fra studier på nivå 2+                                                                                                                                                                        |

**Tabell 5. Dokumentasjonsgrunnlag gradert etter foreliggende evidensstyrke (tilpasset fra Liddle et al, 1996).**

## Vedlegg 2A: Evidenstabeller for inkluderte studier

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Studie:</b> O'Meara, Rossing, Daling, Elmore, Barlow, Weiss: <b>Hormone Replacement Therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality.</b> J Natl Cancer Inst 2001;93:754-62</p> <p><b>Hensikt:</b> Undersøke om bruk av HRT påvirker mortalitet og/eller recidiv frekvens av brystkreft hos brystkreft pasienter</p> <p><b>Studiedesign:</b> Prospektiv observasjonsstudie basert på registerdata på en kohort brystkreftpasienter. Sammenlikning av en gruppe eksponerte og ueksponerte kvinner som ble matchet mht. residivfri overlevelse, alder v/ brystkreft diagnose, diagnose år, og stadium v/ diagnosetidspkt.</p> | <p><b>Studiekarakteristika</b></p> <p><b>Materiale:</b><br/>Info om brystkreftdiagn. Kom fra: "Cancer Surveillance system" en database knyttet til National Cancer Institute.</p> <p><b>Valgbare til studien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kvinner som var medl. av en stor helseforsikringsorg: ("Group Health Corporativ of Puget sound", Seattle, WA 400 000 medlemmer i staten Washington, USA)</li> <li>som hadde fått en førstegangs brystkreftdiagnose mens de var mellom 35-74 år gamle</li> <li>diagnosetidspkt: i perioden 1977-1994.</li> <li>Ekskluderte: <ul style="list-style-type: none"> <li>Kvinner m/fjernmetastaser på diagn.tidspkt,</li> <li>Tidl diagn. av in situ el. invasiv brystkreft</li> </ul> </li> </ul> <p>2755 kvinner var valgbare til studien</p> | <p><b>Artikkelens resultat og konklusjon</b></p> <p>Bare brukere av oral HRT, brukere av vaginal HRT ekskl.:</p> <p><b>Rate for død :</b><br/>HRT: 11/1000 personår (på)<br/>Ikke brukere: 23/ 1000 på<br/>Ujustert RR: 0.50 (95%CI: 0.21-1.17)<br/>Justert RR: 0.35 (95%CI: 0.17-0.72)</p> <p><b>Rate for brystkreftdød:</b><br/>HRT: 2/1000 personår (på)<br/>Ikke brukere: 10/ 1000 på<br/>Ujustert RR: 0.18 (95%CI: 0.03-1.36)<br/>Justert RR: 0.21 (95%CI: 0.06-0.82)</p> <p><b>Rate for brystkreftrecidiv:</b><br/>HRT: 18/1000 personår (på)<br/>Ikke brukere: 26/ 1000 på<br/>Ujustert RR: 0.67 (95%CI: 0.32-1.42)<br/>Justert RR: 0.57 (95%CI: 0.28-1.16)</p> <p>Alle HRT brukere, inkl. vag. Hrt:</p> <p><b>Rate for ny brystkreft contralat side:</b><br/>HRT: 12/1000 personår (på)<br/>Ikke brukere: 8/ 1000 på<br/>Ujustert RR: 1.42 (95%CI: 0.69-2.95)<br/>Justert RR: 1.33 (95%CI: 0.66-2.68)</p> <p><b>Sykdomsfri overlevelse:</b> Ikke beregnet</p> | <p><b>Kvalitetsvurdering og kommentarer</b></p> <p><b>Vurdering av kvalitet og validitet* :</b><br/>Som observasjonsstudie har den høy kvalitet.<br/>Gode datakilder<br/>Konsistent data-rapportering<br/>Justert for viktige konfunderende variable<br/>Korrekt statistisk håndtering</p> <p><b>Metodologisk vurdering:</b><br/>Gruppene er sammenliknbare.<br/>Eksposisjon og utfall er målt på samme måte i begge grupper.<br/>Oppfølgingsstud er tilstrekkelig i forhold til utfallet. Idet dette er en historisk registerstudie er manglende oppfølging ikke relevant, bare de som hadde oppfølgingsdata ble inkludert.<br/>Endepunktet er relevant. Det er justert for relevante konfunderende faktorer.<br/>Dose respons sammenheng mellom eksposisjon og endepunkt er ikke undersøkt. De som registrerte endepunktene i registeret kan ha kjent til HRT-eksposisjonsstatus. Eksponert gruppe er representativ for sin pasientgruppe. De ikke-eksponerte og eksponerte delakerne i studien kommer fra samme kohort.</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Intervall fra sykdom til HRT:</b><br/>HRT og kontrollgruppe er matchet for recidivfri tid fra sykdom til referansedato, som er den dato HRT-bruk ble påbegynt hos brukeren. Det var ingen forskjell i tid fra sykdom til referansedato mellom de to gruppene. Intervallet varierte fra &lt; 1 år til &gt; 8 år.</p> <p><b>Kontroll:</b> Ingen kjent bruk av HRT mellom brystkreft diagn og referanse datoen, ut fra registerdata. Dersom kvinnen begynte m/ HRT etter at hun var inkl. som kontroll ble hennes persontid inkl. i kontrollgruppa fram til start av HRT-bruk. Deretter ble persontida tilordnet HRT-gruppen og hun fikk sine egne kontroller.</p> <p><b>Justeringsvariable:</b> <u>Helseinformasjon hentet fra helseforskningsdatabasen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paritet</li> <li>• Graviteter</li> <li>• Alder v/ første fullgåtte svangerskap</li> <li>• Alder v/ menarche</li> <li>• Alder v/ og årsak til menopause. V/ usikker menopausealder (Hysterektomerte kvinner m/ intakte ovarier, HRT-brukere, mangl. info) – Klassifisert som menopausale v/ 50 år.</li> <li>• Menopausale symptomer</li> <li>• Hysterektomi</li> <li>• Oophorektomi</li> <li>• Røykevaner v/ diagnose</li> <li>• Familienamnese på brystkreft</li> <li>• Høyde og vekt v/ diagnose</li> <li>• HRT-bruk før diagnose, inkl. alder og varighet på bruk</li> <li>• Brystkreftmistanke påvist v/ mammografiscreening</li> <li>• Progesteron og Østrogen reseptor status</li> <li>• Type behandling for brystkreft</li> </ul> <p><b>Endepunkt:</b><br/>Info om brystkreft recidiv er hentet fra medisinske journaler. Brystkreft recidiv def. Som invasiv sykd. I ipsilaterale bryst. Død, dødsårsak dato for død kom fra: "Cancer Surveillance system" en database knyttet til National Cancer Institute. Info fram tom 1996.</p> <p><b>Oppløsing:</b><br/>F.om referansedato (start av HRT bruk for brukere, og tilsv. tid siden brystkreftdiagn. for ikke brukere)<br/>Tom 1996. Gjennomsnittlig oppfølgingstid er 4,8 år for ikke-brukere og 5,2 år for HRT-brukere.</p> <p><b>Statistisk analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ujustert RR for recidiv og død</li> <li>• Multivariat analyse: Cox regression. Variable som endret sammenhengen mellom HRT-bruk og endepunktet ble inkl. i modellen. Analysen er justert for matching og forutsetningen om konst. relativ risiko mellom eksposisjonsgruppene over tid er funnet tilfredsstillende.</li> </ul> | <p><b>Toksitet / bivirkninger:</b> Ikke registrert</p> <p><b>Forfatterens konklusjon:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kvinner som selv søker HRT behandling ser ikke ut til å ha høyere risiko for død, brystkreftdød el. brystkreftrecidiv</li> <li>• Kvinner som velger å bruke HRT kan ha lavere sirkulerende endogene hormoner enn andre kvinner som gjør at de har en lavere grunn risiko for brystkreftrecidiv.</li> </ul> | <p><b>Andre kommentarer</b><br/>Forfatterens konklusjoner står i samsvar med datapresentasjonen. Dette er en observasjonsstudie, og seleksjonsbias kan derfor ikke utelukkes som en årsak til resultatene, selv om forfatterne har justert for de viktigste kjente potensielle konfoundere. Mulige årsaker til slik seleksjonsbias kan være:<br/>Vi vet fra den generelle HRT-debatten at kvinner som velger å bruke HRT gjerne er friskere og mer helsebevisste enn kvinner som velger ikke å bruke HRT.</p> |
| <p><b>Gradering av evidens</b><br/>Evidensnivå: 2+</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Studie:</b> Eden JA et al. A case-control study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. Menopause 1995; 2: 67-72</p> <p><b>Hensikt:</b> Undersøke om bruk av HRT påvirket dødelighet og residivfrekvens hos kvinner med menopausale symptomer som tidligere har hatt brystkreft.</p> <p><b>Studiedesign:</b> Observasjonsstudie (case control) basert på registerdata i en kohort brystkreftpasienter</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><b>Studiekarakteristika</b></p> <p><b>Materiale</b><br/>901 kvinner med kirurgisk verifisert, behandlet ca. mammae. Materialet omfattet alle som ble behandlet av totalt 2 kirurger og 2 gynekologer i et område av Sydney i Australia. Ingen av pasientene ble ekskludert. For 54/901 (6%) av pasientene hadde man ikke journalopplysninger fra siste 2-3 år, og dette ble definert som "incomplete data".</p> <p>HRT-gruppen: 90 av de 901 hadde brukt en eller annen form for østrogen i peroral eller patch-form etter cancer-diagnosen. 82/90 (91%) brukte i tillegg et gestagen.</p> <p><b>Sammenligninger og kontroller</b><br/>To typer sammenligninger ble gjennomført:<br/>1: Alle med residiv (163/901) ble matchet til 163 kontroller som ikke hadde hatt residiv. Match-kriterier var alder på diagnosetidspunkt, spredning til antall aksillære lymfeknuter, maksimal tumordiameter, sykdomsfritt intervall før start av HRT og diagnoseår.<br/>2: De 90/901 som hadde brukt HRT ble matchet til 180 kontroller (1:2) som ikke hadde brukt HRT etter tidspunkt for brystkreftdiagnose. Match-kriteriene var som for (1).</p> <p><b>Endepunkt</b><br/>Informasjon om brystkreftresidiv eller utvikling av kreft i kontralateral bryst og død fra medisinske journaler</p> <p><b>Oppløsing</b><br/>Median oppløsingstid var 3 år (0,2-30 år)</p> <p><b>Statistisk analyse</b><br/>Ujustert RR for HRT-status hos de med residiv (eller kontralateral brystkreft) i (1)<br/>Ujustert RR for residivfri overlevelse hos HRT-brukere i (2)</p> | <p><b>Artikkelens resultat og konklusjon</b></p> <p><b>Død og residiv</b><br/>Blant de 90 HRT-brukerne var det ingen dødsfall, mens det var 80 (10%) blant de øvrige 811 kvinnene.<br/><br/>Av alle 163 med residiv eller kontralateral kreft, hadde 6 (4%) brukt HRT i form av østrogen+gestagen. Blant kontrollene var det tilsvarende tallet 18 (11%). RR 0,33; 95% CI 0,14-0,82 (1).<br/><br/>Av alle de 90 HRT-brukerne utviklet 6 (7%) residiv eller kontralateral cancer, mens de tilsvarende tall hos de 180 kontrollene var 30 (17%). RR 0,40; 95% CI 0,17-0,93 (2).</p> <p><b>Sykdomsfri overlevelse</b><br/>Ikke registrert</p> <p><b>Toksitet / bivirkninger</b><br/>Ikke registrert</p> <p><b>Forfatterens konklusjon</b><br/>Resultatene tyder på at kortidsbruk av HRT hos kvinner som har hatt brystkreft er trygg og muligens kan redusere residivfrekvens</p> | <p><b>Kvalitetsvurdering og kommentarer</b></p> <p><b>Vurdering av kvalitet og validitet*</b><br/>Sykdomstilstand sjekket/validert: Ja<br/>Representativ serie: Ja<br/>Mulighet for selektert utvalg: Ja<br/>Kontroll- og intervensjonsgruppe selektert fra samme populasjon: Ja<br/>Kontrollgruppe sykdomsfri: Ja<br/>Gruppene sammenliknbare mht. konfunderere: Delvis<br/>Eksponering sjekket på samme måte i begge grupper: Ja<br/>Blinding: Nei<br/>Tilstrekkelig responstrate: Ja<br/>Overmatching: Nei<br/>Relevant statistisk metode: Ja<br/>Relevans for denne pasientgruppen: Ja<br/>Er våre pasienter forskjellige fra de studerte: Nei</p> <p><b>Andre kommentarer</b><br/>Mangler data om inklusjonstidsrom. Observasjonstiden var ikke lang. Gestagensene var relativt høye. Det lave antall leger som har rekruttert pasienter har trolig sikret konsistente data, men kan også ha introdusert konfoundere.</p> |
| <p><b>Gradering av evidens</b><br/>Evidensnivå: 2+</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## Vedlegg 2B. Evidenstabeller for fire studier uten tilstrekkelig validitet.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studie: Di Saia PJ, Brewster WR, Ziogas A, Anton-Culver H. Breast cancer Survival and Hormone Replacement Therapy. A Cohort Analysis. Am J Clin Oncol 2000; 23(6); 541-45</b><br><b>Hensikt: Vurdere hvordan HRT påvirker mortaliteten hos overlevende etter brystkreft</b><br><b>Studiedesign: Kohortstudie med samtidig kontroll</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Studiekarakteristika</b><br><b>Materiale</b> 125 brystkreftbehandlede pasienter som fikk HRT. 62<50år, 63-50 år. Kontroll: 362 brystkreftbehandlede pasienter som ikke fikk HRT<br><b>Intervensjon/eksposisjon (HRT)</b> 90 kvinner fikk systemisk østrogen + progesteron, 33 fikk systemisk østrogen<br><b>Bruktid (HRT)</b> Ikke beskrevet<br><b>Intervall fra sykdom til HRT</b> Medianintervall 46 mnd (0-401 mnd)<br><b>Kontroll (ikke HRT)</b> 362 brystkreftopererte kvinner matchet for sykdomsstadium, årstall for diagnosen og alder ved diagnose<br><b>Justeringsvariable</b> Ingen<br><b>Endepunkt</b> Død av alle årsaker 15 år etter diagnosen<br><b>Oppfølging</b> 15 år<br><b>Statistisk analyse</b> Kaplan-Meier overlevelsesanalyse av hele materialet og av HRT behandlede kvinner med kjent brystkreftstadium og deres matchede kontroller. Log-rank og Cox modellen. | <b>Artikkelens resultat og konklusjon</b><br><b>Observerte overlevelse</b> 88% overlevelse i HRT gruppen, 63% overlevelse i kontrollgruppen. I gruppen med kjent brystkreftstadium: 85% overlevelse i HRT gruppen, 56% i kontrollgruppen<br><b>Brystkreftspesifikk overlevelse</b> Ikke beskrevet<br><b>Sykdomsfri overlevelse</b> Ikke beskrevet<br><b>Residiv av brystkreft</b> Ikke beskrevet<br><b>Død</b> 12% i HRT gruppen, 37% i kontrollgruppen<br><b>Rate for ny brystkreft</b> Ikke beskrevet<br><b>Sekundærkreft</b> 6 endometrieccancere i HRT gruppen, ingen i kontrollgruppen<br><b>Primærkreft før mammacancer</b> Ikke beskrevet<br><b>Toksisitet / bivirkninger</b> Ikke beskrevet<br><b>Forfatterens konklusjon</b> Studien indikerer overlevelsesfordel hos brystkreftbehandlede pasienter som bruker HRT på 70% i forhold til brystkreftbehandlede pasienter som ikke bruker HRT. | <b>Kvalitetsvurdering og kommentarer</b><br><b>Vurdering av kvalitet og validitet</b> Studien har mange mangler. Varighet av HRT behandling er ikke angitt. Justeringsvariable er ikke angitt. Hormonreseptorstatus er ikke angitt. Residiv av brystkreft er ikke angitt. Primærkreft før mammacancer er ikke angitt. Alderssammensetning av materialet er for grovt angitt. Rase ikke angitt. Paritet ikke angitt. Dødsårsaker og dødelighet relatert til aldersgrupper ikke angitt.<br><b>Statistisk vurdering</b> Relevant statistikk er brukt<br><b>Andre kommentarer</b> Artikkelen er uoversiktlig og rotete |
| <b>Gradering av evidens</b><br><b>Evidensnivå: 2-</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Studie:</b> DiSaia PJ, Grosen EA, Kurosaki T, Gildea M, Cowan B, Anton-Culvar H. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: A cohort study. <i>Am J Obst Gyn</i> 1996; 174:1494-8.:1950-1955</p> <p><b>Hensikt:</b> Å se om HRT hadde uheldig effekt hos brystkreftopererte.</p> <p><b>Studiedesign:</b> Kohortestudie</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>Studiekarakteristika</b></p> <p><b>Materiale</b><br/>           Brystkreftpasienter med in situ cancer (n=12) til og med stadium 3A (n=3)</p> <p>Gruppe 1 (HRT): n= 41 (av 77 aktuelle)<br/>           Gruppe 2 (Ikke HRT): n= 82. Trukket ut av ca 11.000<br/>           mammacancerpasienter i en kohorte på ca 1.196.496 kvinner</p> <p>Alder (ved diagnose):<br/>           Gruppe 1: mean 52,0 år<br/>           Gruppe 2: mean 52,2 år</p> <p><b>Intervensjon</b><br/> <b>Gruppe 1:</b><br/>           "De fleste" fikk 0,625 mg konjugerte østrogener eller samme med tillegg<br/>           av 2,5 mg MPA.<br/> <b>Gruppe 2 (Kontroll):</b><br/>           Ingen HRT</p> <p><b>Brukstid (HRT):</b> Ikke oppgitt</p> <p><b>Intervall fra sykdom til HRT:</b> Ikke oppgitt</p> <p><b>Kontroll:</b> ?</p> <p><b>Justeringsvariable:</b> a) alder ved diagnose, b) stadium, c) diagnoseår<br/>           (1984-92)</p> <p><b>Endepunkt</b><br/>           Residiv av brystkreft<br/>           Død av brystkreft<br/>           4 års overlevelse og sykdomsfrihet</p> <p><b>Oppløsing</b><br/>           Opplyses ikke detaljert, Men primærbehandlet i perioden 1984 til 1.6.93</p> <p><b>Statistisk analyse</b><br/>           Chi-kvadrat, log-rank og regresjonsanalyse</p> | <p><b>Artikkelens resultat og konklusjon</b></p> <p><b>Observerte overlevelse.</b><br/> <b>Gruppe 1:</b> 4 års overlevelse: 69,9%<br/> <b>Gruppe 2:</b> 4 års overlevelse: 46,2%</p> <p><b>Brystkreftspesifikk overlevelse:</b> Ikke oppgitt</p> <p><b>Sykdomsfri overlevelse</b><br/> <b>Gruppe 1:</b> 4 års sykdomsfrihet: 74%<br/> <b>Gruppe 2:</b> 4 års sykdomsfrihet: 86%</p> <p><b>Residiv av brystkreft:</b> <b>Gruppe 1:</b> 6 av 41<br/> <b>Gruppe 2:</b> 7 av 82</p> <p><b>Død:</b> <b>Gruppe 1:</b> 2 av 41 <b>Gruppe 2:</b> 6 av 82</p> <p><b>Rate for ny brystkreft:</b> Ikke oppgitt</p> <p><b>Secundær cancer:</b> Ikke oppgitt</p> <p><b>Primærcancer før mammacancer:</b><br/> <b>Gruppe 1:</b> 4 av 41 <b>Gruppe 2:</b> 4 av 82</p> <p><b>Toksitetet/Bivirkninger:</b> Ikke oppgitt</p> <p>Ingen av forskjellene var signifikante</p> <p><b>Forfatterens konklusjon</b><br/>           I denne pilotstudien var der ingen åpenbar negativ<br/>           effekt av hormonsubstitusjon. Det er grunn til å foreta<br/>           en randomisert prospektiv studie av problemstillingen.</p> | <p><b>Kvalitetsvurdering og kommentarer</b></p> <p><b>Vurdering av kvalitet og validitet</b><br/>           (Her tatt fra faktaregisteringsskjema.<br/>           1. Kasusgruppen er tilstrekkelig sjekket og validert.<br/>           2. Kasusgruppen utgjør en representativ sykdomsserie,<br/>           men seleksjon kan ikke helt utelukkes<br/>           3. Kasus- og kontrollgrupper ble selektert fra samme<br/>           populasjon<br/>           4. Det ansees bevist at kontrollgruppen var fri for<br/>           sykdom.<br/>           5. Det antas at gruppene er fri for konfundere.<br/>           6. Eksposisjon ble gradert på samme måte i gruppene.<br/>           7. Eksposisjon ble ikke blindet<br/>           8. Responstraten ansees ikke tilstrekkelig<br/>           9. Ikke-respons??<br/>           10. Overmatching er ikke sannsynlig</p> <p><b>Statistisk vurdering:</b></p> <p><b>Andre kommentarer</b><br/>           Tiden fra operasjon til HRT start angies ikke.<br/>           Varighet av HRT gies ikke.<br/>           Kontrollpasientene korrigert for alder ved diagnose,<br/>           sykdomsstadium og årstall for diagnose.</p> |
| <p><b>Gradering av evidens</b></p> <p><b>Kvalitetsklasse: 2-</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Studie:</b> Dew J, Eden J, Beller E, Magarey C, Schwartz P, Crea P, Wren B. A cohort study of hormone replacement therapy given to women previously treated for breast cancer. <i>Climacteric</i> 1998; 1: 137-142</p> <p><b>Hensikt:</b> Oppfølging av kvinner behandlet for brystkreft og som har brukt oestrogen p.g.a. klimaterielle plager</p> <p><b>Studiedesign:</b> Kohorte studie</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p><b>Studiekarakteristika</b></p> <p><b>Materiale:</b> 1472 pasienter med brystkreft. Av disse hadde 167 brukt oral eller transdermal oestrogen etter brystkreftbehandling. 106 andre kvinner hadde brukt bare gestagen. De andre pasientene fungerte som kontroller.</p> <p><b>Intervensjon/eksposisjon (HRT):</b> Median 0.625 mg (range 0.3-2.5 mg) conjugert equine oestrogen daglig<br/>50% brukte også tamoxifen</p> <p><b>Brukstid (HRT)</b><br/>Median tid med hormonbehandling var 1.6 år (range 0.25 til 22 år).</p> <p><b>Intervall fra sykdom til HRT</b> Median tid 3 år (range 0-26 år)</p> <p><b>Endepunkt</b> Sykdomsfri overlevelse</p> <p><b>Oppfølging</b><br/>Ikke opplyst</p> <p><b>Statistisk analyse</b><br/>Cox regresjons analyse<br/>Mann-Whitney U test.</p> | <p><b>Artikkelens resultat og konklusjon</b></p> <p><b>Observert overlevelse</b> Ikke opplyst</p> <p><b>Brystkreftspesifikk overlevelse</b><br/>Ikke opplyst</p> <p><b>Sykdomsfri overlevelse</b><br/>Ikke opplyst</p> <p><b>Residiv av brystkreft.</b> Antall ikke oppgitt<br/><b>Korrigert hazard ratio 0.99 (95% CI 0.40-2.47)</b></p> <p><b>Død</b> Antall ikke oppgitt</p> <p><b>Rate for ny brystkreft</b> Ikke oppgitt</p> <p><b>Sekundærcancer</b><br/>Ikke oppgitt</p> <p><b>Primærcancer for mammacancer</b><br/>Ikke oppgitt</p> <p><b>Toksitet / bivirkninger</b><br/>Ikke oppgitt</p> <p><b>Forfatterens konklusjon</b><br/>Bruk av HRT ikke forbundet med større risiko for residiv</p> | <p><b>Kvalitetsvurdering og kommentarer</b></p> <p><b>Vurdering av kvalitet og validitet</b><br/>Gruppene er ikke sammenlignbare.<br/>Utfall og intervensjon er bare delvis målt likt på en pålitelig måte i de to gruppene<br/>Vet ikke om follow-up er tilstrekkelig for å synliggjøre endepunktet.<br/>Vet ikke om de som falt fra er like i de to gruppene.<br/>Endepunktet som måles er relevant<br/>Vet ikke hvilke andre faktorer (konfunderende faktorer) enn eksponering som kan påvirke endepunktet.<br/>Ikke påvist dose-respons sammenheng<br/>Den som vurderte resultatet kjente til eksponeringen.<br/>Vet ikke om de eksponerte individene er representative for sin pasientgruppe<br/>Den ikke eksponerte kohorten er valgt fra samme populasjon som de eksponerte.</p> <p><b>Andre kommentarer</b><br/>Inklusjonstidspunkt ikke angitt.<br/>Antall residiv ikke angitt<br/>Lengden av sykdomsfri overlevelse ikke angitt<br/>De to gruppene er ikke sammenlignbare, men forf. har korrigert for dette.<br/>Dette er den samme artikkelen som Eden et al 1995, men langt dårligere presentert</p> |
| <p><b>Gradering av evidens</b><br/>Evidensnivå: 2-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Studie:</b> Ursic-Vrscaj M, Bebar S. A case-control study of hormone replacement therapy after primary surgical breast cancer treatment. Eur J Surg Oncol 1999; 25: 146-51</p> <p><b>Hensikt:</b> Undersøke om bruk av HRT påvirket dødlighet og residivfrekvens hos kvinner som tidligere har hatt brystkreft.</p> <p><b>Studiedesign:</b> Observasjonsstudie (case control) basert på registerdata i en kohort brystkreftpasienter</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>Studiekarakteristika</b></p> <p><b>Materiale</b><br/>HRT-gruppen: 21 kvinner med kirurgisk verifisert, behandlet ca. mammae ved ett senter i Slovenia. Hos 14 (66%) var sykdom lokalisert til brystet, mens resten også hadde lymfeknutemetastaser. Alle brukte østradiol, hos 20/21 i kombinasjon med et gestagen.</p> <p><b>Sammenligninger og kontroller</b><br/>Kontrollgruppen: 42 kvinner med kirurgisk verifisert, behandlet brystkreft ved samme senter som ikke hadde brukt HRT. Match-kriteriene var alder på diagnose tidspunkt, diagnoseår, spredning til antall aksillære lymfeknuter, maksimal tumordiameter og sykdomsfritt intervall før start av HRT.<br/>HRT- og kontrollgruppen ble sammenliknet mht. døds- og residivrate av brystkreft. HRT- og kontrollpopulasjonen var like mht. alderssammensetning, tumor karakteristika m.m., men adskilte seg mht. tamoxifenbehandling, som ble gitt til henholdsvis 2 (10%) HRT-brukere og 8 (19%) kontroller.</p> <p><b>Endepunkt</b><br/>Informasjon om brystkreftresidiv eller utvikling av kreft i kontralateralt bryst og død på grunn av brystkreft fra medisinske journaler</p> <p><b>Oppfølging</b><br/>Median oppfølgings tid i HRT- og kontrollgruppen var på henholdsvis 100 (28-234) og 100 (18-230) måneder.</p> <p><b>Statistisk analyse</b><br/>Ujustert RR for residivfri overlevelse hos HRT-brukere.</p> | <p><b>Artikkelens resultat og konklusjon</b></p> <p><b>Død og residiv</b><br/>Blant de 21 HRT-brukerne var det ingen dødsfall, mens det var ett (2,4%) blant de øvrige 42 kvinnene.</p> <p>Blant de 21 HRT-brukerne utviklet 4 (19%) residiv (3) eller kontralateral cancer (1), mens 5 av de 42 kontrollene (12%) utviklet residiv (4) eller kontralateral cancer (1). RR 1,74; 95% CI 0,34-8,88.<br/>Mht. HRT-behandling &lt; 24 mnd. var RR 0,65; 95% CI 0,02-7,85.</p> <p><b>Sykdomsfri overlevelse</b><br/>Sykdomsfri overlevelse i HRT- og kontrollgruppen var på henholdsvis 108 (28-180) og 115 (62-173) måneder.</p> <p><b>Toksitet / bivirkninger</b><br/>Ikke registrert</p> <p><b>Forfatterens konklusjon</b><br/>Resultatene tyder på at kortidsbruk av HRT hos kvinner som har hatt brystkreft neppe har uttalt negativ effekt på residivfrekvensen.</p> | <p><b>Kvalitetsvurdering og kommentarer</b></p> <p><b>Vurdering av kvalitet og validitet</b><br/>Sykdomstilstand sjekket/validert: Ja<br/>Representativ serie: Ja<br/>Mulighet for selektert utvalg: Ja<br/>Kontroll- og intervensjonsgruppe selektert fra samme populasjon: Ja<br/>Kontrollgruppe sykdomsfri: Ja<br/>Gruppene sammenliknbare mht. konfunderere: Delvis<br/>Eksponering sjekket på samme måte i begge grupper: Ja<br/>Blinding: Nei<br/>Tilstrekkelig responsrate: Ja<br/>Overmatching: Nei<br/>Relevant statistisk metode: Delvis<br/>Relevans for denne pasientgruppen: Ja<br/>Er våre pasienter forskjellige fra de studerte: Nei</p> <p><b>Andre kommentarer</b><br/>Studiepopulasjonen er svært liten, og studiens manglende styrke begrunner neppe de konklusjonene som anføres.</p> |
| <p><b>Gradering av evidens</b><br/>Evidensnivå: 2-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

### Vedlegg 3. Pasientinformasjon i HABITS-studien

Skriftlig informasjon for pasienter i "HABITS-studien":

(Oversettelse av den svenske pasientinformasjonen)

Hormonell erstatningsbehandling i klimakteriet (her forkortet HRT) har vanligvis ikke blitt gitt til kvinner som tidligere er behandlet for brystkreft, fordi det har vært spekulert i at HRT kunne øke risikoen for tilbakefall. Imidlertid finnes det ikke belegg for at hormonene som gis ved dagens HRT øker denne risikoen. I Vest-Europa har man i mange tilfelle begynt å gi kvinner med tidligere brystkreft hormonbehandling mot klimakterieplager. Siden besværlige klimakteriesymptomer er så vanlige – og kan være særdeles besværlige etter en tidligere brystkreftbehandling – har vi planlagt en stor undersøkelse for å finne ut om en toårs behandling med HRT er effektiv mot klimakteriesymptomene og på samme tid sikker med hensyn til brystkreftsykdommen. Vi inviterer deg til å delta i denne studien.

Hvis du bestemmer deg for å delta i studien vil du motta enten hormonbehandling eller ikke hormonbehandling. Denne avgjørelsen tas utfra en på forhånd utarbeidet studieplan. Avgjørelsen tas altså verken av deg eller din lege. Enten du deltar i studien eller ikke vil du motta samme medisinske behandling, oppfølging osv som er nødvendig for din tidligere brystkreftdiagnose. Hvis du deltar i studien vil det innebære noen ekstra besøk hos din gynekolog (eller den gynekolog du ønsker kontakt med om du ikke tidligere har gått til regelmessige kontroller). Vi kommer dessuten til å spørre alle kvinnene i studien om de vil fylle ut et spørreskjema om sine klimakteriesymptomer. Spørreskjemaet gjentas tre ganger i løpet av de første årene i studien.

Når to år er gått kommer vi til å forsøke å slutte med hormonbehandling på en slik måte at du skal få så lite overgangsproblemer som mulig. Hvis kraftige plager og symptomer kommer tilbake, kan du fortsette din medisinerings over lengre tid.

Informasjonen om din brystkreftbehandling og svarene fra spørreskjemaet kommer til å lagres på et datamedium. Alle personer som arbeider innen studien, for eksempel sykehuspersonale, medisinske forskere eller sekretærer, har fullstendig taushetsplikt. Alle som arbeider i studien har plikt ifølge loven til å holde alle deltagerens identitet hemmelig. Håndtering av informasjon lagret på datamedium er nøye regulert av Datatilsynet. De eneste data som vil vises offentlig blir i form av statistiske tabeller der ingen enkeltpersons identitet kan avsløres.

Deltakelse i studien er frivillig. Hvis du først bestemmer deg for å delta og siden endrer oppfatning, så kan du gå ut av studien på et hvilket som helst tidspunkt, uten at dette påvirker din fremtidige behandling.

Hvis du har spørsmål om studien, så nøl ikke med å diskutere dette med din lege som tar hånd om brystkreftkontrollene. Hvis du vil snakke med noen som er direkte ansvarlig for studien, så fins det en kontaktperson i din region.

Dokumentene knyttet til HABITS-studien finnes her:

<http://www.roc.se/klinstud.htm>

<http://www.roc.se/PDFfiles/Vardprogram/HABITS.PDF>

Regionale kontaktpersoner i deltakerlandene er angitt på side 5 og 6 i protokollen.





