

**5. års oppgave Stadium IV  
Medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø**

**PREMENOPAUSAL BRYSTKREFT  
-relativ og tilskrivbar risiko.  
Kvinner og kreft studien.**

**Camilla Bjerkedok, MK02  
Juli 2007**

**Veiledere: Eiliv Lund og Merethe Kumle,  
Institutt for samfunnsmedisin, UiTø**

## **Innholdsfortegnelse**

<b>Resymé</b>	s. 2
<b>Introduksjon</b>	s. 2
<b>Materiale og metode</b>	s. 4
<i>Kvinner og kreft</i>	s. 4
<i>Livsstil- og helseopplysninger</i>	s. 5
<i>Statistiske analyser</i>	s. 6
<i>Tilskrivbar risiko</i>	s. 7
<i>Endret livsstil - endrede risikofaktorer</i>	s. 7
<b>Resultater</b>	s. 10
<b>Diskusjon</b>	s. 12
<i>Kroppsmasseindeks</i>	s. 13
<i>Fysisk aktivitet</i>	s. 13
<i>Alder ved menarke</i>	s. 14
<i>Alder ved første fødsel og paritet</i>	s. 14
<i>P-pillebruk</i>	s. 15
<i>Brystkreft hos mor</i>	s. 15
<i>Alkohol</i>	s. 16
<i>Interaksjonen mellom fedme og fysisk aktivitet, relatert til brystkreft</i>	s. 16
<i>Tilskrivbar risiko</i>	s. 17
<i>Sterke og svake sider ved analysen</i>	s. 18
<b>Konklusjon</b>	s. 18
<b>Figur 1, 2a - c</b>	s. 19-22
<b>Tabell 1 - 5</b>	s. 23-27
<b>Referanser</b>	s. 28-34

## Resymé

*Formål:* Formålet med denne analysen var å studere hvilke risikofaktorer som har bidratt til økt forekomst av brystkreft blant premenopausale kvinner i Norge, og i hvilken grad risikofaktorene kan forklare insidensøkningen. Studiens relative risikoer er brukt sammen med prevalensendringer i risikofaktorene de siste tiårene, for å beregne ”nye” tilskrivbare risikoer, og dermed predikere de neste årenes brystkreftinsidens og hvilke risikofaktorer som kan tilskrives forekomsten.

*Fremgangsmåte:* Datamaterialet er fra Kvinner og kreft-studien, en landsomfattende prospektiv populasjonsstudie. V.h.a. spørreskjemaer er opplysninger om livsstil og helse innhentet. Analysen omfatter de premenopausale kvinnene i studien: 67 359 kvinner i alderen 30 til 53 år. De første spørreskjemaene ble sendt ut i 1991. Oppfølgingen endte senest 31.12.2004. Relative og tilskrivbare risikoer er beregnet.

*Funn:* De overvektige kvinnene har en signifikant relativ risikoreduksjon for brystkreft, sammenlignet med normalvektige. Å være svært fysisk aktiv sammenlignet med å være middels aktiv gir en ikke-signifikant reduksjon i relativ risiko. Lite eller middels aktive som er overvektige er signifikant beskyttet mot brystkreft, i forhold til de med samme aktivitetsnivå som er normalvektige. Relativ risiko for brystkreft hos de som får sitt første barn før fylte 21 år og samtidig får to eller flere barn, eller føder sitt første barn mellom 21 og 25 år og får tre eller flere barn, er lavere enn hos nullipara. Trenden for økende barnetall er at brystkrefttrisikoen synker. Alkoholforbruk over 10 g/dag, medfører signifikant risikoøkning for brystkreft i forhold til ikke-drikkere. Risikofaktorene som har endret seg mest de siste tiårene er kroppsmasseindeks, alder ved første fødsel og alkoholkonsum.

*Konklusjon:* Denne analysen indikerer at insidens av premenopausal brystkreft de neste ti-femten årene vil øke i samme størrelsesorden som de siste tiårenes økning. Insidensøkningen forventes å kunne tilskrives at dagens kvinner føder barn i en høyere alder og drikker mer alkohol, enn kvinnene for ti-femten år siden.

## Introduksjon

Brystkreft er den hyppigste kreftformen blant kvinner i Norge (1) og den nest viktigste årsaken til død av kreft (etter kreft i luftveiene) (2). Den aldersjusterte insidensen for

brystkreft hos norske kvinner har steget fra 37,2 til 75,6 pr 100 000 over en femtiårsperiode (3). Mye av de siste ti årenes økning kan forklares med oppstart av mammografiscreening av kvinner i alderen femti til sytti år. Men forekomsten av brystkreft har også økt blant de premenopausale kvinnene i befolkningen (figur 1) (Kreftregisteret – upublisert data). I aldersgruppen 40 – 49 år har insidensen steget fra 120,9 per 100 000 i perioden 1990-94 til 132,1 per 100 000 i perioden 2000-04, som tilsvarer omtrent ca 10 % økning på 10-15 år. Denne insidensstigningen kan ikke forklares med mammografiscreening. Forekomsten hos kvinner under 40 år har vært rimelig stabil.

Risikofaktorene for brystkreft er mange, og en del av de er kjent. For eksempel vet man at arv bidrar med fem til ti prosent av tilfellene (1). Det ser også ut til å være enighet om at alder ved menarke, alder ved menopause og alder ved førstegangsfødsel, barnetall, hormonbruk (p-piller og østrogen), alkoholkonsum, grad av fedme og fysisk aktivitet spiller en rolle for forekomsten (4). Etiologien er ikke fullstendig klarlagt, og det er usikkert hvor mye hver av de kjente faktorene bidrar i insidensutviklingen.

Brystkreft er den vanligst forekommende kvinnelige krefttypen også i utviklingsland. Aldersjusterte insidensrater i utviklingsland er allikevel bare en tredel av insidensen i vestlige land. Høyest insidensrater finner man i nord og vest Europa, nord Amerika, Australia, New Zealand og i Uruguay og Argentina i sør Amerika. Høyere brystkreftrater i disse delene av verden er en konsekvens av livsstil og høyere prevalens av de kjente risikofaktorene, nevnt ovenfor (5). I denne analysen har vi forsøkt å se på hvor stor betydning hver av de nevnte risikofaktorene har hatt for insidensstigningen av premenopausal brystkreft, med spesielt fokus på fysisk aktivitet og fedme.

I dagens samfunn er det mye fokus på at vi veier for mye og trimmer for lite. Et individs vekt speiler som oftest aktivitetsnivå, og følgelig er det et samspill mellom vekt og fysisk aktivitet som påvirker risikoen for brystkreft. Hvordan påvirkes brystkreftrisikoen hvis kvinnen er tykk, men har et svært høyt aktivitetsnivå, i motsetning til en tynn kvinne med et lavt aktivitetsnivå? Ulike studier har tidligere vist at overvektige premenopausale kvinner er beskyttet mot brystkreft, mens postmenopausale kvinner som er overvektige har en økt risiko (6). Her har vi konsentrert oss om de premenopausale kvinnene i studien Kvinner og kreft.

Formålet med denne analysen har vært å studere hvilke risikofaktorer som har bidratt til økt forekomst av brystkreft blant premenopausale kvinner i Norge, og i hvilken grad risikofaktorene kan forklare insidensøkningen blant kvinnene i denne gruppen, med særlig fokus på faktorene kroppsmasseindeks og fysisk aktivitet. Analysene er basert på en representativ befolkningsstudie i Norge – ”Kvinner og kreft” (7), og ut i fra tallene i denne studien er det beregnet relative risikoer for brystkreft og tilskrivbar risiko i befolkningen, for de ulike risikofaktorene. Jeg har også forsøkt å finne ut om det er skjedd endringer i disse risikofaktorene de siste tiårene. Prevalensendringene jeg fant i litteraturen er brukt sammen med studiens relative risikoer til å beregne tilskrivbare risikoer. Disse ”nye” tilskrivbare risikoene kan si noe om brystkreftforekomsten de neste ti-femten årene, og hva denne forekomsten mest sannsynlig vil skyldes.

## **Materiale og metode**

### *Kvinner og kreft*

Datamaterialet er hentet fra Kvinner og kreft-studien, en landsomfattende prospektiv populasjonsstudie, nærmere beskrevet i en artikkel i *Cancer Causes and Control* (8). Studien ble startet opp ved Institutt for samfunnsmedisin ved Universitetet i Tromsø i 1991. I perioden 1991 – 97 fikk 179 388 norske kvinner i alderen 30 – 70 år tilbud om å delta i undersøkelsen. Trekningen av kvinnene ble gjort tilfeldig blant alle kvinner i Norge i de ulike aldersgruppene, fra det sentrale personregisteret. Studien er godkjent av Etisk komité og Datatilsynet, og sistnevnte gav også tillatelse til kobling av data mot Kreftregisteret og Dødsårsakregisteret.

Totalt 102 443 kvinner returnerte spørreskjemaet. De innsamlede dataene er relatert til kvinnenens livsstil og helse. I etterkant har 7 kvinner bedt om å bli slettet fra oppfølgingen. I tillegg ble én kvinne med ukjent kreftopplysning, 10 kvinner som emigrerte og 12 kvinner som døde før oppfølgingen startet, ekskludert. Før oppfølgingsstart var 3 128 kvinner registrert med en kreftdiagnose, og ble derfor fjernet fra materialet. Oppfølgingen startet tre måneder etter at spørreskjemaene ble sendt ut, og endte senest 31.12.2004. Ved emigrasjon, død eller primærdiagnose kreft av alle typer endte oppfølgingen ved den aktuelle datoen.

I denne analysen har vi hovedsakelig konsentrert oss om de premenopausale kvinnene i studien. For å inkludere kun de premenopausale, ble kvinnene sensurert ved den dato de fylte 53 år, eller hvis de oppgav å være postmenopausale ved undersøkelsens start. Den premenopausale kohorten består av 67 359 kvinner, og utgjør 68 % av alle kvinnene som ble inkludert i Kvinner og kreft-studien. Antall nye brystkrefttilfeller i den totale studiepopulasjonen var 1 984, mens blant de premenopausale fikk 960 brystkreft. De premenopausale kvinnene bidro dermed med 48 % av den totale brystkreftforekomsten. Responsraten var opp i mot 60 % i fem års aldersgrupper mellom 30 og 54 år.

### *Livsstil- og helseopplysninger*

I spørreskjemaet ble kvinnene bedt om å angi høyde og vekt ved 18 år og ved tidspunktet for utfyllingen av spørreskjemaet. Ut i fra høyde og vekt ved oppfølgingsstart er kroppsmasseindeks (BMI) beregnet ( $\text{kg/m}^2$ ), som mål på kroppsstørrelse. WHO's inndeling av BMI for klassifisering av undervekt/overvekt er benyttet (6). BMI < 18,5 undervektig, BMI 18,5 - 24,9 normalvektig, BMI 25 - 29,9 overvektig og BMI  $\geq$  30 fedme. Svarene kvinnene oppgav i spørreskjemaet for høyde og vekt er validert mot målinger foretatt hos lege. Det var godt samsvar mellom oppgitt verdi i skjemaet og målinger hos lege (upublisert data).

Nivå av fysisk aktivitet skulle angis på en skala fra 1 til 10. Verdien 1 svarer til svært lite aktivitet og verdien 10 til svært mye aktivitet. ”Med fysisk aktivitet menes arbeid i hjemmet, i yrkeslivet, trening og annen fysisk aktivitet som turgåing og lignende.” I analysene er fysisk aktivitet inndelt i tre grupper, der lite aktiv tilsvare verdiene 1, 2 og 3, middels aktiv 4, 5, 6 og 7 og svært aktiv verdiene 8, 9 og 10. Variabelen fysisk aktivitet er også dikotomt (tabell 3 og 4): Gruppene lite aktiv og middels aktiv er slått sammen til en gruppe (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) og svært aktiv utgjør en gruppe (8, 9, 10). Det pågår per i dag en validering av innsamlede data for fysisk aktivitet. En underkohort i Kvinner og kreft-studien ble i 1996 spurt om tilleggsopplysninger vedrørende kosthold. Figur 2a, b og c viser forholdet mellom energiinntak, fysisk aktivitet og BMI. Sammenhengen mellom disse tre variablene er som forventet; ved økende aktivitetsnivå øker energiinntaket, mens energiinntaket faller ved økende BMI, og BMI faller ved økende aktivitetsnivå. Dette viser at målet på fysisk aktivitet som er brukt i undersøkelsen, er valid og står i sammenheng med det underliggende begrep, - altså begrepsvaliditeten (eng.: the construct validity (9)) er god.

Kvinnene ble spurt om hvor mange barn de har født og barnets fødselsår. Ut i fra mors fødselsår og barnets fødselsår er mors alder ved fødsel regnet ut. Svarene er validert mot mor-barn registreringer hos Statistisk Sentralbyrå. Validiteten av svarene er god (upubliserte data). Kvinnene skulle angi om de noen gang hadde brukt p-piller eller minipiller og om de brukte p-piller ved tidspunktet for utfylling av skjemaet. Svaralternativene var ja eller nei for begge spørsmålene. Variabelen "bruker p-piller nå" er tatt ut i denne analysen på grunn av lang oppfølgingstid.

Det ble også spurt om nære slektninger hadde hatt brystkreft, og svarene skulle angis som nei, ja eller vet ikke, og eventuelt alder ved sykdommens start for slektingene datter, mor, mormor, farmor og søster. I denne analysen er kun brystkreft hos mor inkludert.

Alkoholinntak ble undersøkt ved disse spørsmålene: Er du total-avholdskvinne?

Svaralternativene ja eller nei. Hvis nei, hvor mye og ofte drakk du siste året av øl (0,5 l), vin (glass) og brennevin (drinker)? Kvinnene kunne velge kun ett av svaralternativene per alkoholtype: aldri/sjelden, 1 per måned, 2-3 per måned, 1 per uke, 2-4 per uke, 5-6 per uke eller 1+ per dag. Dette er så regnet om til gram alkohol per dag. 12-15 gram ren alkohol betegnes som en standard alkoholenhet, som tilsvarer en halvflaske pils (33 cl), et glass bordvin (12,5 cl) eller et lite glass hetvin (4 cl) (10).

Hjartåker, et al. (11) har validert alkoholinntaket oppgitt i spørreskjemaene. Hun sammenlignet diettmål fra spørreskjemaene (FFQ; food frequency questionnaire) med mål fra repeterte 24-timers diett "logg" (24-HDR; 24-hour dietary recalls), for kvinner som har deltatt i Kvinner og kreft. Analysen viste at inntaket av alkohol var underestimert i FFQ sammenlignet med i 24-DHR, altså kvinnene har oppgitt at deres alkoholinntak er lavere enn det egentlig er.

### *Statistiske analyser*

De statistiske analysene er gjort ved hjelp av dataprogrammet SAS. For å kalkulere relative hazardratere ble Cox` regresjonsmodell benyttet. De relative hazardratene ble brukt som estimat for relativ risiko (RR), oppgitt med 95 % konfidensintervall. Referansegrupper er oppgitt i tabellene. Relativ risiko er kun justert for alder.

Det ble også laget en multivariat modell, som er gjensidig justert for alle variablene i tabellen. Følgende variabler var med i den multivariate modellen: Alder ved oppstart av undersøkelsen (31 – 34, 35 – 39, 40 – 44, 45 – 49 år), kroppsmasseindeks (BMI; kg/m<sup>2</sup>), aktivitetsnivå (lite, middels og svært aktiv), alder ved menarke ( $\leq 12$ , 13 – 14, 15 + år), kombinert variabel for alder ved første fødsel og totalt antall barn (nullipara,  $\leq 20$  og 1, 2, 3 + barn, 21 – 24 og 1, 2, 3 + barn, 25 + år og 1, 2, 3 + barn), p-pillebruk (aldri brukt, noen gang brukt), brystkreft hos mor (ja/nei) og alkoholkonsum (drikker ikke, - 4, -9, 10 + g/dag).

### *Tilskrivbar risiko*

Dataene som denne analysen er bygget på, er hentet fra en studie som ble designet slik at man skulle kunne beregne tilskrivbar risiko i befolkningen, i tillegg til relativ risiko. I en analyse gjort av Lund, et al. ble ekstern validitet av Kvinner og kreft-studien undersøkt, og det ble ikke funnet vesentlige seleksjons bias (8). Konklusjonen på den nevnte analysen var at Kvinner og kreft-studien er basert på en representativ kohort, og kalkulering av tilskrivbar risiko for befolkningen vil være valid. Tilskrivbar risiko i befolkningen er definert som andelen av brystkreftforekomsten som kan tilskrives en spesifikk risikofaktor (12). Her er tilskrivbar risiko beregnet ut i fra relativ risiko og prevalens av eksponering for den spesifikke risikofaktoren.

### *Endret livsstil – endrede risikofaktorer*

De siste tiårene har vanlige folks livsstil endret seg mye. Antakelser om at risikofaktorene for brystkreft også har endret seg, siden den gang kvinnene i Kvinner og kreft-studien fylte ut spørreskjemaene, har ført til en gjennomgang av risikofaktorene, for å finne ut hva kvinner i dag muligens ville oppgitt i spørreskjemaene. Beste estimat for dagens prevalens av risikofaktorene, funnet i litteratur, er kombinert med studiens relative risikoer, for å beregne ”nye” tilskrivbare risikoer for den kvinnelige norske befolkningen. Det er med andre ord forsøkt å predikere insidens av brystkreft for de neste ti-femten årene. Nedenfor følger en beskrivelse av prevalensendringene i risikofaktorene.

Kroppsmasseindeks: Folkehelseinstituttet gjennomførte i perioden 2000-2003 en helseundersøkelse i fem av Norges fylker (13). De fant at 40 og 45-årige kvinner veier i gjennomsnitt 5,8 kg mer enn for 15 år siden. Stadig flere passerer grensen for det som defineres som overvekt og fedme av WHO, og i enkelte fylker er nå en av fem fete. I forhold til en BMI på 25 innebærer dette 12-15 kg vektøkning. Blant kvinnene i undersøkelsen var det



slik at gjennomsnittsverdiene for kroppsmasseindeks i aldersgruppene 30 og 40-45 var over 25 kg/m<sup>2</sup> for alle, unntatt 30 årige kvinner i Oslo. I tabell 5 har jeg derfor satt at 50 % av kvinnene har en kroppsmasseindeks på 25 eller mer.

Fysisk aktivitet: Aktivitetsnivået blant norske unge kvinner er lite kjent. Enkelte studier er gjort, men det er ikke så lett å sammenligne studiene, pga. ulike metoder for registrering av aktivitet. En studie som hadde til hensikt å kartlegge fysisk aktivitet blant norske jenter og unge kvinner (14), fant at nærmere fire av ti kvinner i alderen 20-39 år ikke oppfyller de norske anbefalingene om 30 minutters aktivitet hver dag. Andelen av kvinnene i samme aldersgruppe som deltok i studien og samtidig oppgav at de hadde drevet med meget anstrengende aktivitet av minst 10 minutters varighet siste uken, var 31 % (gjennomsnitt av gruppene 20-29 år og 30-39 år). Ut i fra litteraturen er det ikke grunn til å anta at dagens kvinner er mindre fysisk aktive enn kvinnene i studien Kvinner og kreft. Det er derfor ikke beregnet nye tilskrivbare risikoer for denne risikofaktoren.

Alder ved menarke: I dag får unge kvinner første menstruasjon tidligere i livet enn noen tiår tilbake (15). På 1950-tallet var alderen for første menstruasjon i gjennomsnitt 13 år, mens den i dag er cirka 12 år. Alder ved første menstruasjon reflekterer ernæringsstatus, og har i vesten endret seg siste 200 år, pga. bedre levevilkår (6). På nettsidene til Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (16) finnes en rapport "Helseprofil for barn og ungdom i Akershus – ungdomsrapporten" som har undersøkt ulike sider ved puberteten og seksuell erfaring blant ungdom. Blant spørsmålene som ble stilt jentene i videregående skole, var alder ved første menstruasjon. Svarfordelingen var slik: Under 13 år: 41 %, 13-14 år: 50 % og over fjorten år 9 %. Dette er riktignok en undersøkelse gjort i Akershus, og disse ungdommene er kanskje ikke representative for befolkningen, men jeg har i min beregning av nye tilskrivbare risikoer allikevel brukt denne prosentfordelingen.

Alder ved første fødsel: Statistisk sentralbyrå har statistikk over alder ved første fødsel fra 1946 til 2006 (17). Gjennomsnittsalder for kvinnene som fødte sitt første barn i et ekteskap siste halvdel av førtitallet var 26,9. Dette tallet sank gradvis og var på sitt laveste med 23,4 første halvdel av 70-tallet. Fra midten av syttitallet har kvinnenens alder ved første fødsel steget og steget, og den gjennomsnittelige verdien for alle fødsler i ekteskap var i 2006 29,3, mens den utenfor ekteskap var 28,1. Tenåringsfødsler utgjorde 20 prosent av alle førstefødsler omkring 1970, i dag er denne andelen under 5 prosent. Siden begynnelsen av 1970-tallet har

gjennomsnittlig fødealder for alle fødsler økt med ca. fire år, til 30,2. Årsaken til denne aldersøkningen for fødslene henger sammen med økende utdanning og yrkesaktivitet (18). I tabell 5 med beregnede tilskrivbare risikofaktorer har jeg forsøkt å se hva som skjer, når gjennomsnittlig 50 % av kvinnene føder sitt første barn etter fylte 30 år, 5 % føder før 20 år og resterende mellom 20 og 30 år.

Antall barn: Etter andre verdenskrig ble det født mange babyer her til lands (19). Denne ”babyboomen” varte til midten av 1960-tallet og ble avløst av en nedgang som nådde bunnen omkring 1985. Deretter har fruktbarheten igjen økt, men har de siste årene ligget på om lag 1,8 barn per kvinne. I 2006 ble det født 58 500 barn i Norge, og det gir et samlet fruktbarhetstall på 1,9 (20). En må tilbake til 1991 for å finne høyere fruktbarhet. Andelen barnløse kvinner var lenge synkende – fra vel 20 prosent for kvinner født i 1910 til ca. 14 prosent for 1920-kohorten (19). For kvinner født i 1940 var andelen nede i under 10 prosent, men har senere økt igjen til nesten 13 prosent for kvinner født i 1960. Et sentralt spørsmål er i hvilken grad kvinnene som utsetter første fødsel klarer å ta igjen kvinnene som føder tidligere med hensyn til barnetallet. 1960-kohorten var gjennomsnittlig nærmere ett år eldre enn 1955-kohorten da de fikk første barn, allikevel hadde de tatt igjen de utsatte barnefødsleene ved 40-årsalderen. Kvinner født utover på 1960-tallet og senere har imidlertid utsatt første fødsel med mer enn ett år (21). I tabell 5 har jeg antatt at 13 % av kvinnene er barnløse, mens 20 % får ett barn, 40 % to barn og 27 % av kvinnene føder tre barn.

P-piller: Den første p-pillen ble lansert i 1961, men først på syttitallet ble p-pillen et prevensjonsmiddel for de mange (22). Statistikk fra 1984 til 2000 viser at salget av p-piller pr 1000 kvinner i alderen 15-44 år har økt fra 163 til 225 (23). Ut fra salgstall i 2005 er det estimert at vel 20 % av kvinnene i fertil alder bruker denne typen prevensjonsmiddel, dvs. rundt 230 000 norske kvinner (24). Det er her antatt at 30 % av kvinnene i dag aldri vil bruke p-piller, mens 70 % noen gang vil bruke p-piller.

Brystkreft hos mor: Forekomst av brystkreft hos mor antas å ikke være endret. Brystkreft hos mor er derfor utelatt i tabellene 4 og 5.

Alkoholforbruk: I etterkrigstida frem til begynnelsen av 1980-tallet var det en sterk økning i omsetningen av alkohol i Norge (25). Deretter holdt omsetningen seg nokså stabil i flere år. Brennevinsomsetningen har sunket siden 1980, mens omsetningen av vin har økt. Nye tall fra

2006 viser at omsetningen av alle typer alkohol har økt sammenlignet med året før. Vin var den alkoholgruppen som hadde høyest prosentvis økning i 2006, med hele 3,7 %, som tilsvarer 2,3 millioner liter. Samlet omsetning av alkohol i 2006 var 24,2 millioner liter ren alkohol. Hver innbygger over 15 år drakk gjennomsnittlig 6,5 liter ren alkohol, som svarer til 1,4 % økning fra 2005 (26). Gjennomsnittlig konsum av alkohol har økt for alle lag av befolkningen; blant kvinner og menn i alle aldersgrupper, for alle utdannings- og inntektsgrupper og i alle deler av landet (27). Menn drikker fortsatt mer enn kvinner, men kvinnene tar innpå. I 1973 drakk menn fire ganger så mye som kvinner, i 2004 drakk de dobbelt så mye (28). Alkoholkonsumet er høyere blant de med høyere utdanning og høyere inntekt (27). For kvinnene ser det ut til at alkoholkonsumet øker lineært med inntektsnivået. Vin utgjør en vesentlig større andel av konsumet for kvinner enn for menn (29). Disse fakta om at kvinner i dag drikker mer enn sine medsøstre på 90-tallet, gjør at prosentfordelingene trygt kan endres i estimeringen av tilskrivbar risiko i tabell 5. Nordlund (30) skriver i sin artikkel om Totalforbruksteorien og dens betydning for alkoholpolitikken at man i dag antar at 10 % av den norske befolkningen over femten år ikke drikker alkohol. Prosentfordelingen i tabell 5 er endret til 10 % avholdende, 45 % drikker inntil 4 gram pr dag, 30 % drikker inntil 9 gram pr dag og 15 % drikker over 10 gram pr dag.

## **Resultater**

Resultatene er basert på oppfølging av 67 359 kvinner i alderen 30 – 49 år, og blant disse var det 960 nye tilfeller av brystkreft.

Tabell 1 viser at kvinnene som fikk brystkreft var noe yngre og veide mindre enn de som ikke fikk brystkreft. Kvinnene i de to gruppene var omtrent like fysisk aktive, men flere av de som fikk brystkreft fikk første menstruasjon tidligere enn de uten brystkreft. Med hensyn til fødsler og barn, fikk kvinnene med brystkreft barna i en høyere alder, og de fikk færre barn totalt sett. En større andel av kvinnene med brystkreft har i løpet av fruktbar alder brukt p-piller, og de har drukket mer alkohol. En nesten dobbelt så stor andel av kvinnene som fikk brystkreft, hadde en mor med brystkreft, sammenlignet med kvinnene som ikke fikk brystkreft.

I tabell 2 er aldersjustert og multivariat relativ risiko gitt for alle risikofaktorer som er med i analysen. Generelt kan en si at den multivariate justeringen har lite betydning sammenlignet med de alderjusterte relative risikoene, fordi risikoene kun endres litt.

De overvektige kvinnene i studien (BMI 25,0 – 29,9) har en signifikant redusert relativ risiko og ser ut til å være beskyttet mot brystkreft, sammenlignet med de normalvektige. Også de fete ser ut til å være beskyttet, men ikke signifikant.

Å være svært fysisk aktiv gir i samme grad en ikke-signifikant reduksjon i relativ risiko for brystkreft i forhold til de som er middels aktive.

Multivariat justert relativ risiko for alder ved menarke viser at de som fikk menstruasjon etter fylte femten år har en grensesignifikant redusert risiko for brystkreft sammenlignet med de som fikk sin menstruasjon som tretten- eller fjortenåring.

Relativ risiko for brystkreft hos de som får sitt første barn før fylte 21 år og samtidig får totalt to eller flere barn, eller føder sitt første barn mellom 21 og 25 år og totalt får tre eller flere barn, er lavere enn for de som ikke får barn. Denne aldersjusterte relative risikoreduksjonen er signifikant, mens de multivariate relative risikoene ikke er signifikante for de samme variablene. Trenden for de som var 21-24 år eller 25 år og eldre da de fikk sitt første barn, er at risikoen for brystkreft synker med økt barnetall. Dette er ikke tilfelle for de som var 20 år eller yngre, der trenden er økt risiko med økt antall barn.

Den relative risikoen for brystkreft er signifikant høyere når mor har hatt brystkreft, enn når mor ikke har hatt brystkreft.

Alkoholkonsum av over 10 gram ren alkohol per dag, fører til en signifikant økt risiko for brystkreft i forhold til de som ikke drikker. Denne risikoøkningen er signifikant både ved justering for alder og multivariatene.

Aldersjustert relativ risiko for brystkreft etter kroppsmasseindeks og fysisk aktivitetsnivå i tabell 3 viser at de som er normalvektige har lite effekt av mer trening for reduksjon av brystkreftrisikoen. Blant de som er lite eller middels aktive er overvektige signifikant beskyttet mot brystkreft i forhold til de normalvektige. Tendensen til at de overvektige er beskyttet i forhold til de normalvektige er til stede også blant de som er svært aktive, men

ikke signifikant. Ved endret inndeling av aktivitetsgruppene, slik at de som er mest aktive i gruppen lite og middels aktive inkluderes i gruppen svært aktive, har jeg i mine analyser funnet at de tykke og svært aktive blir betydelig og signifikant beskyttet mot brystkreft (RR 0,58, 95 % KI (0,39 – 0,86)).

Som nevnt tidligere, er denne analysen basert på en representativ befolkningsstudie, og jeg har derfor kunnet beregne den tilskrivbare risikoen for befolkningen (tabell 4), som sier noe om hvilke faktorer som har betydning for insidensen av brystkreft. Flere av faktorene ser ut til å kunne tilskrives en viss betydning. Arv er en kjent faktor, og i dette materialet kan i overkant av 4 % av brystkreftforekomsten tilskrives det at mor har hatt brystkreft. Høyere alder ved første fødsel og bruk av p-piller står for noe av forekomsten, med henholdsvis 5 og 7 %. Alkohol kan også tilskrives en viss andel, mens derimot fysisk aktivitet, antall barn en kvinne føder og alder ved menarke betyr lite. BMI 25 eller høyere og barnekull på to eller flere er faktorer som virker i beskyttende retning.

På bakgrunn av endringer i risikofaktorene over tid, beskrevet under materiale og metode, har jeg laget tabell 5. Denne tabellen viser bl.a. beregnede tilskrivbare risikoer basert på de endringene i eksposisjon som er antatt for den enkelte risikofaktoren. Ut i fra tall fra litteratur og antakelser om endringene, er det alder ved første fødsel som har endret seg mest og kan sannsynligvis tilskrives en betydelig andel av brystkreftforekomsten de neste ti-femten årene. Økt alkoholkonsum kan også tilskrives en større andel, men ikke i samme grad. Alder ved menarke, antall fødte barn og p-pillebruk har endret seg noe, men ikke så mye at det kan tilskrives særlig betydning eller forklare noe av den økte brystkreftforekomsten. Kroppsmasseindeks i befolkningen har økt relativt mye, dermed også beskyttelsen som denne faktoren gir. Fordi denne risikofaktoren er av beskyttende karakter, medfører heller ikke den økt tilskrivbar risiko.

## **Diskusjon**

Denne analysen indikerer at insidens av premenopausal brystkreft de neste ti-femten årene vil øke i samme størrelsesorden som de siste tiårenes økning. Denne insidensøkningen forventes å kunne tilskrives i relativt stor grad, at dagens kvinner føder barn i en høyere alder og drikker mer alkohol, enn kvinnene for ti-femten år siden.

### *Kroppsmasseindeks*

I følge mine analyser er premenopausale kvinner med kroppsmasseindeks 25,0-29,9 signifikant beskyttet mot brystkreft. Epidemiologiske studier på 1970-tallet viste at overvektige kvinner hadde en økt risiko for brystkreft. Studier gjort senere der man har differensiert mellom pre- og postmenopausale kvinner og tatt hensyn til vektendringer gjennom livet, har vist seg å være mer informative (6). I en studie publisert i 1989 fant Tretli (31) at norske overvektige kvinner i den premenopausale aldersgruppen så ut til å være beskyttet mot brystkreft. Dette funnet har blitt bekreftet av flere studier. Blant annet fant Weiderpass, et al. (32) at premenopausale kvinner med kroppsmasseindeks over 25 ved studiens start, hadde en redusert risiko for brystkreft. Denne reduksjonen i brystkreftrisikoen ble ikke observert blant kvinnene med førstegradsslektninger med brystkreft. Ved å gjøre BMI ved studiens start til en kontinuerlig variabel, ble brystkreftrisikoen redusert med 4 % for hver enhets økning i BMI. De fant ingen assosiasjon mellom brystkreftrisikoen blant premenopausale og endringer i kroppsvekt fra 7 eller 18 års alder til voksen. Huang, et al. (33) fant at høyere kroppsmasseindeks ved undersøkelsestidspunktet var assosiert med lavere brystkreftinsidens før menopause. Det å legge på seg etter 18 års alder var ikke relatert til brystkreftinsidensen før menopause, men positivt assosiert med insidensen etter menopause. I tillegg ble det observert at høyere kroppsmasseindeks ved 18 års alder var assosiert med lavere brystkreftinsidens både før og etter menopause. IARC (6) har forsøkt å oppsummere funnene gjort i et stort antall studier, og konkluderer med at det er en invers sammenheng mellom kroppsmasseindeks og brystkreft, men at risikoreduksjonen ved overvekt er moderat og ikke ser ut til å opptre før kroppsmasseindeks er 28 kg/m<sup>2</sup>.

### *Fysisk aktivitet*

Denne analysen viser at svært høyt aktivitetsnivå kan være en beskyttende faktor mot brystkreft. Selv om våre resultater ikke er signifikante, støtter det andre studier som har konkludert med en risikoreduksjon for de som driver med anstrengende fysisk aktivitet (34-36). En oversiktsartikkel fra 2007 (37) som tok for seg 19 kohortstudier og 29 case-control studier konkluderte med at det er en invers assosiasjon mellom fysisk aktivitet og brystkreftrisikoen. Denne sammenhengen er svakere for premenopausal brystkreft enn for postmenopausal brystkreft. Fysisk aktivitet sto for 15-20 % risikoreduksjon, når man så de to gruppene under ett. Det er evidens for et dose-respons forhold i flere av de evaluerte studiene, som fant en redusert risiko for brystkreft. IARC hevder det samme i Handbooks of Cancer Prevention om vektkontroll og fysisk aktivitet (6), nemlig at sammenhengen mellom fysisk

aktivitet og brystkreft er nokså klar. De har gått igjennom mange ulike studier, og kommet fram til at det er den totale mengden fysisk aktivitet gjennom livet som er av størst betydning. Margolis, et al. (38) fant derimot at det ikke er evidens for en slik beskyttende effekt mot brystkreft som følge av fysisk aktivitet, verken ved undersøkelsens starttidspunkt eller tidligere i livet, hos en gruppe kvinner i hovedsak bestående av premenopausale.

#### *Alder ved menarke*

Sen menarkealder er en beskyttende faktor mot brystkreft (6), noe våre funn bekrefter. Allerede i 1978 ble det publisert studier som slo fast at lavere alder ved menarke er positivt assosiert med brystkreft, men at effekten av denne faktoren ikke er av betydning (39). Ut over åtti- og nittitallet var det flere studier (40-42) som også fant en reduksjon i forekomsten av brystkreft ved økende menarkealder. Hos jenter som får menstruasjonen tidlig, etableres ovulatoriske syklere raskere enn hos de som får menstruasjonen senere. Tidlig menarke er assosiert med økt østrogen- og progesteronsekresjon, som kan indusere en større grad av proliferasjon i brystenes epitel (41), samtidig fører høyere menarkealder til færre ovulatoriske syklere i den fruktbare delen av livet, som betyr at brystene eksponeres i mindre grad for hormonsvingninger (43). Puberteten initieres av en økning i gonadotropin, som kan modifiseres av metabolske faktorer. Energibalansen under oppveksten er derfor avgjørende for alder ved menarke, og utgjør en potensiell risikofaktor, som er større enn man setter pris på, i følge IARC (6).

#### *Alder ved første fødsel og paritet*

I følge resultatene ser det ut til at jo tidligere man får barn og jo flere barn man får, desto mer beskyttet mot brystkreft er man. Dette stemmer i stor grad med det andre studier har konkludert med. Det er generelt enighet om at multiparitet er en beskyttende faktor for kreft i alle aldre (44-46, 42). Albrektsen, et al. (45) fant i sin studie at dette ikke ser ut til å være tilfelle for kvinner i alderen 20-29 år, som har en økt risiko med økt antall fødsler. Den beskyttende effekten av høy paritet er sterkest ved første fødsel før 20 år. Kvinnene som fullførte første svangerskap etter fylte 30 år, hadde ingen beskyttende effekt av paritet før de hadde født tre eller flere barn. Kvinnene med få barn født relativt sent i livet hadde størst risiko for brystkreft, også større risiko enn kvinnene som aldri hadde født barn. Lavest risiko hadde de kvinnene som fikk mange barn tidlig i livet. Som beskrevet under endringer i risikofaktorene, får dagens kvinner barn relativt sent i livet, og de færreste får tre barn eller flere. Dette betyr at dagens kvinner i liten grad beskyttes mot brystkreft gjennom sin paritet.

Leon (46) fant at økende paritet er assosiert med redusert risiko, selv etter justering for alder ved første fødsel. Tester for interaksjon mellom paritet og alder ved første fødsel var ikke signifikante. Alder ved første fødsel er altså en uavhengig beskyttende faktor. Som for paritet, har de som føder sitt første barn før 20 år lavere risiko for brystkreft, enn de som får sitt førstefødte barn etter 35 år (42, 45-47).

### *P-pillebruk*

Våre resultater viser tendens til at bruk av p-piller forhøyer risikoen for brystkreft hos premenopausale kvinner. Denne risikoøkningen er også funnet i andre norske og norsk-svenske studier, og øker med økende varighet av bruk (48-50). Kumle, et al. (50) fant i sin studie at kvinnene som brukte eller nylig hadde brukt p-piller ved oppfølgingsstart hadde 60 % økt risiko for brystkreft, sammenlignet med de som aldri hadde brukt p-piller. Mens kvinnene som var tidligere brukere hadde 20 % økt risiko for brystkreft. En svak, men statistisk signifikant assosiasjon ble funnet mellom varighet av bruk og økning i brystkreftrisikoen. Blant de som hadde brukt p-piller i mindre enn 13 måneder før fylte 20 år og før første svangerskap, var risikoen økt med 30 %. Flere andre studier har også funnet at bruk av p-piller før 20-års alder og før første fullgatte svangerskap, øker risikoen for brystkreft hos yngre kvinner (47, 51).

### *Brystkreft hos mor*

Det antas at 90-95 % av alle tilfeller med brystkreft er spontane, mens ca 5 % av tilfellene er knyttet til arv (47, 52). I denne analysen hadde 4,4 % av kvinnene i kohorten mødre med brystkreft, mens 8,4 % av de som fikk brystkreft hadde en mor med brystkreft. Risikoen for at brystkreft hos en kvinne er arvelig øker med økende antall nære slektninger med brystkreft, lavere alder ved debut og ved kreft i begge brystene (47, 53). Arvet disposisjon for brystkreft øker sannsynligheten for at sykdommen vil opptre tidlig i livet. En studie har vist at kvinner som fikk diagnosen brystkreft da de var 40 år eller yngre hadde 2,8 ganger høyere risiko for å ha brystkreft i familien, sammenlignet med de som fikk brystkreft i en høyere alder. Forskning har vist at ca 80 % av genbærerene av en mutasjon, får brystkreft. En tredel av arvede brystkreftilfeller skyldes mutasjon i BRCA 1 gen. Andre aktuelle gener som kan være mutert er BRCA 2, p53 og pTEN (54). Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer fant i en reanalyse av 52 epidemiologiske studier at åtte av ni kvinner som får brystkreft ikke har en affisert mor, søster eller datter (55). Allikevel har kvinner med en



førstegrads slektning med brystkreft en økt risiko for selv å få brystkreft, men de aller fleste utvikler det ikke.

### *Alkohol*

Svært få studier har sett på inntak av alkohol som risikofaktor for brystkreft hos premenopausale kvinner. I denne analysen har vi funnet at inntak av mer enn 10 gram ren alkohol per dag fører til en relativ risikoøkning på 43 % i forhold til de som oppgav at de ikke drikker. Enkelte andre studier har funnet noe lignende (56), mens andre hevder at alkoholkonsumet må være høyere for at risikoen skal være av betydning (57, 58). En dansk studie (59) blant sykepleiere fant at inntak av 22-27 drinker pr uke sammenlignet med 1-3, hadde en relativ risiko på 2,30(KI 1,56-3,39). De fant også at drikking i helgene og inntak av større mengder alkohol på kort tid (binge drinking) økte risikoen. Denne studien differensierte ikke mellom pre- og postmenopausale kvinner, noe derimot Petri, et al. (60) gjorde. De fant allikevel omtrent det samme hos de premenopausale kvinnene; inntak av mer enn 27 drinker pr uke økte brystkreftrisikoen. Garland, et al. (61) studerte også premenopausale kvinners alkoholforbruk og brystkreftrisikoen. Verken alkoholkonsumet ved undersøkelsestidspunktet, eller gjennomsnittlig alkoholkonsum gjennom livet var signifikant assosiert med risikoen for brystkreft. Når de studerte inntaket av alkohol i ulike perioder av livet, fant de at drikking i alderen 23-30 år var signifikant og positivt assosiert med brystkreftrisikoen, uten at de kunne forklare dette funnet. Deres konklusjon var at det er liten sannsynlighet for at moderat alkoholforbruk hos unge kvinner har en stor effekt på risikoen for brystkreft. Ulike mekanismer er foreslått for alkohols effekt på brystkreftrisikoen (57, 59), deriblant at alkohol øker endogent østrogennivå og at metabolismen av alkohol fører til økt produksjon av frie oksygen radikaler, lipid peroksider, acetaldehyd og andre toksiner, som kan virke som karsinogener på brystvev.

### *Interaksjonen mellom fedme og fysisk aktivitet, relatert til brystkreft*

Hva er det som gjør at fete kvinner er beskyttet mot brystkreft, og hvordan henger dette sammen med fysisk aktivitet? Både kroppsvekt og fysisk aktivitet har effekt på flere fysiologiske systemer i kroppen, i hovedsak det hormonelle systemet, metabolismen og immunsystemet (62). Disse fysiologiske effektene kan påvirke risikoen for brystkreft. I The Nurses Health Study II (62) som konkluderte med at kroppsstørrelse hos unge voksne kvinner er av betydning for brystkreftforekomsten, ble det observert en signifikant invers sammenheng mellom totalt østradiolnivå og BMI, men ikke mellom fritt østradiolnivå og

BMI. Fete kvinner har lavere nivåer av kjønnsormon-bindende globulin, som er et protein som binder og inaktiverer østradiol. Med økende BMI skulle dermed fritt østradiolnivå øke, men hypofyse og hypothalamus regulerer nivået av fritt østradiol hos premenopausale kvinner, slik at hormonproduksjonen i ovariene holdes lav. I tillegg er det foreslått at lever og andre vev bidrar til fjerning av fritt østradiol hos fete kvinner, og det er også antatt at fete kvinner oftere har insuffisiente ovarier med redusert evne til produksjon av østradiol. Dessuten har forskning vist at fete kvinner i mindre grad enn normalvektige følger opp brystkreftscreening, noe som fører til at en kreftsvulst ikke oppdages før kvinnen har blitt postmenopausal.

Fysisk aktivitet øker energiomsetningen i kroppen og bidrar til tap av underhudsfett og letter vektkontroll (34). Både fysisk aktivitet og BMI påvirker insulinsensitiviteten, mangel på aktivitet og fedme er hovedfaktorene i utviklingen av insulinresistens. Fysisk aktivitet kan påvirke menstruasjonsmønsteret til en kvinne og føre til høyere alder ved menarke og dermed til redusert antall ovulatoriske syklener, som fører til en redusert eksponisjon for hormonene som er etiologisk relatert til brystkreft. Økende nivå av sirkulerende kjønnsormon-bindende globulin ved økt fysisk aktivitet, fører til lavere nivå av fritt østradiol. Immunmodulerende effekt av fysisk aktivitet er ikke helt klarlagt, men det er observert at fysisk aktivitet påvirker antallet NK-celler og andre immunfaktorer, og at effekten er avhengig av intensiteten på aktiviteten. I følge IARC (6) har flere studier kommet frem til at moderat fysisk aktivitet har en positiv effekt på immunsystemet.

#### *Tilskrivbar risiko*

Fordi denne analysen er bygget på en representativ populasjonsstudie og fordi jeg har kunnet beregne tilskrivbare risikoer, kan jeg si noe om hva som kan være årsaken til økt forekomst av brystkreft blant premenopausale norske kvinner de siste tiårene. Økende alder ved første fødsel, det at en kvinne føder færre barn, har brukt p-piller og drikker mer alkohol kan tilskrives en viss andel av forekomsten, men det forklarer ikke alt. Hvis en ser på endringene i risikofaktorene over tid, er det særlig det at halvparten av kvinnene som føder sitt første barn i dag, er over 30 år.

En av risikofaktorene er muligens av større betydning enn det som kommer frem i dette materialet; antall barn en kvinne føder i løpet av fødedyktig alder. Årsaken er at veldig få av kvinnene i materialet har fått flere enn tre barn, dermed har man ingen god referanse å sammenligne med. Hadde derimot flere av kvinnene fått større barnekull, kunne disse vært

referanse i beregningene, og de relative risikoene ville sannsynligvis vært forskjellig fra mine. Lund (63) fant i en studie om fødsler og mortalitet av brystkreft i Norge, at de med 9 barn har lavest risiko for brystkreftmortalitet (RR 0,32, KI 0,17-0,60). I hans studiepopulasjon kunne 72 % av brystkreftmortaliteten blant postmenopausale kvinner tilskrives fødselsmønsteret, når gruppen med lavest risiko ble brukt til å beregne tilskrivbar risiko i befolkningen.

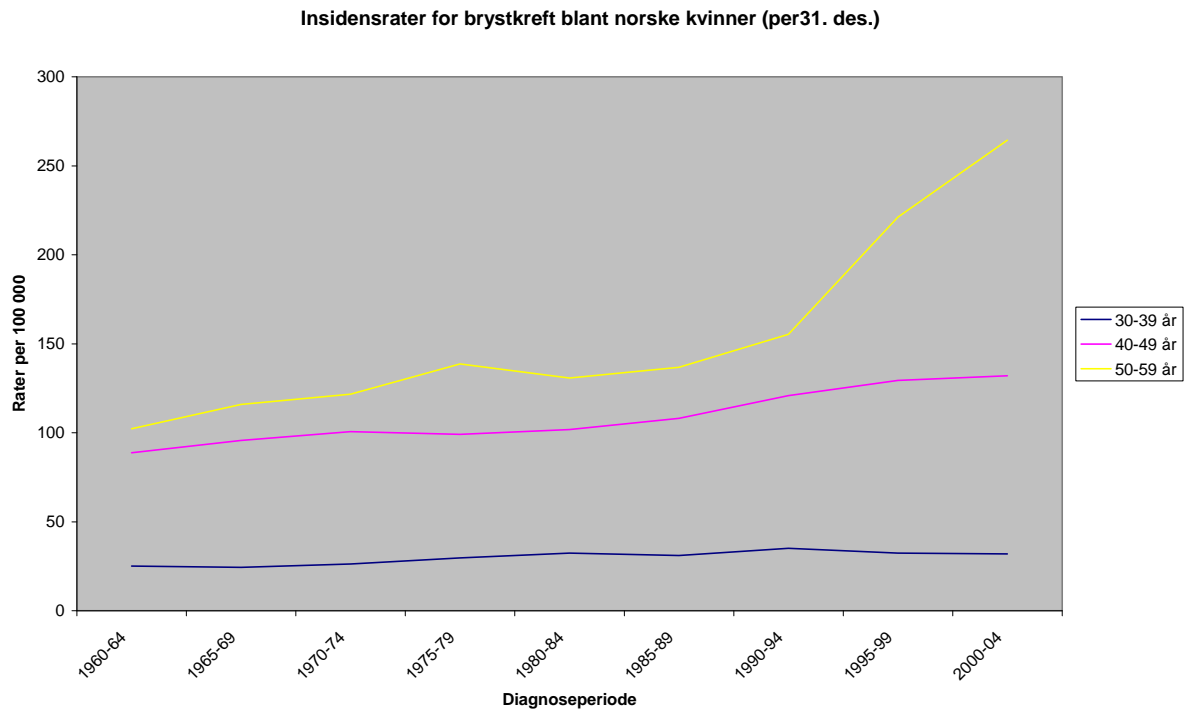
### *Sterke og svake sider ved analysen*

Validiteten av svarene som kvinnene har gitt i spørreskjemaene er som nevnt tidligere, studert og god (8). På grunn av få tilfeller av brystkreft i studien, er konfidensintervallene store for så vel relativ risiko, som tilskrivbar risiko. Østrogenpreparater er ikke tatt med i betraktningen av risikofaktorene i denne analysen. Fordi kvinnene i analysen er premenopausale, er det sannsynlig at svært få av kvinnene har brukt slike preparater. I beregningen av relativ risiko for antall fødte barn er de nullipara kvinnene brukt som referanse. Et problem med å bruke kvinner som ikke har fått barn som referanse, kan være at de får barn på et senere tidspunkt. Utdanning er heller ikke inkludert som risikofaktor i analysen, fordi det tidligere er funnet i Kvinner og kreft-studien at sammenhengen mellom brystkreftforekomst og lengde på utdanning kan forklares av sosiale ulikheter for de kjente risikofaktorene (64).

### **Konklusjon**

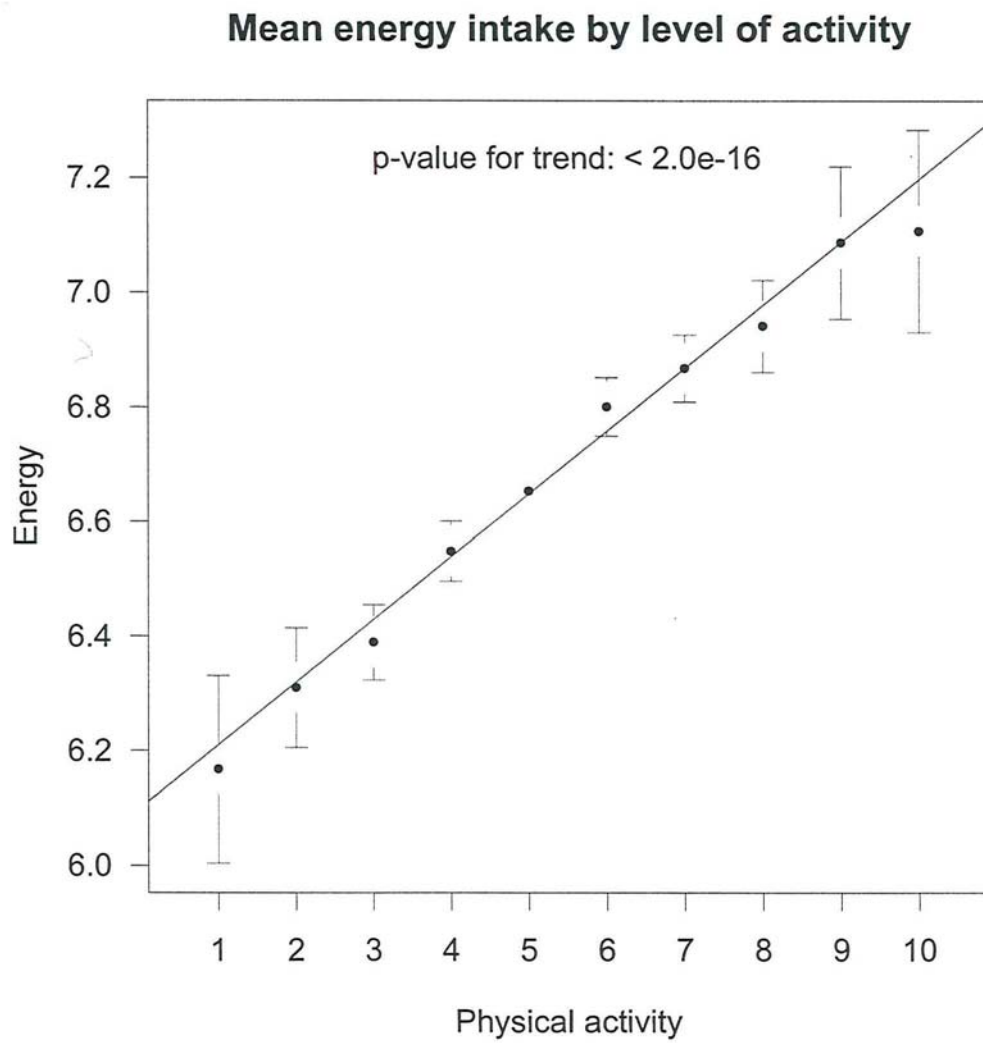
På bakgrunn av mine resultater kan jeg konkludere med at økende alder ved fødsel av første barn og høyt alkoholkonsum vil føre til økt forekomst av brystkreft i årene som kommer. Dataene som analysen bygger på ble riktignok samlet inn i 1991, men endringene siden da tyder på en økning i forekomst knyttet til de aktuelle risikofaktorene. Funnene i denne analysen er viktige og bør få konsekvenser i form av ytterligere forskning, og hvis funnene bekreftes bør det få konsekvenser i folkehelseopplysningen.

Figur 1



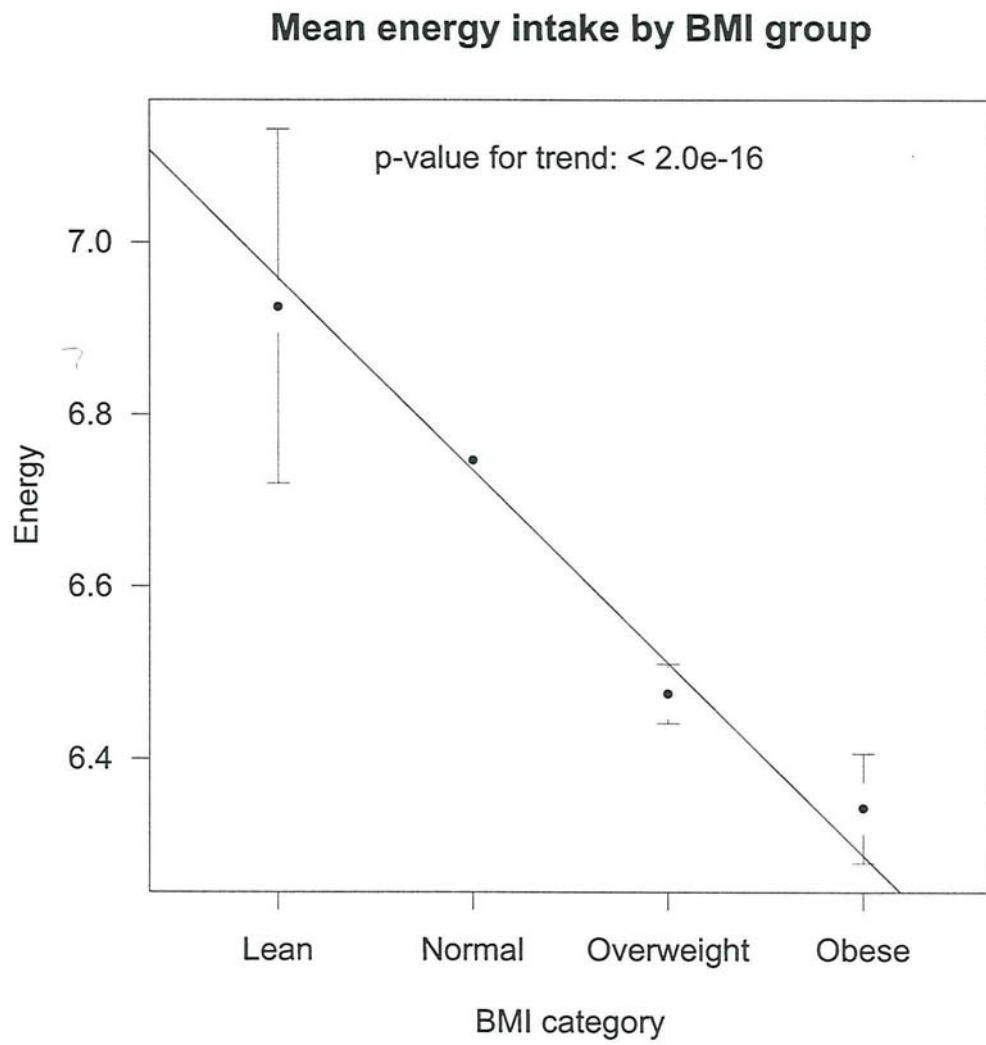
(Figuren er basert på upubliserte tall fra Kreftregisteret)

Figur 2a



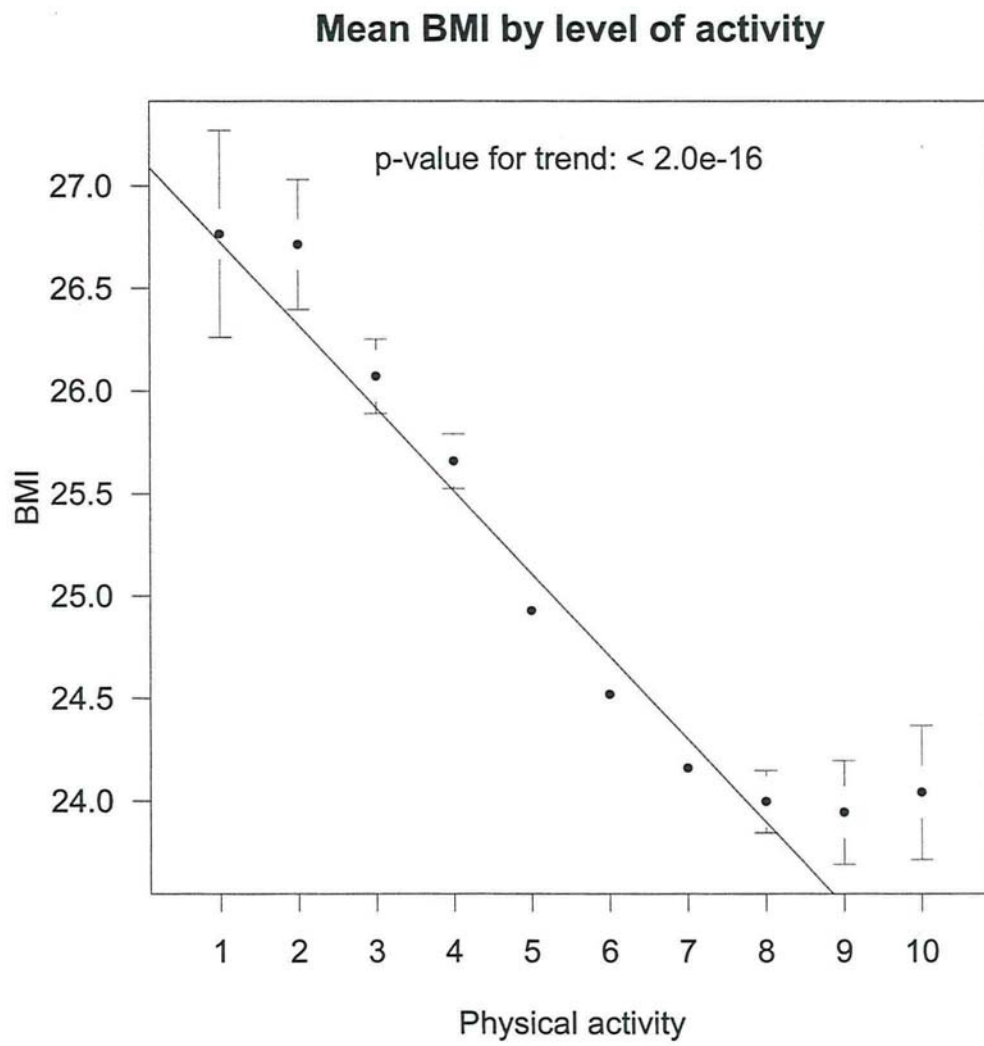
(Upblisert figur, Kvinner og kreft)

Figur 2b



(Upblisert figur, Kvinner og kreft)

Figur 2c



(Upblisert figur, Kvinner og kreft)

Tabell 1 Karakteristika for de premenopausale kvinnene i studien Kvinner og kreft ved start av oppfølgingen

Karakteristika	Studiekohorte (n =67 359)		Brystkrefttilfeller (n = 960)	
	Antall	%	Antall	%
<b>Alder</b>				
30 – 34 år	4 082	6,1	37	3,9
35 – 39 år	21 859	32,5	320	33,3
40 – 44 år	21 521	32,0	363	37,8
45 – 49 år	19 897	29,5	240	25,0
<b>Kroppsmasseindeks(BMI, kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Undervekt < 18,5	2 112	3,1	27	2,8
Normalvekt 18,5 - 24,9	48 929	72,6	754	78,5
Overvekt 25,0 - 29,9	12 066	17,9	135	14,1
Fedme 30,0 +	3 003	4,5	31	3,2
Ikke svart	1 249	1,9	13	1,4
<b>Fysisk aktivitetsnivå</b>				
Lite aktiv	8 123	12,1	111	11,6
Middels aktiv	42 828	63,6	628	65,4
Svært aktiv	10 283	15,3	131	13,7
Ikke svart	6 125	9,1	90	9,4
<b>Alder ved menarke (år)</b>				
< = 12	19 202	28,5	274	28,5
13 – 14	35 727	53,0	519	54,1
15 +	11 258	16,7	145	15,1
Ikke svart	1 172	1,7	22	2,3
<b>Alder ved første fødsel (år)</b>				
< 20	15 215	22,6	219	22,8
20 – 29	45 546	67,6	622	64,8
30 +	6 598	9,8	119	12,4
<b>Antall fødte barn</b>				
Ingen	6 748	10,2	110	11,5
Ett	8 747	13,0	149	15,5
To	29 707	44,1	412	42,9
Tre eller flere	22 157	32,9	289	30,1
<b>P-pille bruk</b>				
Har aldri brukt	23 105	34,3	304	31,7
Har noen gang brukt	43 155	64,1	638	66,5
Ikke svart	1 099	1,6	18	1,9
<b>Brystkreft hos mor</b>				
	2 983*	4,4	81	8,4
<b>Alkoholbruk (selvrapportert) (gram ren alkohol pr dag)</b>				
Drikker ikke	18 200	27,0	236	24,6
- 4	32 027	47,6	453	47,2
- 9	10 418	15,5	160	16,7
10 +	5 109	7,6	95	9,9
Ikke svart	1 605	2,4	16	1,7

\* Ikke svart er tolket som nei



Tabell 2 Relativ risiko for brystkreft hos de premenopausale kvinnene i Kvinner og kreft

	Relativ risiko (95% KI)	
	Aldersjustert	Multivariat*
Kroppsmasseindex (BMI, kg/m <sup>2</sup> )		
< 18,5	0,80 (0,55-1,18)	0,81 (0,54-1,23)
18,5 – 24,9	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)
25,0 – 29,9	0,76 (0,63-0,91)	0,73 (0,60-0,90)
30,0 +	0,71 (0,50-1,02)	0,74 (0,50-1,10)
Fysisk aktivitetsnivå		
Lite aktiv	0,95 (0,77-1,16)	1,00 (0,81-1,23)
Middels aktiv	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)
Svært aktiv	0,86 (0,71-1,03)	0,86 (0,71-1,05)
Alder ved menarke (år)		
< = 12	0,99 (0,85-1,14)	1,04 (0,89-1,22)
13 – 14	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)
15 +	0,89 (0,74-1,07)	0,82 (0,67-1,00)
Alder ved første fødsel og antall barn totalt		
Nullipara		
< = 20 år	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)
1 barn	0,69 (0,39-1,20)	0,65 (0,34-1,26)
2 barn	0,68 (0,50-0,91)	0,79 (0,57-1,10)
3 + barn	0,70 (0,53-0,93)	0,80 (0,58-1,11)
21 – 24 år		
1 barn	0,99 (0,68-1,44)	1,09 (0,73-1,64)
2 barn	0,79 (0,62-1,01)	0,80 (0,60-1,05)
3 + barn	0,74 (0,57-0,96)	0,84 (0,62-1,13)
25 + år		
1 barn	1,11 (0,85-1,46)	1,19 (0,88-1,61)
2 barn	0,90 (0,71-1,14)	1,01 (0,78-1,31)
3 + barn	0,92 (0,70-1,21)	1,08 (0,79-1,46)
P-pillebruk		
Har aldri brukt	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)
Har noen gang brukt	1,13 (0,98-1,29)	1,08 (0,93-1,27)
Brystkreft hos mor		
Nei	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)
Ja	2,06 (1,64-2,58)	1,98 (1,54-2,54)
Alkoholbruk (selvrapportert) (gram ren alkohol pr dag)		
Drikker ikke	1,00 (ref.)	1,00 (ref.)
– 4	1,10 (0,94-1,28)	1,07 (0,89-1,27)
– 9	1,19 (0,97-1,45)	1,12 (0,90-1,40)
10 +	1,47 (1,16-1,86)	1,43 (1,11-1,86)

\* Justert for: alder ved oppstart av undersøkelsen, bmi, aktivitetsnivå, alder ved menarke, alder ved første fødsel og totalt antall barn, ppillebruk, brystkreft hos mor og alkoholkonsum.

Tabell 3 Aldersjustert relativ risiko for brystkreft blant premenopausale kvinner etter kroppsmasseindeks og fysisk aktivitet.

Kroppsmasseindeks (kg/m <sup>2</sup> )	Aktivitetsnivå	
	Lite og middels aktiv (1 2 3 4 5 6 7)	Svært aktiv (8 9 10)
< 25	1,00 (ref.)	0,82 (0,67 – 1,00)
25 +	0,74 (0,62 – 0,90)	0,68 (0,41 – 1,14)

Tabell 4 Relativ risiko for brystkreft hos de premenopausale kvinnene i Kvinner og kreftstudien og tilskrivbar risiko i befolkningen

	Aldersjustert relativ risiko * (95% KI)	Prosentandel *** (%)	Tilskrivbar risiko i befolkningen (%)
<b>Kroppsmasseindex (BMI, kg/m<sup>2</sup>)</b>			
< 25	1,00 (ref.)	75,7	
25 +	0,75 (0,64-0,89)	22,4	- 5,8
<b>Fysisk aktivitetsnivå</b>			
Lite og middels aktiv	1,00 (ref.)	75,7	
Svært aktiv	0,86 (0,72-1,04)	15,3	- 2,1
<b>Alder ved menarke (år)</b>			
< = 12	0,99 (0,85-1,14)	28,5	- 0,3
13 – 14	1,00 (ref.)	53,0	
15 +	0,89 (0,74-1,07)	16,7	- 1,9
<b>Alder ved første fødsel (år)</b>			
< 20	1,00 (ref.)	22,6	
20 – 29	1,08 (0,88-1,33)	67,6	5,2
30 +	1,43 (1,10-1,86)	9,8	4,0
<b>Antall fødte barn</b>			
Ingen	1,00 (ref.)	10,2	
1 barn	1,02 (0,80-1,31)	13,0	0,3
2 barn	0,81 (0,66-1,01)	44,0	- 9,1
3 + barn	0,77 (0,62-0,97)	32,8	- 8,2
<b>P-pillebruk</b>			
Har aldri brukt	1,00 (ref.)	34,3	
Har noen gang brukt	1,13 (0,98-1,29)	64,1	7,7
<b>Brystkreft hos mor</b>			
Nei **	1,00 (ref.)	95,6	
Ja	2,06 (1,64-2,58)	4,4	4,1
<b>Alkoholbruk (selvrapportert) (gram ren alkohol pr dag)</b>			
Drikker ikke	1,00 (ref.)	27,0	
– 4	1,10 (0,94-1,28)	47,6	4,6
– 9	1,19 (0,97-1,45)	15,5	3,0
10 +	1,47 (1,16-1,86)	7,6	3,6

\* Justert for: alder ved oppstart av undersøkelsen, bmi, aktivitetsnivå, alder ved menarke, alder ved første fødsel og totalt antall barn, ppillebruk, brystkreft hos mor og alkoholkonsum.

\*\* Ikke svart tolket som nei.

\*\*\* Totalen blir ikke 100 %, der noen ikke har svart.

Tabell 5 Beregnet tilskrivbar risiko basert på endringer i prosentfordelingene for risikofaktorene over tid.

	Aldersjustert relativ risiko*	Prosentfordeling fra Kvinner og kreft (tabell 4)** (%)	Anslått prosentfordeling basert på litteratur (%)	Beregnet tilskrivbar risiko i befolkningen (%)	Endring i tilskrivbar risiko***
<b>Kropps masseindex (BMI, kg/m<sup>2</sup>)</b>					
< 25	1,00 (ref.)	75,7	50,0		
25 +	0,75	22,4	50,0	- 14,3	↓↓↓
<b>Fysisk aktivitetsnivå</b>					
Lite og middels aktiv	1,00(ref.)	75,7	usikkert		-
Svært aktiv	0,86	15,3			
<b>Alder ved menarke (år)</b>					
< = 12	0,99	28,5	41,0	- 0,4	
13 – 14	1,00 (ref.)	53,0	50,0		↓
15 +	0,89	16,7	9,0	- 1,0	
<b>Alder ved første fødsel (år)</b>					
< 20	1,00 (ref.)	22,6	5,0		
20 – 29	1,08	67,6	45,0	3,5	
30 +	1,43	9,8	50,0	17,7	↑↑↑↑
<b>Antall fødte barn</b>					
Ingen	1,00 (ref.)	10,2	13,0		
1 barn	1,02	13,0	20,0	0,4	
2 barn	0,81	44,0	40,0	- 8,2	↑
3 + barn	0,77	32,8	27,0	- 6,6	
<b>P-pillebruk</b>					
Har aldri brukt	1,00 (ref.)	34,3	30,0		
Har noen gang brukt	1,13	64,1	70,0	8,3	↑
<b>Alkoholbruk (selvrapportert) (gram ren alkohol pr dag)</b>					
Drikker ikke	1,00 (ref.)	27,0	10,0		
- 4	1,10	47,6	45,0	4,3	
- 9	1,19	15,5	30,0	5,4	↑↑
10 +	1,47	7,6	15,0	6,6	

\* Justert for: alder ved oppstart av undersøkelsen, bmi, aktivitetsnivå, alder ved menarke, alder ved første fødsel og totalt antall barn, ppillebruk, brystkreft hos mor og alkoholkonsum. 95 % konfidensintervall oppgitt i tabell 4.

\*\* Totalen blir ikke 100 % der noen ikke har svart.

\*\*\* Oppadvendt pil indikerer at den tilskrivbare risikoen har økt, mens nedadvendt pil indikerer at den tilskrivbare risikoen er redusert. Antall piler indikerer størrelsesorden; én pil noe økning, to moderat økning, tre relativt stor økning.

## Referanser

1. Krefregisteret. Brystkreft.

[www.krefregisteret.no/fakta/brystkreft.htm](http://www.krefregisteret.no/fakta/brystkreft.htm) (21.06.2007)

2. Statistisk sentralbyrå. Tabell 2, Dødsfall etter kjønn, alder og underliggende dødsårsak. Hele landet. 2004.

[www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak/tab-2006-06-01-02.html](http://www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak/tab-2006-06-01-02.html) (21.06.2007)

3. Krefregisteret. Institutt for populasjonsbasert kreftforskning. Kreft i Norge 2004.

[www.krefregisteret.no/forekomst\\_og\\_overlevelse\\_2004/kreft\\_i\\_norge\\_2004web.pdf](http://www.krefregisteret.no/forekomst_og_overlevelse_2004/kreft_i_norge_2004web.pdf)  
(21.06.2007)

4. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk – where do we stand in 2005? J. Cell. Mol. Med. Vol 9, No 1, 2005; 208-221

5. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. Breast Cancer Res 2004, 6: 229-239

6. Vainio H, Bianchini F. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 6: Weight Control and Physical Activity. Lyon, France: IARC Press, 2002

7. Kvinner og kreft.

[http://uit.no/kk/kk\\_norsk/10](http://uit.no/kk/kk_norsk/10) (21.06.2007)

8. Lund E, Kumle M, Braaten T, et al. External validity in a population-based national prospective study – the Norwegian Women and Cancer Study (NOWAC). Cancer Causes and Control 2003; 14: 1001-1008.

9. Research Methods Knowledge Base. Idea of construct validity.

[www.socialresearchmethods.net/kb/considea.php](http://www.socialresearchmethods.net/kb/considea.php) (15.06.2007)

10. Folkehelseinstituttet. Fakta om alkohol(etanol).

[www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft\\_5648&MainArea\\_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft\\_5648=5544:42834::1:5647:3:::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft_5648=5544:42834::1:5647:3:::0:0) (04.05.2007)

11. Hjartåker A, Andersen LF, Lund E. Comparison of diet measures from a food-frequency questionnaire with measures from repeated 24-hour dietary recalls. The Norwegian Women and Cancer Study. Cambridge University Press 2007; Mar 15.

<http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract;jsessionid=7694831593369CD2CC20D389365E6381.tomcat1?fromPage=online&aid=943080#> (05.07.2007)

12. Njølstad I. Noen epidemiologiske begreper. ISM Universitetet i Tromsø, okt. 2004

13. Folkehelseinstituttet. Fakta om overvekt og fedme.

[www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft\\_5648&MainArea\\_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft\\_5648=5544:44465::1:5647:30:::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft_5648=5544:44465::1:5647:30:::0:0) (16.05.2007)

14. Belander O, Torstveit MK, Sundgot-Borgen J. Er unge norske kvinner aktive nok? Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 2488-9

15. Eide M, Anker C. Har du økt risiko for å få brystkreft? helsenett.no

[www.helsenett.no/index.php?option=com\\_personalpage&task=view&id=13&Itemid=128&contentid=3695&sectionid=138](http://www.helsenett.no/index.php?option=com_personalpage&task=view&id=13&Itemid=128&contentid=3695&sectionid=138) (03.05.2007)

16. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Rapport nr 2 – 2004: Helseprofil for barn og ungdom i Akershus – ungdomsrapporten.

[www.heltef.no/filer/Ung-seksuell\\_erfaring.pdf](http://www.heltef.no/filer/Ung-seksuell_erfaring.pdf) (03.05.2007)

17. Statistisk sentralbyrå. Tabell 4, Gjennomsnittlig fødealder 1946-2006.

[www.ssb.no/emner/02/02/10/fodte/tab-2007-04-19-04.html](http://www.ssb.no/emner/02/02/10/fodte/tab-2007-04-19-04.html) (03.05.2007)

18. Statistisk sentralbyrå. Fødsler og barn. Slekters gang, 08.03.2006.

[www.ssb.no/vis/emner/00/02/10/ola\\_kari/barn/main.html](http://www.ssb.no/vis/emner/00/02/10/ola_kari/barn/main.html) (03.05.2007)

19. Statistisk sentralbyrå. Fødsler og barn. Slekters gang, 12.05.2005.  
[www.ssb.no/vis/emner/00/02/10/ola\\_kari/barn/art-2005-05-12-01.html](http://www.ssb.no/vis/emner/00/02/10/ola_kari/barn/art-2005-05-12-01.html) (21.06.2007)
20. Statistisk sentralbyrå. Befolkningsstatistikk. Fødte, 2006. Høyeste fruktbarhet siden 1991.  
[www.ssb.no/emner/02/02/10/fodte](http://www.ssb.no/emner/02/02/10/fodte) (21.06.2007)
21. Lappegård T, Statistisk sentralbyrå. Fruktbarhet og familiepolitikk. Samfunnsspeilet nr. 6, 2001.  
[www.ssb.no/vis/samfunnsspeilet/utg/200106/03/art-2001-12-14-03.html](http://www.ssb.no/vis/samfunnsspeilet/utg/200106/03/art-2001-12-14-03.html) (21.06.2007)
22. Bayer Schering Pharma Femalelife. P-pillens historie.  
[no.femalelife.com/scripts/basic\\_facts/the\\_pill/history\\_of\\_the\\_pill/content.php](http://no.femalelife.com/scripts/basic_facts/the_pill/history_of_the_pill/content.php) (03.05.2007)
23. Statistisk sentralbyrå. Helsestatistikk 1992-2000. Tabell 2.1, Salg av prevensjonsmidler 1984-2000.  
[www.ssb.no/emner/03/00/nos\\_helsestat/nos\\_c705/tab/2.1.html](http://www.ssb.no/emner/03/00/nos_helsestat/nos_c705/tab/2.1.html) (03.05.2007)
24. [www.legemiddelforbruk.no/atc/g.htm](http://www.legemiddelforbruk.no/atc/g.htm) (19.07.2006)
25. Statistisk sentralbyrå. Sosiale indikatorer 1980-2002: Går vi vanskeligere tider i møte. Samfunnsspeilet nr 4-5, 2002.  
[www.ssb.no/samfunnsspeilet/utg/200204/13/index.html](http://www.ssb.no/samfunnsspeilet/utg/200204/13/index.html) (04.05.2007)
26. Statistisk sentralbyrå.  
[www.ssb.no/emner/10/10/10/alkohol/main/html](http://www.ssb.no/emner/10/10/10/alkohol/main/html) (04.05.2007)
27. Strand BH, Steiro A. Alkoholbruk, inntekt og utdanning i Norge 1993-2000. Tidsskr Nor Lægeforen nr 20, 2003; 123: 2849-53
28. Forbundet mot rusgift. Tomme vinflasker lyver ikke, 13.11.2005.  
[www.fmr.no/tomme-vinflasker-lyver-ikke.285618-9427.html](http://www.fmr.no/tomme-vinflasker-lyver-ikke.285618-9427.html) (18.07.2006)
29. Rossow I. Rusmiddelbruk i Norge. Nor Epidemiol 2002; 12 (3): 301-307
30. Nordlund S. Totalforbruksteorien og dens betydning for alkoholpolitikken. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 46-8

31. Tretli S. Height and weight in relation to breast cancer morbidity and mortality. A prospective study of 570 000 women in Norway. *Int J Cancer*, 1989 Jul 15; 44(1): 23-30
32. Weiderpass E, Braaten T, Magnusson C, et al. A prospective study of body size in different periods of life and risk of premenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2004 Jul; 13(7): 1121-7
33. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997 Nov 5; 278(17): 1407-11
34. Dallal CM, Sullivan-Halley J, Ross RK, et al. Long-term recreational physical activity and risk of invasive and in situ breast cancer: the California teachers study. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 26;167(4):408-15
35. Lagerros YT, Hsieh SF, Hsieh CC. Physical activity in adolescence and young adulthood and breast cancer risk: a quantitative review. *Eur J Cancer Prev*. 2004 Feb; 13(1): 5-12
36. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997 May 1; 336(18): 1269-75
37. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology* 2007 Jan; 18(1): 137-57
38. Margolis KL, Mucci L, Braaten T, et al. Physical activity in different periods of life and the risk of breast cancer: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health cohort study *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Jan; 14(1): 27-32
39. Tulinius H, Day NE, Johannesson G, et al. Reproductive factors and risk for breast cancer in Iceland. *Int J Cancer* 1978 Jun 15; 21(6): 724-30
40. Kvåle G, Heuch I. Menstrual factors and breast cancer risk. *Cancer* 1988 Oct 15; 62(8): 1625-31



41. Apter D. Hormonal events during female puberty in relation to breast cancer risk. *Eur J Cancer Prev.* 1996 Dec; 5(6): 476-82
42. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami H-O, et al. Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1997 Jan; 8(1): 49-56
43. Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Menstrual cycle characteristics and history of ovulatory infertility in relation to breast cancer risk in a large cohort of US women. *Am J Epidemiol.* 1998 Apr 1; 147(7): 636-43
44. Kvåle G, Heuch I, Eide GE. A prospective study of reproductive factors and breast cancer. I. Parity. *Am J Epidemiol* 1987 Nov; 126(5): 831-41
45. Albrektsen G, Heuch I, Tretli S et al. Breast cancer incidence before age 55 in relation to parity and age at first and last births: a prospective study of one million Norwegian women. *Epidemiology* 1994 Nov; 5(6): 604-11
46. Leon DA. A prospective study of the independent effects of parity and age at first birth on breast cancer incidence in England and Wales. *Int J Cancer* 1989 Jun 15; 43(6): 986-91
47. Velentgas P, Daling JR. Risk factors for breast cancer in younger women. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1994; (16): 15-24
48. Kumle M, Alsaker E, Lund E. Bruk av p-piller og risiko for kreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003 Jun 12; 123(12): 1653-6
49. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003 Jul 20; 105(6): 844-50
50. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, et al. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention* 2002 Nov; 11(11): 1375-81

51. Rookus MA, van Leeuwen FE. Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. Netherlands Oral Contraceptives and Breast Cancer Study Group. *Lancet* 1994 Sep 24; 344(8926): 844-51
52. Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin. Undersøkelse, diagnose og behandling. *Brystkreft, arvelig*, 03.09.2005.  
[www.helse-bergen.no/avd/medgen/diagnose/BRCA1.htm](http://www.helse-bergen.no/avd/medgen/diagnose/BRCA1.htm) (18.06.2007)
53. Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin. Brosjyre om arvelig brystkreft, 06.12.2005.  
[www.helse-bergen.no/avd/medgen/nyheter/Brosjyre+om+arvelig+brystkreft.htm](http://www.helse-bergen.no/avd/medgen/nyheter/Brosjyre+om+arvelig+brystkreft.htm) (18.06.2007)
54. Møller P, Mæhle L, Apold J. Arvelig brystkreft. *Tidsskr for Nor Lægeforen* 2005; 125: 3136-8
55. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001 Oct 27; 358(9291): 1389-99
56. Lin Y, Kikushi S, Tamakoshi K et al. Prospective study of alcohol consumption and breast cancer risk in Japanese women. *Int J Cancer* 2005 Sep 20; 116(5): 779-83
57. Rohan TE, Jain M, Howe GR et al. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control* 2000 Mar; 11(3): 239-47
58. Zhang SM, Lee IM, Manson JAE et al. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 2007 Mar 15; 165(6): 667-76. Epub 2007 Jan 4
59. Mørch LS, Johansen D, Thygesen LC et al. Alcohol drinking, consumption patterns and breast cancer among Danish nurses: a cohort study. *Eur J Public Health* 2007 Apr 18; [Epub ahead of print]

60. Petri AL, Tjønneland A, Gamborg M et al. Alcohol intake, type of beverage, and risk of breast cancer in pre- and postmenopausal women. *Alcohol Clin Exp. Res.* 2004 Jul; 28(7): 1084-90

61. Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Alcohol consumption in relation to breast cancer risk in a cohort of United States women 25-42 years of age. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 Nov; 8(11): 1017-21

62. Michels KB, Terry KL, Willett WC. Longitudinal Study on the Role of Body Size in Premenopausal Breast Cancer. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 2395-2402

63. Lund E. Childbearing in marriage and mortality from breast cancer in Norway. *Int J Epidemiol* 1990, 19: 527-531

64. Braaten T, Weiderpass E, Kumle M, et al. Education and risk of breast cancer in the Norwegian-Swedish women's lifestyle and health cohort study. *Int J Cancer* 2004 Jul 1; 110 (4): 579-83