

«Kvinner og kreft»*

Marit Waaseth¹ og Kjersti Bakken²

1. Institutt for farmasi, Det helsevitenskapelige fakultet, UIT Norges arktiske universitet, Tromsø

2. Institutt for samfunnsmedisin, Det helsevitenskapelige fakultet, UIT Norges arktiske universitet, Tromsø

E-post: marit.waaseth@uit.no

SAMMENDRAG

«Kvinner og kreft» eller The Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study er en norsk, populasjonsbasert kohortstudie primært basert på informasjon fra spørreskjema. Studien har data fra nær 172 000 kvinner. Av disse har 50 000 også bidratt med blodprøver til plasmakonsentrasjonsmåling av ulike markører for risikofaktorer og sykdom. Blodprøvene muliggjør også analyser av genuttrykket, det vil si oversikt over hvilke gener som var aktivert/inaktivert på blodprøvetidspunktet. Det er videre tatt vevsprøver fra normalt brystvev og brystkreftsvulster. De ulike datakildene, spesielt genuttrykk og brystvev fra friske kvinner, gjør studien unik i verdensammenheng.

Kvinnene er tilfeldig trukket fra Folkeregisterets database og var 30–70 år da de svarte på første spørreskjema. Datainnsamlingen startet i 1991 og pågår fremdeles. Hensikten er å finne mulige sammenhenger mellom kvinners livsstil, deriblant bruk av legemidler, og risiko for kreft. Studien er velegnet til å gjøre tverrsnittsanalyser, men også til oppfølgingsstudier ved kopling til ulike helseregistre, for eksempel for å se på kreftsykelighet og dødelighet. Flere slike koplinger er allerede foretatt.

Undersøkelsen inngår siden 1998 i European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Dette er et samarbeidsprosjekt som omfatter ti europeiske land.

I denne artikkelen presenteres studien og noen av resultatene den har frembrakt.

HOVEDBUDSKAP

Kvinner og kreft-studien gir en verdifull mulighet til å studere legemiddeleffekter i den kvinnelige, norske befolkningen.

Studien åpner for mange ulike samarbeidsprosjekter internasjonalt.

BAKGRUNN

Et svensk-norsk forskningsprosjekt på midten av 80-tallet foretok en landsdekkende populasjonsbasert kasus-kontroll-studie av p-pillebruk blant unge kvinner i de to landene. Studien viste at langtidsbruk av p-piller økte kvinnenes risiko for brystkreft (RR 2,2) (1). Studien ble gjenstand for mye debatt og ble omtalt i lederartikler både i Lancet og British Medical Journal (BMJ). Kritikken mot studien gikk særlig på valg av studiedesign (kasus-kontroll-studie) som til tross for den populasjonsbaserte modellen var potensielt utsatt for feilkilder som informasjons- og seleksjonsskjevhet. I et forsøk på å kunne bekrefte funnene fra kasus-kontroll-studien, bestemte forskningsleder professor Eiliv Lund ved Institutt for samfunnsmedisin ved Universitetet i Tromsø seg for å gjennomføre en prospektiv studie knyttet til de samme norske fødselskohortene som hadde inngått i den svensk-norske studien. Dette ble starten på Kvinner og kreft-studien.

Fra «Kvinner, livsstil og helse» til «Kvinner og kreft»

Den landsdekkende undersøkelsen «Kvinner, livsstil og helse» startet i 1991. Fra starten av var fokuset primært p-piller og deres betydning for kvinnes helse, men med tiden er studien kraftig utvidet til også å omfatte en rekke andre eksponeringsvariabler som hormonterapi rundt menopause, bruk av spiral, kosthold, fysisk aktivitet, røyking, soling, alkoholkonsum samt flere legemidler, deriblant antidepressiva (<http://site.uit.no/kvinnerogkreft/>).

Etter en pilotstudie, som viste at navnet «Kvinner og kreft» samlet flere deltakere til studien enn «Kvinner, livsstil og helse», endret studien navn (2). Man fant også at responsraten var omtrent den samme for et seksidert som et tosidert spørreskjema. Gevinsten ved økt informasjonsmengde var dermed større enn den potensielle skjvheten som kunne oppstå ved en noe lavere responsrate. En oversikt over kohorten (3) og et eksempel på et spørreskjema finnes her: http://site.uit.no/kvinnerogkreft/files/2012/06/Skjema_46.pdf.

STUDIENS OPPBYGNING OG METODE

Siden starten i 1991 har nær 172 000 norske kvinner mellom 30 og 70 år fylt ut og returnert minst ett spørreskjema (fire til åtte sider). En

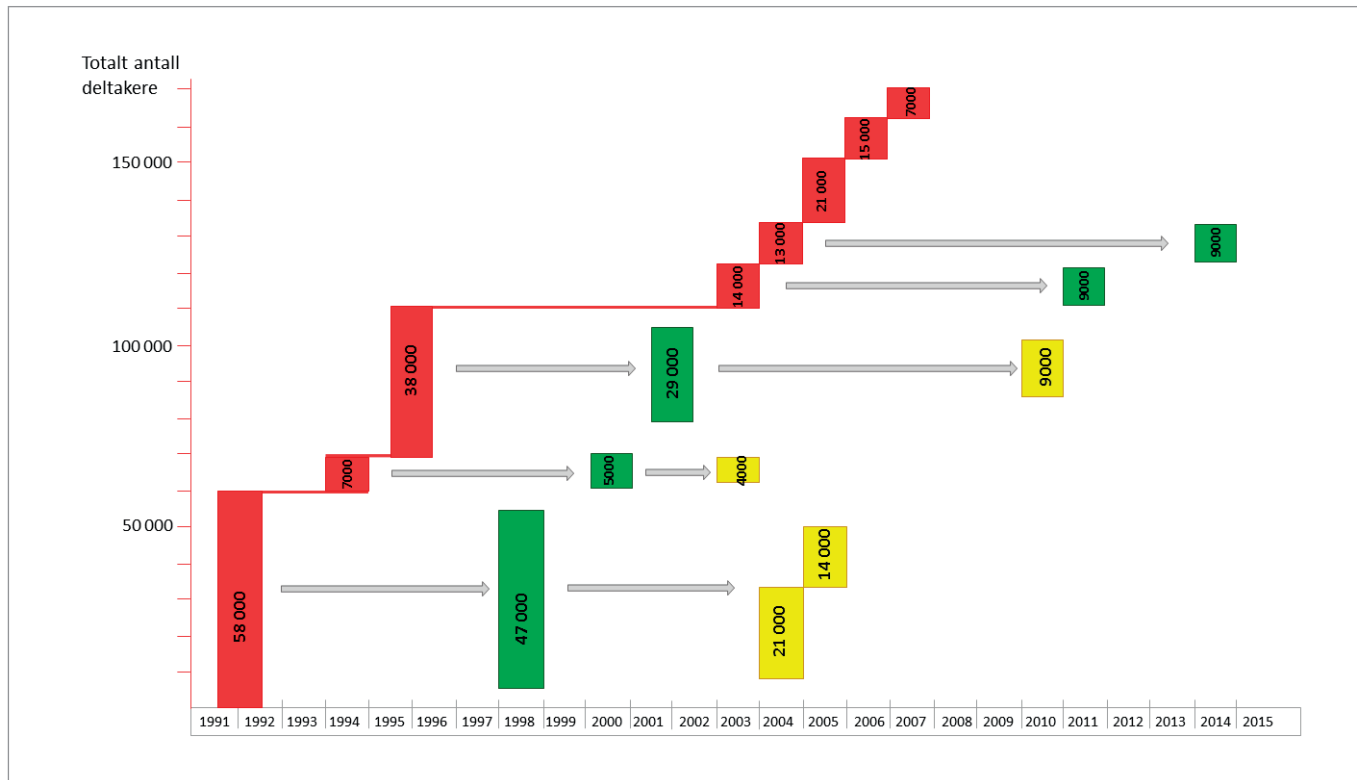
tidslinje som beskriver utsendelsen av spørreskjema og den gradvise utvidelsen av kohorten er vist i figur 1. Kvinnene som deltar er tilfeldig valgt ut fra hele landet. Utvelgelsen skjer i samarbeid med Statistisk sentralbyrå, og det er lagt stor vekt på datasikkerhet og personvern. Tilfeldig utvelgelse og en relativt høy svarprosent (58 %) bidrar til at deltakerne i «Kvinner og kreft» er representative for norske kvinner i denne aldersgruppen (4). Studien er samtykkebasert og godkjent av den regionale etiske komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk. Datatilsynet har gitt konsesjon for lagring av data.

De innsamlede data gir grunnlag for tverrsnittsanalyser av levestil og helsetilstand på ulike utsendelsestidspunkt og fremfor alt oppfølgingsstudier med kopling til ulike helseregistre for å se på kreftsykdom og dødelighet av ulike årsaker. Prospektive kreftundersøkelser krever lange oppfølgingsperioder før det er utviklet nok tilfeller til at man kan gjøre analyser. Det er også behov for å oppdatere data vedrørende eksponering. Deltakerne blir derfor bedt om å gi tillatelse til fornyet kontakt etter cirka seks år.

I 1998 ble «Kvinner og kreft» innlemmet i European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) (<http://epic.iarc.fr/>). EPIC-studien er et europeisk samarbeidsprosjekt som omfatter Spania, Italia, Frankrike, Hellas, Tyskland, Nederland, Storbritannia, Sverige, Danmark og Norge.

Siden 2006 har man samlet inn 50 000 blodprøver i den delen av studien som kalles postgenom-studien. Det er samlet inn plasma og fullblod fra kvinner født 1943–57. Plasmaprøvene brukes til å måle plasmakonsentrasjonen av ulike biomarkører. Plasmakonsentrasjonen av østradiol og follikkelstimulerende hormon (FSH) er brukt til å validere spørreskjemaopplysninger om bruk av hormontilskudd i overgangsalderen (HT) og menopausestatus (5). Fullblodprøvene er bufret for å ta vare på mRNA. Disse prøvene gir mulighet til å studere sammenhengen mellom gener som er aktive eller inaktive ved blodprøvetakingen og selvrapperte livsstilsfaktorer (6, 7), samt eventuell senere risiko for kreft. Det er også samlet inn 800 biopsier (små biter av brystvev). Halvparten av prøvene fra friske kvinner og halvparten fra kvinner med brystkreft. Sammenholdt

*For fullstendig oversikt over Kvinner og kreft og alle publikasjoner, se <http://site.uit.no/kvinnerogkreft/>



Figur 1. Oversikt over innsamling av spørreskjemaedata i «Kvinner og kreft». X-aksen viser årene fra studiestart i 1991 til foreløpig siste spørreskjemaundersøkelse i 2014. Y-aksen viser antall deltakere nedenfra og oppover. Høyden på hver boks representerer antall svar på en spørreskjemaundersøkelse. De røde boksene er førstegangsdeltakere og viser den gradvise utvidelsen av kohorten. Grønt står for andregangs- og gult for tredjegangsdeltakelse.

med opplysninger fra spørreskjemaene kan dette gi oss ny og viktig viten. Dette er et felt som ligger helt i forskningsfronten, og EU har bevilget økonomiske midler for videreutvikling av metoder og analyser (8). Denne delen av Kvinner og kreft-studien kalles Transcriptomics in Cancer Epidemiology (TICE). I et langsiktig perspektiv er det tenkelig at identifisering av endringer i blodets genuttrykk som er assosiert med senere kreftdiagnose, kan bidra til å utvikle enkle tester som kan inngå i diagnostikk av kreft.

Spørreskjemaet som følger blodprøvene er et enkelt tosidig skjema hvor kvinnene rapporterer viktige parametere på blodprøvetidspunktet, inkludert all bruk av legemidler og kosttilskudd. Hovedhensikten er å kunne justere for inntak av legemidler og kosttilskudd ved analyse av genuttrykk, men det gir også mulighet til å undersøke forbruksmønstre i et tverrsnittsdesign. Fire masterstudenter ved Institutt for farmasi i Tromsø har benyttet denne muligheten de siste årene (9–12). Ytterligere to masterstudenter skal benytte data fra «Kvinner og kreft» i sine mastergradsprosjekt.

All informasjon fra spørreskjema er selvrapporterte data, og man kan stille spørsmål ved hvor korrekt informasjonen er. Reseptregisteret anses som en pålitelig referanse når det gjelder legemiddelbruk, men man må huske på at *kjøpt* ikke nødvendigvis

betyr *brukt*. Disse to informasjonskildene har altså begge både fordeler og ulemper, og muligheten Kvinner og kreft-studien gir til å sammenholde disse to informasjonskildene med plasmakonsentrasjonsmålinger er derfor særlig verdifull.

RESULTATER

Ved bruk av innsamlede data fra spørreskjemaene i «Kvinner og kreft» har forskergruppen kunnet se nærmere på utfall av ulike eksponeringer. Det gjelder for eksempel kosthold, fysisk aktivitet, prevensjon, hormonbehandling i overgangsalderen, røyking og soling. Vi presenterer her noen av resultatene som antas å være mest interessante for farmasøytter.

Bruk av hormoner og risiko for kreft

Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner. Kvinner og kreft-studien har bidratt til å dokumentere sammenhengen mellom inntak av kjønnshormoner og brystkreft. En studie fra 2002 viste at kvinner har høyere risiko for brystkreft mens de bruker p-piller, og at risikoen ser ut til å øke med økende behandlingstid (13). En senere studie viste at det trolig er østrogenkomponenten i p-pillene som bidrar mest til denne effekten (14). Man må imidlertid huske på at deltakerne i Kvinner og kreft-studien overveiende har brukt de «eldre» utgavene av p-piller,

siden informasjonen om p-pillebruk i disse undersøkelsene er samlet inn på 90-tallet. Effekter av p-piller med tredje generasjons gestagen og lavdose østrogen bør undersøkes i en yngre befolkning. Bruk av p-piller ser for øvrig ut til å gi redusert risiko for eggstokkreft og livmorkreft. Data fra «Kvinner og kreft» tyder derfor på at p-pillebruk trolig ikke gir økt risiko for kreft totalt sett (13), noe som også bekreftes av andre studier (15).

På 1990-tallet ble bruken av hormonterapi rundt overgangsalderen (HT) femdoblet i Norge (16) og økte i de fleste andre vestlige land. Noe av bakgrunnen var observasjonsstudier som viste gunstig effekt på hjerte- og karsykdom, osteoporose og muligens også demens (17). Kvinner og kreft-studien har sammen med andre studier bidratt til å kartlegge risikoprofilen for disse legemidlene (18, 19). Hormonbehandling gir høyere risiko for brystkreft mens behandlingen pågår, og risiko øker med økende behandlingstid. Samtidig kan det se ut til at ulike doseringsregimer gir noe ulik risiko (20). Man fant også at tidligere bruk av p-piller representerte en tilleggsrisiko for brystkreft ved senere bruk av hormoner i overgangsalderen (21). Foruten brystkreft gir HT økt risiko for trombose og slag, men virker gunstig når det gjelder å forebygge beinbrudd og kolorektal kreft (22). Det er derfor viktig med individuell risikovurdering, veiledning og

oppfølging av kvinner som trenger behandling for klimakterieplager.

Spiralbruk og kreft

Livmorkreft, også kalt endometriekreft, er den femte vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. Hvert år rammes mellom 600 og 700 kvinner, de fleste av dem over 60 år (23). Vi kjenner ikke den fullstendige årsaken til at celler i livmorslimhinnen (endometriet) omdannes til kreftceller på et gitt tidspunkt. Vi vet likevel at langvarig østrogenpåvirkning, for eksempel i form av østrogenbehandling, bidrar til kreftutvikling. Behandling av hetetokter i overgangsalderen hos kvinner med intakt livmor, skal derfor alltid gis i kombinasjon med et gestagen. For øvrig medvirker også overvekt til økt østrogennivå i kroppen gjennom produksjon av østrogen fra fettvev.

Bruk av p-piller med innhold av gestagener ser som nevnt ut til å minske faren for livmorkreft. Nylig viste også en forskergruppe ved Universitetet i Tromsø, Norges arktiske universitet, at kvinner med unormal cellevekst i livmora fikk normalisert endometrieslimhinnen etter seks måneders bruk av hormonspiral (Mirena[®], tidligere Levonova[®]) (24). Den positive effekten ved bruk av hormonspiral har riktignok vært kjent i noen tid, men studien fra Tromsø var den første randomiserte kliniske studien som testet hormonspiral mot peroral tilførsel av gestagen, daglig eller cyklisk, og fant spiralen til å være mest effektiv. Totalt 170 kvinner inngikk i den trearmede studien.

På verdensbasis er imidlertid kopperspiral langt hyppigere brukt enn hormonspiral. I «Kvinner og kreft» har vi derfor undersøkt i hvilken grad bruk av kopperspiral påvirker kvinners risiko for livmorkreft. Nesten 50 000 kvinner uten kreftdiagnose inngikk i studien i perioden 1991–2011. To tredeler av kvinnene hadde brukt kopperspiral. Gjennomsnittlig brukstid var åtte år. Estimaten er justert for andre kjente risikofaktorer som overvekt, fysisk aktivitet, alder ved første menstruasjon, bruk av p-piller og antall barnefødsler. Resultatene fra studien er ennå ikke publisert internasjonalt, men de tyder på at bruk av kopperspiral reduserer kvinnes risiko for livmorkreft med rundt 30 % i forhold til risiko hos kvinner uten spiral (Nicolle Mode, personlig meddelelse). Det kan med andre ord synes som om spirallbruk i seg selv, også uten gestagen, reduserer kvinners risiko for livmorkreft. Hvis dette funnet lar seg replikere, kan det ha betydning for kvinner verden over.

Fysisk aktivitet og kreft

De siste tiårenes forskning har vist at fysisk aktivitet virker forebyggende på flere sykdommer og tilstander. Samtidig har forskning vist at aktivitetsnivået hos befolkningen har gått ned i samme periode, og at en sedat livsstil truer god helse og et

langt liv. I «Kvinner og kreft» er det foretatt studier på effekten av fysisk aktivitet på total dødelighet samt dødelighet av hjerte- og karsykdom og brystkreft hos kvinner. Man har også undersøkt hvilken effekt fysisk aktivitet har på risiko for brystkreft (25).

Resultatene fra studiene av fysisk aktivitet tilsier at lavt fysisk aktivitetsnivå hos kvinnene er assosiert med økt risiko for død av alle årsaker sammenliknet med kvinner som har et moderat aktivitetsnivå. Det var en sterkere assosiasjon for hjerte- og kardødelighet enn for død på grunn av kreft.

Lavt fysisk aktivitetsnivå ved 30 års alder ga økt risiko for reseptorpositiv¹ brystkreft, sammenliknet med et moderat aktivitetsnivå. Man så imidlertid ikke noen tilsvarende assosiasjon mellom total brystkreft eller andre undergrupper av brystkreft klassifisert i henhold til reseptorstatus. Resultatene viste derimot at kvinner som hadde et lavt aktivitetsnivå i 14 års alder, og som beholdt dette til 30 års alder og videre i perioden fra 34 til 70 år, hadde redusert risiko for brystkreft sammenliknet med kvinner med moderat aktivitetsnivå i denne perioden. Dette gjaldt spesielt østrogen- og progesteron-reseptorpositiv brystkreft. Disse noe inkonsistente resultatene på risiko for brystkreft understreker viktigheten av å ha store nok studier, gode oppfølgingsdata på fysisk aktivitet gjennom hele livet og også reseptorspesifikke opplysninger om kreftsvulstene.

Det jobbes videre med fysisk aktivitet i «Kvinner og kreft», blant annet er en studie på overlevelse etter brystkreft i gang og resultatene ventes publisert i 2015.

Antidepressiva og kreft

«Kvinner og kreft» har primært fokusert på kjønnshormonenes betydning for kreftutvikling, men inneholder også data på mange andre potensielle risikofaktorer for kreft hos kvinner. Spørsmål om antidepressiva ble inkludert i spørreskjemaet omkring år 2000. Bruken av denne legemiddelgruppen økte kraftig på 90-tallet (16), og var etter hvert blant de mest brukte legemidlene blant kvinner. Årsaken til økt bruk var introduksjonen av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIs). SSRIs hadde gunstigere bivirkningsprofil enn tricykliske antidepressiva (TCA) og tok fort over som førstevalg ved medisinsk behandling av depresjon. Indikasjonen ble dessuten bredere for SSRIs enn TCA, med utvidelse til blant annet sosial angst og posttraumatisk stresslidelse. SSRIs har også vært lansert som

1. Når brystkreft diagnostiseres, undersøkes svulsten også for fire biomarkører: hormonreseptorene østrogen- og progesteronreseptor; HER2-reseptor og en markør som kalles Ki67 som sier noe om hvor fort cellene deler seg. Biomarkører sier noe om prognose og har betydning for valg av behandling (fra <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/brystkreft/>).

et ikke-hormonelt alternativ til hormontilskudd i overgangsalderen (HT)(26). Kvinner bruker dobbelt så mye antidepressiva som menn (www.reseptregisteret.no).

Tanken om at SSRIs eller TCA er potensielle risikofaktorer for brystkreft kommer opprinnelig fra dyrestudier (27, 28). Farmakoepidemiologiske studier har siden vist motstridende resultater når det gjelder effekt hos mennesker, men de fleste har ikke funnet noen sammenheng mellom antidepressiva og kreft (29, 30). Et prosjekt innenfor Kvinner og kreft-studien skal forsøke å belyse denne problemstillingen. Målet med prosjektet er å beskrive forbruksmønsteret av antidepressiva blant norske kvinner og undersøke om SSRI-bruk kan gi økt risiko for kreft i bryst, eller sentralnervesystemet. I tillegg skal prosjektet validere spørreskjemaopplysningene omkring SSRI-bruk i Kvinner og kreft-studien, det vil si vurdere i hvor stor grad vi kan stole på de innsamlede data. Kvinner og kreft-studien har tidligere vist at spørsmål om HT («Bruker du hormontilskudd nå?») er valide (5). Bruk av SSRIs kan være underrapportert i større grad enn bruk av HT, og spørreskjemaedata kombinert med informasjon fra Reseptregisteret og analyse av blodprøver skal gi svar på om det er tilfelle.

Andre resultater

En studie på inntak av tran viste en mulig sammenheng med generell sunn livsstil (31) og en EPIC-studie med «Kvinner og kreft»-data viste en nord-sør-gradient når det gjelder bruk av kosttilskudd i Europa, med høyere inntak i nord (32).

Data fra «Kvinner og kreft» har også vært benyttet til å se på mulige konsekvenser av bruk av hudprodukter med innhold av parabener. Stoffenes østrogenliknende egenskaper har gitt grunn til bekymring med hensyn til mulig sykdomsrisiko ved utstrakt bruk. Plasmakonsentrasjonsmålinger kombinert med selvrapporterte opplysninger fra kvinnene om bruk av hudprodukter (lotion, krem etc.) viste forhøyede nivåer av metylparabener hos 63 % av kvinnene (33). Parabennivået var signifikant assosiert med daglig eller hyppigere bruk av hudlotions. Dette til tross for parabeners korte halveringstid i kroppen. Det gjenstår å se hvilke helsemessige konsekvenser dette kan ha.

I et samarbeid med svenske kollegaer fant man at risiko for malignt melanom økte med antall tilfeller av soleksponering eller solariumbruk i tidlig voksenalder (34). Naturlig rødhårede kvinner med mange føflekker representerte en særlig utsatt gruppe. Antall solforbrenninger og badeferier i Syden i de første tre tiår av livet og solariumbruk fra 30–50 års alder bidro signifikant til økt risiko for melanom.

OPPSUMMERING

«Kvinner og kreft» er en verdifull kilde til forskning blant annet på bruk og effekt av lege-

midler blant kvinner. Data er av god kvalitet og representative for norske kvinner, svarprosenten er tilfredsstillende og resultatene relevante. Forskerne som jobber med data fra denne studien er svært takknemlige for innsatsen fra alle deltakende kvinner rundt om i landet.

Fortsatt pågår det datainnsamling i «Kvinner og kreft». Det åpner for oppdatering av opplysninger og øker mulighetene for oppfølgingsstudier. Biobanken, sammen med informasjonen fra spørreskjemaene, medvirker til at studien kan undersøke forskningshypoteser som befinner seg i forskningsfronten internasjonalt.

Til nå har tre farmasøyer (Kjersti Bakken, Vanessa Dumeaux og Marit Waaseth) tatt doktorgrad på dette materialet. Toril Bakken er i gang med sitt doktorgradsprosjekt innen helkorn, et nordisk samarbeidsprosjekt hvor «Kvinner og kreft» deltar (Nordic Health – Whole Grain Food (HELGA) – Nordic Center of excellence (NCoE) (www.helgawholegrain.org/), og Tomas Løg er postdoktor på prosjektet om antidepressiva og kreft. I tillegg har data fra «Kvinner og kreft» bidratt til fire masteroppgaver i farmasi, og to til var underveis høsten 2014.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Meirik O, Adami H-O, Christoffersen T et al. Oral contraceptive use and breast cancer in young women. A joint national case-control study in Sweden and Norway. *The Lancet* 1986; 328: 650–4.
2. Lund E, Gram IT. Response rate according to title and length of questionnaire. *Scand J Soc Med* 1998; 26: 154–60.
3. Lund E, Dumeaux V, Braaten T et al. Cohort Profile: The Norwegian Women and Cancer Study – NOWAC – Kvinner og kreft. *Int J Epidemiol* 2007; 37: 36–41.
4. 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 Control* 2003; 14: 1001–8.
5. Waaseth M, Bakken K, Dumeaux V et al. Hormone replacement therapy use and plasma levels of sex hormones in the Norwegian Women and Cancer Postgenome Cohort – a cross-sectional analysis. *BMC Women's Health* 2008; 8: 1.
6. Waaseth M, Olsen K, Rylander C et al. Sex hormones and gene expression signatures in peripheral blood from postmenopausal women – the NOWAC postgenome study. *BMC Medical Genomics* 2011; 4: 29.
7. Olsen KS, Fenton C, Frøyland L et al. Plasma Fatty Acid Ratios Affect Blood Gene Expression Profiles – A Cross-Sectional Study of the Norwegian Women and Cancer Post-Genome Cohort. *PLoS One* 2013; 8: e67270.
8. Lund E, Dumeaux V. Towards a more functional concept of causality in cancer research. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2010; 1: 124–33.
9. Nakling M. Bruk av legemidler og kosttilskudd blant postmenopausale kvinner i ACUFLASH-studien. Masteroppgave. Tromsø: Institutt for farmasi, Det helsevitenskapelige fakultet, UiT Norges arktiske universitet, 2008.
10. Larsen HN. Sosioøkonomisk status og bruk av kosttilskudd blant middelaldrende kvinner: kvinner og kreft-studien. Masteroppgave. Tromsø: Institutt for farmasi, Det helsevitenskapelige fakultet, UiT Norges arktiske universitet, 2012.
11. Thoresen M-BS. Legemiddelbruk og bruk av kosttilskudd blant middelaldrende kvinner i Norge: kvinner og kreft-studien. Masteroppgave. Tromsø: Institutt for farmasi, Det helsevitenskapelige fakultet, UiT Norges arktiske universitet, 2012.
12. Tytlandsvik V. Inntak av vitamin A, D og E blant middelaldrende norske kvinner – en tverrsnittsstudie. Masteroppgave. Tromsø Institutt for farmasi, Det helsevitenskapelige fakultet, UiT Norges arktiske universitet, 2014.
13. Kumle M. Aspects of women's health in relation to use of hormonal contraceptives and pattern of child bearing. Tromsø: UiT Norges arktiske universitet, Det helsevitenskapelige fakultet, Institutt for samfunnsmedisin, 2003. ISBN: 82-90262-78-7.
14. Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003; 105: 844–50.
15. Cibula D, Gompel A, Mueck AO et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 631–50.
16. Sakshaug S. (ed) Legemiddelforbruket i Norge 2009–2013. Folkehelseinstituttet, Oslo, Legemiddeldelstatistikk. 2014; 1.
17. Ravn SH, Rosenberg J, Bostofte E. Postmenopausal hormone replacement therapy – clinical implications. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1994; 53: 81–93.
18. Bakken K, Alsaker E, Eggen AE et al. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer study. *Int J Cancer* 2004; 112: 130–4.
19. Bakken K, Eggen AE, Lund E. Side-effects of hormone replacement therapy and influence on pattern of use among women aged 45–64 years. The Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study 1997. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 850–6.
20. Bakken K, Fournier A, Lund E et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011; 128: 144–56.
21. Lund E, Bakken K, Dumeaux V et al. Hormone replacement therapy and breast cancer in former users of oral contraceptives – The Norwegian Women and Cancer study. *Int J Cancer* 2007; 121: 645–8.
22. Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
23. Larsen IK. (ed) Cancer in Norway 2012 – Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Krefregisteret, 2014.
24. Ørbo A, Vereide AB, Arnes M et al. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *BJOG* 2014; 121: 477–86.
25. Borch KB. Physical activity, mortality and breast cancer risk: the Norwegian Women and Cancer Study. Tromsø: UiT Norges arktiske universitet, Det helsevitenskapelige fakultet, Institutt for samfunnsmedisin, 2013. ISBN: 978-82-90263-51-0.
26. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF et al. Hot flushes. *The Lancet* 2002; 360: 1851–61.
27. Hilakivi-Clarke L, Wright A, Lippman ME. DMBA-induced mammary tumor growth in rats exhibiting increased or decreased ability to cope with stress due to early postnatal handling or antidepressant treatment. *Physiology & Behavior* 1993; 54: 229–36.
28. Brandes LJ, Arron RJ, Bogdanovic RP et al. Stimulation of Malignant Growth in Rodents by Antidepressant Drugs at Clinically Relevant Doses. *Cancer Research* 1992; 52: 3796–800.
29. Eom C-S, Park S, Cho K-H. Use of antidepressants and the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 635–45.
30. Cosgrove L, Shi L, Creasey DE et al. Antidepressants and Breast and Ovarian Cancer Risk: A Review of the Literature and Researchers' Financial Associations with Industry. *PLoS One* 2011; 6: e18210.
31. Brustad M, Braaten T, Lund E. Predictors for cod-liver oil supplement use – the Norwegian Women and Cancer Study. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 128–36.
32. Skeie G, Braaten T, Hjartaker A et al. Use of dietary supplements in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition calibration study. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: S226–S38.
33. Sandanger TM, Huber S, Moe MK et al. Plasma concentrations of parabens in postmenopausal women and self-reported use of personal care products: the NOWAC postgenome study. *J Expos Sci Environ Epidemiol* 2011; 21: 595–600.
34. Veierød MB, Adami H-O, Lund E et al. Sun and Solarium Exposure and Melanoma Risk: Effects of Age, Pigmentary Characteristics, and Nevus. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2010; 19: 111–20.

Manuskriptet ble mottatt 1. oktober 2014 og godkjent 2. desember 2014.

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

The Norwegian Women and Cancer study

The Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study is a population based cohort study. It is primarily a questionnaire based survey that includes almost 172 000 women. Among these, 50 000 have contributed blood samples for biomarker measurements and gene expression analysis. The study biobank also includes breast tissue samples from breast cancer cases and healthy controls. The combination of data sources renders the NOWAC study unique.

The women are randomly drawn from the Central Population Register database and were 30–70 years old at first survey. The data collection started in 1991 and is still on-going. The aim is to find potential associations between women's life style, including drug use, and cancer risk. The study is suited for cross-sectional analyses as well as follow-up studies through linking to different health registries, for instance to investigate cancer morbidity and mortality. Several such linkages have been performed.

NOWAC is since 1998 included in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). This is a collaboration of researchers in ten European countries.

This article presents the NOWAC study and some of its results so far.