

11. Breslin NP, Lee J, Buckley M, O'Morain C. Screening for *Helicobacter pylori* in young dyspeptic patients referred for investigation – endoscopy for those who test negative. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:577-82.
12. Leodolter A, Dominguez-Monoz JE, von Arnim U et al. Citric acid or orange juice for the ¹³C urea breath test: the impact of pH and gastric emptying. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1057-62.
13. Talley NT, Stanghellini V, Heading RC et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45(suppl 2):37-42.
14. Mahadeva S, Connelly J, Sahay P. A test and treat strategy does not save endoscopy workload in a non-referral hospital. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:257-62.

Mammacancer – en livsstilssygdom?

Overlæge Niels T. Kroman, overlæge Øjvind Lidegaard & professor Marianne Ewertz Kvistgaard

Amtssygehuset i Herlev, Brystkirurgisk Afdeling F, Amtssygehuset i Herlev, Gynækologisk Afdeling G, og Aalborg Sygehus, Onkologisk Afdeling

Resume

Incidensen af mammacancer stiger med 2-3% pr. år. I denne oversigtartikel gennemgås de kvantitativt vigtigste risikofaktorer for sygdommen, og der redegøres for udviklingen i disse risikofaktorer. Reproduktive forhold i form af alder ved menarche og menopause, alder ved første barns fødsel samt antal fødte børn har udviklet sig ugunstigt i det danske samfund set i relation til risikoen for udvikling af mammacancer. Den øgede forekomst af fedme og det generelt øgede alkoholforbrug bidrager også til incidensstigningen. Hormonforbrug øger også incidensen, men bidrager formodentlig mindre til den samlede incidensstigning. Der foreligger ikke overbevisende evidens for, at rygning og psykiske forhold har betydning.

Mammacancer (MC) er med over 4.000 nye tilfælde om året den hyppigste maligne sygdom blandt danske kvinder og udgør sammen med lungecancer den cancerform, flest kvinder dør af. Den gennemsnitlige livstidsrisiko, dvs. fra fødslen til 80-årsalderen, vil for en dansk kvinde, som fødes i dag, være 10%, hvis de aldersspecifikke incidensrater i fremtiden forbliver, som de er i dag. Da incidensen af MC har været støt stigende i mere end 40 år med en stigningstakt på 2-3% pr. år [1], er der både blandt fagfolk og i befolkningen stor interesse for at afdække årsagerne til sygdommen og til denne stigning.

Det angives ofte, at årsagen til brystkræft ikke kendes, og at man ligeledes ikke kan forklare den stigende udbredelse af sygdommen. Således har man i tidligere danske undersøgelser ikke kunnet forklare den stigende incidens ud fra ændringer i risikofaktorer [1, 2]. De seneste ti år er der kommet en del ny viden om risikofaktorer for MC. Formålet med denne artikel er at redegøre for disse etablerede risikofaktorer (Tabel 1).

Risikofaktorer for udvikling af MC

Medfødt disposition

En befolkningsgruppes samlede risiko for udvikling af en cancersygdom kan beskrives ved arvelige forhold samt ved summen af negative og positive eksogene påvirkninger. Ved omkring en fjerdedel af alle tilfælde af MC indgår en genetisk disposition. Dette estimat er fremkommet ved at beregne forskellen i risiko mellem mono- og dizygote tvillinger, hvor den ene tvilling får MC [4]. Dette må ikke forveksles med de relativt sjældne tilfælde, hvor der kan identificeres en defekt i et enkelt gen, f.eks. BRCA1- eller BRCA2-mutationer, der kun udgør en mindre andel af de tilfælde, der udløses af en arvelig disposition. Den samlede arvemasse i befolkningen ændres kun meget langsomt. Der er derfor ingen umiddelbar grund til at antage, at ændringer i arvemassen bidrager i noget væsentligt omfang til den observerede stigning i forekomsten af sygdommen. Analyser peger dog på, at halvdelen af alle tilfælde af mammacancer optræder hos 12% af befolkningen, og en nærmere afklaring af dette fænomen vil åbne muligheder for en mere målrettet screening og forebyggelse [5].

Ud over en genetisk disposition foreligger der også holdpunkter for, at høj fødselsvægt kan udgøre en medfødt risikofaktor for specielt præmenopausal mammacancer [6]. Sammenhængen forklares indtil videre med, at mødre til piger med høj fødselsvægt i graviditeten har haft et højere hormonspejl end gravide, hvis børn har mindre fødselsvægt. Østrogenspejlet har betydning for placentas udvikling, som igen determinerer barnets størrelse. Disse fund tyder således på, at føtal eksposition af det umodne mammaanlæg for østrogen kan påvirke risikoen for MC flere årtier senere i kvindens voksenliv.

Der er også konstateret, at høje kvinder har en øget risiko for MC [3]. Årsagen til denne sammenhæng kendes ikke, men i en nyere dansk undersøgelse peges der på, at vækstmønsteret allerede tidligt i livet kan være afgørende [6].

Risikofaktorer relateret til reproduktion og hormonpåvirkning

Sygdommen er 200 gange hyppigere blandt kvinder end blandt mænd, og kvinder uden ovariefunktion har en nærlige-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

abel risiko for at få sygdommen. Fire hormonrelaterede parametre er hver især væsentligt korreleret til en kvindes risiko for at få MC: 1) tidsrummet mellem menarche og første fuldbyrdede graviditet, 2) antallet af fuldbyrdede graviditeter, 3) det samlede antal menstruationscykli og 4) varigheden og størrelsen af endogen plus eksogen hormonpåvirkning.

Tidsrummet mellem menarche og første fuldbyrdede graviditet

Frem til menarchen ligger det primitive mammaanlæg i dvale. Ved den begyndende hormonpåvirkning omkring menarchen udvikles en stor mængde primitive stamceller i mamma. Modningen af disse stamceller til fuldt differentierede kirtelceller sker først ved den første fuldbyrdede graviditet. Perioden fra menarchen til første graviditet synes således at være en sårbar periode for mamma, da umodne stamceller generelt er mere følsomme over for karcinogene påvirkninger end fuldt differentierede celler [7, 8]. Jo kortere tidsrum fra menarchen til første graviditet, jo mindre tid eksponeres de følsomme udifferentierede celler i mamma og des mindre vil risikoen for MC være.

Antal børn født

Ud over tidspunktet for første barns fødsel spiller antallet af børn også en rolle for livstidsrisikoen for at få MC, idet enhver yderligere fuldbyrdet graviditet medfører en risikoreduktion på ca. 7%.

Antallet af menstruationscykli

Principielt forberedes mamma under hver menstruationscyklus til en graviditet og efterfølgende amning. I begyndelsen af hver cyklus sker der en opbygning af celler, der efterfølges af cellehenfald og apoptose, hvis en graviditet ikke indtræder. Det er vist, at der er en direkte proportionalitet mellem antallet af gange mamma udsættes for denne vækststimulation og risikoen for udvikling af MC [9].

Varigheden af endogen og eksogen hormonpåvirkning

Påvirkning af såvel østrogen som gestagen medfører en risiko

for udvikling af MC. Præmenopausalt domineres hormonproduktionen af ovarierne. Postmenopausalt er den væsentligste kilde til østrogenproduktion omdannelsen af hormonforstadiet androstendion til østriol. Denne proces sker ved en aromatisering via et aromataseenzym, der er lokaliseret i fedtvæv. Der er derfor en direkte sammenhæng mellem mængden af fedtvæv og østrogenniveauet hos postmenopausale kvinder, og mellem mængden af fedtvæv og risikoen for MC [10].

Østrogen metaboliseres i leveren, hvorfor en nedsat leverfunktion kan påvirke østrogenniveauet i opadgående retning. Dette menes at være årsagen til, at alkoholforbrug øger risikoen for MC [11].

Eksogene hormoner tilføres væsentligst ved hormonel kontraktion i forbindelse med ovariel stimulation samt ved peri- og postmenopausal homonterapi (HT). Mens indflydelsen af p-piller er beskeden, formentlig fordi disse erstatter en i forvejen eksisterende endogen hormonproduktion, øger HT risikoen for MC i nogenlunde samme omfang, som hvis kvindens menopausetidspunkt forsinkes.

Faktorer, der synes uden betydning for udviklingen af MC

I en metaanalyse af 53 epidemiologiske studier påvises der ingen sammenhæng mellem rygning og MC, når der korrigeres for alkoholforbrug. Rygning synes således ikke at øge risikoen for MC.

Stress og immunsvækkelse er mulige risikofaktorer for kræft. Danske undersøgelser viser, at hverken tab af en nær slægtning [12] eller hospitalsindlæggelse for depression [13] øger risikoen for senere at få MC. Det er usandsynligt, at mindre belastende oplevelser vil kunne have en karcinogen effekt, når en sådan ikke kan spores ved svære kriser.

Der foreligger ingen dokumenteret sammenhæng mellem immunsvækkelse og udvikling af MC. Således ses der ikke øget forekomst af MC blandt aids-patienter [14] eller blandt kvinder, der som følge af organtransplantation er i immun-suppressiv behandling [15].

Tabel 1. Reproduktive og hormonelle risikofaktorer for udvikling af mamma-cancer [3].

Ætiologisk faktor	Relativ ændring i risiko	Kommentar
Første fødsel	3% øgning for hvert års udskydelse	Nulliparitet svarer til første fødsel ved 30-års-alderen
Alder ved menarche	4% formindskning pr. år menarchen forsinkes	-
Alder ved menopause	3% øgning pr. år menopausen forsinkes	-
Amning	4,3% formindskning/år	-
Paritet	7% formindskning/barn	-
Hormonterapi	2,3%/år	-
Kropsvægt	1%/kg	Kun efter menopausen
Alkohol	7% øgning/genstand	Genstand = 10 g alkohol

Udvikling i risikofaktorer over tid

Reproduktion

Menarchen

Vi ved, at menarchealderen fra år 1900 til 2000 faldt fra i gennemsnit 16 år til 13 år [16, 17]. Menopausen er sværere at definere præcist, og det er derfor også mere usikkert, om denne har flyttet sig. Undersøgelser peger dog i retning af, at menopausen i dag generelt indtræder nogle år senere end for halvtreds år siden [18].

Alder ved første fødsel

I forbindelse med indførelsen af CPR-numre i 1968 blev der lavet en kobling mellem hjemmeboende børn og moderens CPR-nummer. Vi har således sikker dokumentation for, at gennemsnitsalderen for første fødsel for danske kvinder er steget fra 23 år i 1960'erne til knap 30 år i dag. Dette forhold skulle i sig selv teoretisk øge livstidsrisikoen for MC med godt 20%.

Den gunstige effekt af graviditet i relation til MC forsvinder, hvis ikke det første barn er født, inden kvinden er i begyndelsen af trediveerne [19]. Dette forklares ved, at cancerforstadier på dette tidspunkt allerede kan ligge i mamma og herved blive vækststimuleret af en graviditet. Dette underbygges af epidemiologiske studier, der viser en øget forekomst af MC i de første år efter en fødsel, mens den beskyttende effekt af graviditet først synes at indtræde senere [20, 21].

Da alderen for menarchen samtidig er rykket nedad, betyder dette, at mammae i dag i gennemsnit befinder sig væsentlig længere tid i den sårbare ikke færdigmodnede fase mellem menarche og første fuldbårde graviditet.

Graviditeter og fødte børn

Cyklus afbrydes under en graviditet, og en efterfølgende amning kan i nogen grad undertrykke ovulationer. Både fuldbårde graviditeter [3] og i mindre grad amning reducerer således risikoen for at få MC [22], til trods for, at den endogene eksposition fra kvindelige kønshormoner øges væsentligt under en graviditet.

Fra år 1900 til 2000 faldt antallet af fødte børn pr. kvinde fra fire til under to. Provokerede aborter har ikke i sig selv indflydelse på risikoen for MC [23, 24]. Der foreligger ikke sikre data om ændringer i ammemonsteret, men halveringen i det gennemsnitligt antal fødte børn, kvindernes indtog på arbejdsmarkedet og den øgede brug af modernælkserstatning må samlet betyde, at kvinder ammer mindre nu end tidligere.

Endogen hormonproduktion

Det endogene østrogenniveau er stærkt korreleret med risikoen for udvikling af MC hos postmenopausale kvinder [25], mens relationen er mindre klar før menopausen [26, 27].

Overvægt

Forekomsten af overvægt har nærmest karakter af en epidemi.

I takt med den stigende forekomst af overvægt stiger ekspositionen for østrogen som følge af produktionen i fedtvævet [10, 28]. Andelen af overvægtige kvinder (body mass indeks (BMI) >25) og af svært overvægtige (BMI >30) er fordoblet fra 1990 til 2000. Den øgede forekomst af overvægtige kvinder må formodes at have bidraget betydeligt til den stigning af MC, der har fundet sted hos postmenopausale kvinder gennem seneste 40 år.

Alkohol

Det generelt øgede alkoholforbrug medfører en langsommere metabolisering af østrogen, og dermed en øget østrogenvirkning. Dette menes at være den biologiske forklaring på sammenhængen mellem alkoholforbrug og risikoen for udvikling af MC [11]. Risikoen øges med 7-10% for hver genstand, en kvinde indtager om dagen, så længe forbruget står på [29].

Eksogen hormonpåvirkning

P-piller har dels en direkte virkning på mammavævet, men har også den ønskede virkning, at kvinder får færre børn, og at de får dem senere i livet. I en metaanalyse har man påvist, at den relative risiko for udvikling af præmenopausal MC er øget med 24% blandt p-pille-brugere, når der er korrigeret for fødselsmønsteret [30]. Man skal dog huske, at p-pille-brugere generelt er unge og derfor meget sjældent får MC, hvorfor en risikoøgning på 24% i disse unge aldersgrupper er uden kvantitativ betydning for den samlede livstidsrisiko for sygdommen. Endvidere forsvinder den øgede risiko omkring fem år efter, at brugen er ophørt.

Ovariel stimulationsbehandling

De øgede behandlingsmuligheder ved ufrivillig barnløshed, det sene tidspunkt for ønske om første barn, og den reducerede tærskel for opsøgning af behandling, hvis graviditet ikke indtræder, har tilsammen betydet et stigende antal ovariealt hormonstimulerede kvinder. Hormonstimulation i forbindelse med fertilitetsbehandling synes dog ikke i sig selv at øge risikoen for MC [31].

Hormonterapi

I en stor metaanalyse baseret på over 50.000 MC-tilfælde fandt man, at kvinder, der havde været i HT i fem år eller mere, havde en 30%'s øget risiko for at få MC [32, 33]. I de senere år har man flere store undersøgelser påvist, at særlig kombinationsbehandling med gestagen og østrogen synes at øge risikoen for MC, mens risikoen ved en ren østrogenbehandling er mindre [32, 33]. For at illustrere størrelsen af risikoen ved HT, kan man tage udgangspunkt i 100 kvinder på 50 år. Blandt disse får statistisk set to MC over den efterfølgende tiårige periode uden HT. Blandt 100 lignende kvinder, der tager østrogen i ti år eller kombinationsbehandling i fem år, vil man forvente togethalvt tilfælde af MC i den efterfølgende tiårsperiode, altså et halvt tilfælde mere. En kortvarig

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ren østrogenbehandling omkring menopausen vil derfor kun medføre en beskedent risikoøgning for MC, mens en langvarig kombinationsbehandling øger livstidsrisikoen med flere procentpoint.

Da hormoner i dag typisk tages i få år, er disses samlede indflydelse på livstidsrisikoen for MC beskedent, og kun omkring 3% af alle tilfælde af MC ville undgås, hvis alle kvinder ophørte med HT fra i dag.

HT udløser primært en øget forekomst af hormonfølsomme cancere [34, 35], der generelt har en bedre prognose end de ikkehormonfølsomme. Samlet set er hormonbrugere nok under tættere observation, således at diagnosen ofte stilles tidligt. Derfor har undersøgelserne om HT og MC først og fremmest vist en øget incidens og i mindre udstrækning en øget mortalitet af MC.

Andre risikofaktorer

Motion

Der er en stærk korrelation mellem BMI og fysisk aktivitet. Der synes dog at være belæg for, at fysisk aktivitet i sig selv kan nedsætte risikoen for udvikling af MC [36]. Vi ved, at kvinder er mindre fysisk aktive i dag end tidligere, selv om aldersstratificerede historiske data mangler.

Kost

Undersøgelser af kvinder, der flytter til USA fra lavincidensområder, har vist, at efterkommerne to til tre generationer senere nærmer sig brystkræftincidensen for amerikanske kvinder. Man har primært tilskrevet dette ændrede kostvaner. Undersøgelser vedr. kostens indhold af fedt, animalsk protein, grønsager, fiberindhold samt naturligt forekommende østrogenlignende stoffer i planter, såkaldte phyto-østrogener, er dog inkonklusive, når der korrigeres for fedme og alkoholforbrug [37].

Udviklingen i forekomsten af MC over tid

Den alderskorrigerede incidensrate af MC var i 1960 44 tilfælde pr. 100.000 kvindeår. I perioden 1970-1999 er incidensraten steget fra 55 tilfælde pr. 100.000 kvindeår til 86 tilfælde pr. 100.000 kvindeår (**Figur 1**). Der er således tale om knap en fordobling over de seneste fire årtier.

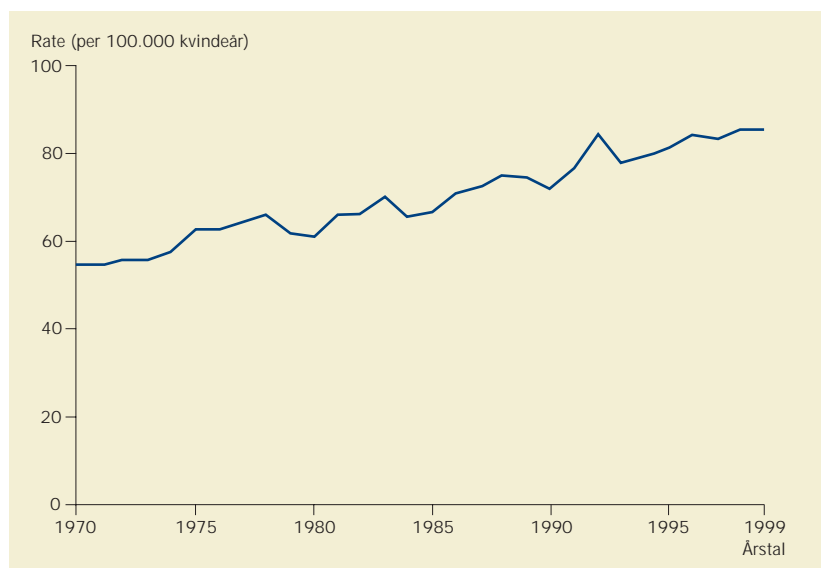
Incidensstigningen er ikke ligeligt fordelt mellem forskellige aldersgrupper. Som det fremgår af **Figur 2**, er stigningen i perioden 1970-1999 koncentreret i aldersgruppen 45-75 år. Incidensraten er næsten konstant blandt kvinder under 45 år.

Generelt antages det, at det genetiske bidrag til cancer er større, jo tidligere sygdommen debuterer. Overvægt, den tidligere menarche, ændringerne i tidspunktet for første fødsel og antallet af fødsler samt HT vil netop at øge incidensen af østrogenreceptorpositiv MC i den aldersgruppe, hvor incidensstigningen er observeret [10, 34, 35, 38, 39].

Siden 1970 er brugen af mammografi både i og uden for områder med systematisk screening steget støt. Screening fremrykker diagnosen og kan derfor have bidraget til den observerede incidensøgning for de 45-75-årige sammenholdt med et tilsyneladende fald hos kvinder over 75 år.

Ser man samlet på de risikofaktorer, der er listet op i Tabel 1, er det åbenbart, at danske kvinder som følge af livsstilsændringer gennem senere årtier har bevæget og fortsat bevæger sig i retning af en øget risiko for udvikling af MC. Derudover er der holdepunkter for, at også fødselsvægt, legemshøjde og fysisk aktivitet kan påvirke risikoen for MC, og at disse parametre også udvikler sig ugunstigt.

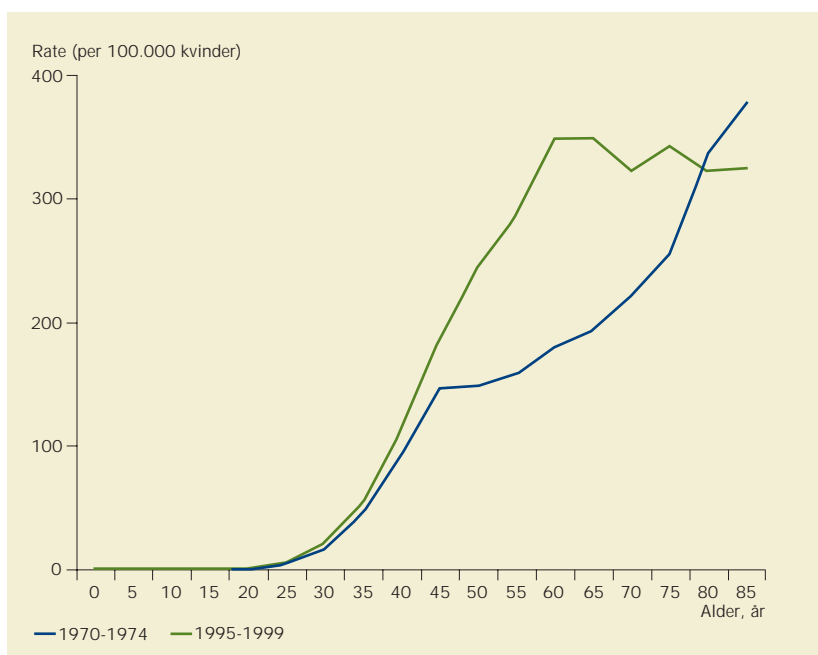
Der er flere årsager til, at det ikke er muligt at beregne præcist, hvor stor en del af incidenstigningen der kan tilskrives hver af disse risikofaktorer. Dels er der forskellig tidsforsinkelse for, hvornår i livet de enkelte faktorer optræder, og hvornår de udmøntes i en påvirkning af risikoen for at få MC. Videre er flere af de nævnte risikofaktorer forbundet til hin-



Figur 1. Aldersstandardiseret incidens af primær mammacancer i Danmark, 1970-1999. Kilde: NORDCAN.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 2. Incidensraten af mammacancer i Danmark, 1970-1974 & 1995-1999 i forskellige aldersgrupper. Kilde: NORDCAN.



anden. Som det fremgår af gennemgangen, kan en væsentlig del af den stigning, der har fundet sted imidlertid forklares ved det sene tidspunkt for første barns fødsel, ved det reducerede antal børn, ved den faldende alder ved menarche og ved den øgede forekomst af overvægt i befolkningen.

Det er også interessant, at *Henderson & Bernstein* har regnet, at ca. 85% af de geografiske forskelle, der ses i incidensen af MC globalt, kan forklares ud fra de her nævnte vel-dokumenterede risikofaktorer [40].

Konklusion

MC er en multifaktorielt betinget sygdom, hvor både genetiske, føtale og postnatale ekspositioner spiller ind. Reproduktive parametre synes af størst betydning for sygdommens udbredelse, og en stor del af den stigning, der har fundet sted gennem senere årtier kan forklares ved ændringer i kvindernes livsstil specielt reproduktive forhold. Der bør fortsat forskes i en yderligere afklaring af årsagerne til MC, men med den viden vi har i dag, er det muligt at påpege meget væsentlige faktorer, der har bevirket en øget risiko for udvikling af MC blandt danske kvinder.

Forebyggelse af brystkræft ville skulle fokusere på alder for første barns fødsel, på forebyggelse af overvægt, på motion og en begrænsning i kvinders forbrug af alkohol, mens det forebyggende potentiale i reduktion i eksogent tilførte hormoner, i kostændringer og rygeophør er beskedent.

Korrespondance: *Niels Kroman*, Brystkirurgisk Afdeling F, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev.
E-mail: kroman@dadlnet.dk

Antaget: 21. marts 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet.

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås hos forfatterne.

Litteratur

1. Ewertz M, Duffy SW. Incidence of female breast cancer in relation to prevalence of risk factors in Denmark. *Int J Cancer* 1994;56:783-7.
2. Oksbjerg S, Mellemkjær L, Johansen C. Incidens og mortalitet af brystkræft hos kvinder i Danmark 1943-1992. *Ugeskr Læger* 1997;159:7134-40.
3. Cuzick J. Epidemiology of breast cancer--selected highlights. *Breast* 2003;12:405-11.
4. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer - analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78-85.
5. Pharoah PD, Antoniou A, Bobrow M et al. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet* 2002;31:33-6.
6. Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J et al. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med* 2004;351:1619-26.
7. Russo J, Tay LK, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1982;2:5-73.
8. Chepko G, Smith GH. Three division-competent, structurally-distinct cell populations contribute to murine mammary epithelial renewal. *Tissue Cell* 1997;29:239-53.
9. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE et al. "Hormonal" risk factors, "breast tissue age" and the age-incidence of breast cancer. *Nature* 1983;303:767-70.
10. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004;111:762-71.
11. Coutelle C, Hohn B, Benesova M et al. Risk factors in alcohol associated breast cancer: alcohol dehydrogenase polymorphism and estrogens. *Int J Oncol* 2004;25:1127-32.
12. Johansen C, Olsen JH. Psykologisk stress, forekomst af kræftsygdom og årsagsspecifik dødelighed. *Ugeskr Læger* 1998;160:2699-703.
13. Hjerl K, Andersen EW, Keiding N et al. Breast cancer risk among women with psychiatric admission with affective or neurotic disorders: a nationwide cohort study in Denmark. *Br J Cancer* 1999;81:907-11.
14. Guth AA. Breast cancer and human immunodeficiency virus infection: issues for the 21st century. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12:227-32.
15. Stewart T, Tsai S-CJ, Grayson H et al. Incidence of de-novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation. *Lancet* 1995;346:796-8.
16. Helm P. Menarche i Danmark fra 1830'erne til 1983. *Ugeskr Læger* 1984;146:3902-4.
17. Olesen AW, Jeune B, Boldsen JL. Et fortsat fald i menarchealderen i Danmark. *Ugeskr Læger* 2001;163:5828-31.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

18. Flint M. Is there a secular trend in age of menopause? *Maturitas* 1978;1: 133-9.
19. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:36-47.
20. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D et al. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994;331:5-9.
21. Wohlfahrt J, Olsen JH, Melby M. Breast cancer risk after childbirth in young women with family history (Denmark). *Cancer Causes Control* 2002;13:169-74.
22. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360:187-95.
23. Melbye M, Wohlfahrt J, Olsen JH et al. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:81-5.
24. Beral V, Bull D, Doll R et al. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83.000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004;363:1007-16.
25. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:606-16.
26. Micheli A, Muti P, Secreto G et al. Endogenous sex hormones and subsequent breast cancer in premenopausal women. *Int J Cancer* 2004;112: 312-8.
27. Sturgeon SR, Potischman N, Malone KE et al. Serum levels of sex hormones and breast cancer risk in premenopausal women: a case-control study (USA). *Cancer Causes Control* 2004;15:45-53.
28. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
29. Hamajima N, Hirose K, Tajima K et al. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87:1234-45.
30. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347:1713-27.
31. Venn A, Watson L, Bruinsma F et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999;354:1586-90.
32. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
33. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
34. Colditz GA, Rosner BA, Chen WY et al. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:218-28.
35. Tjønneland A, Christensen J, Thomsen BL et al. Hormone replacement therapy in relation to breast carcinoma incidence rate ratios: a prospective Danish cohort study. *Cancer* 2004;100:2328-37.
36. International Agency for Research on Cancer. Weight Control and Physical Activity. IARC Handbooks on Cancer Prevention 6. Lyon: IARC Press, 2002.
37. Key TJ, Allen NE, Spencer EA et al. Nutrition and breast cancer. *Breast* 2003;12:412-6.
38. Wohlfahrt J, Mouridsen H, Andersen PK et al. Reproductive risk factors for breast cancer by receptor status, histology, laterality and location. *Int J Cancer* 1999;81:49-55.
39. Huang WY, Newman B, Millikan RC et al. Hormone-related factors and risk of breast cancer in relation to estrogen receptor and progesterone receptor status. *Am J Epidemiol* 2000;151703-14.
40. Henderson BE, Bernstein L. The international variation in breast cancer rates: an epidemiological assessment. *Breast Cancer Res Treat* 1991;18(suppl 1):S11-S17.

Krav om registrering af kliniske forsøg**Kliniske forsøg, der er påbegyndt før 1. juli 2005**

Medlemmerne af The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) har tidligere meddelt, at de kun vil publicere kliniske forsøg påbegyndt før 1. juli 2005, såfremt de er registreret i en offentlig tilgængelig database inden 13. september 2005 (se Ugeskriftet 2005; 167:2739-41). Trods de bedste intentioner er vi klar over, at der kan være forskere og sponsorer, som ikke har nået at registrere igangværende forsøg inden deadline. Der kan være flere legitime årsager hertil, bl.a. manglende opmærksomhed på reglerne om registrering af forsøg. Under visse omstændigheder kan en tidsskriftredaktør derfor acceptere senere registrering, men det vil bero på en individuel vurdering. Det anbefales at kontakte redaktøren af det tidsskrift, hvortil arbejdet ønskes indsendt.

Kliniske forsøg, der begynder efter 1. juli 2005

Forsøg, der påbegyndes efter 1. juli 2005, skal uden undtagelse registreres før den første patient inkluderes.

Hvilke registre opfylder ICMJE-gruppens kriterier?

Der er i dag to registre, der er åbne for alle og opfylder de minimumskrav, som er formuleret af ICMJE: det amerikanske Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov) og det engelske International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) (www.isrctn.com). Clinicaltrials er gratis, mens ISRCTN kræver et administrationsgebyr på 150€. Det forventes, at der vil komme flere registre som opfylder minimumskriterierne. Den europæiske database EudraCT under EMEA opfylder i øjeblikket ikke kravene, idet den kun er tilgængelig for kompetente myndigheder.

Ofte stillede spørgsmål (FAQ)

Der kan findes svar på en række ofte stillede spørgsmål på www.icmje.org/faq.pdf

Torben V. Schroeder, redaktør, Videnskab og praksis
E-mail: tvs@dadlnet.dk