



1

Hvad er risikoen for udvikling af brystkræft ved kontinuerlig kombineret behandling med østrogen og gestagen ved klimakterielle gener

– et litteraturstudium –

Martin Bell Lybecker

Gunvor Hviid Steffensen

Martin Lynge Østergaard

Holdnr.: FT50

Vejleder: Hanne Heje

¹ Illustration af Monica Garwood

Introduktion:	2
Formål	3
Metode	3
Resultater:	5
Diskussion:	6
Valg af hormonpræparat og administrationsform:	6
Alder ved opstart af hormonbehandling	7
Varigheden af hormonbehandling	7
Perspektivering af risiko	8
Ulemper ved vores studie	9
Konklusion	9
Perspektivering	9
Litteraturliste	12

Introduktion:

De fleste kvinder går i overgangsalderen i 47 til 55 års alderen.

I forbindelse med overgangsalderen ændres hormonbalancen. Det største udsving ses ved østrogenniveauet, der falder med op til 90%. Forud herfor ses en nedsat produktion af progesteron som følge af anovulation og dermed manglende dannelse af corpus luteum. Det gradvise fald i progesteron kan medføre blødningsforstyrrelser, mens det svingende og faldende østrogenniveau kan medføre gener, der kommer til udtryk ved hede-svede ture, tørhed af slimhinder, led- og knoglesmerter, humørændringer og påvirket libido. Disse symptomer kaldes også klimakterielle gener. De hyppigste gener er hede-svedeture og vaginal tørhed.

Menopause tidspunktet fastlægges retrospektivt efter 12 måneder med ubrudt amenore og menopausen defineres som tidspunktet for den sidste menstruation.¹

Der er stor variation i sværhedsgraden af symptomerne for de enkelte kvinder. Nogle kvinder oplever minimale eller ingen gener, mens andre kvinder er svært påvirkede, hvorfor behandling kan komme på tale, omend niveauet for behandlingsindikation vil være individuelt. Behandlingen retter sig mod det nedsatte østrogenniveau. Østrogentilskud kan gives som lokalbehandling i.e. som vaginalt tilskud eller som systemisk behandling i form af plaster, transdermal gel eller tabletbehandling. Ved systemisk behandling tillægges gestagen hos kvinder med bevaret uterus for at beskytte mod østrogens proliferative effekt på endometriet.^{2,3}

Systemisk hormonterapi mod gener i klimakteriet og menopausen har været vidt udbredt og blev anvendt i stigende grad gennem 1990'erne. Behandlingen er dog aftaget efter 2002 hvor Women's Health Initiative(WHI) studierne blev afbrudt, da det blev vurderet, at ulemperne ved hormonbehandling oversteg fordelene. Særligt forekomst af brystkræft tilfælde spillede en rolle. I dag anvender ca. 25 % af danske kvinder hormoner i en periode i forbindelse med overgangsalderen mod 50 % i 1990'erne.⁴

Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi's(DSOG) guideline "Postmenopausal hormonterapi" tager udgangspunkt i NICE guideline fra 2015. Her beskrives, at menopausal hormonbehandling med østrogen og gestagen kan være forbundet med en øget risiko for brystkræft. Rekommandationerne i NICE guideline er baseret på WHI studierne, hvor populationen bestod af amerikanske kvinder uden vasomotoriske symptomer. Kvinderne havde generelt en betydelig komorbiditet og en gennemsnitsalder på 65 år. Endelig anvender vi ikke de pågældende hormonpræparater i Danmark (konjugerede ekvine østrogener).

Ud fra ovennævnte findes aktuelle guidelines for behandling med kombineret gestagen og østrogen ved klimakterielle gener ikke fyldestgørende i forhold til vurderingen af risikoen for udvikling af brystkræft. I denne opgave vil vi derfor se på netop denne risiko.

Formål

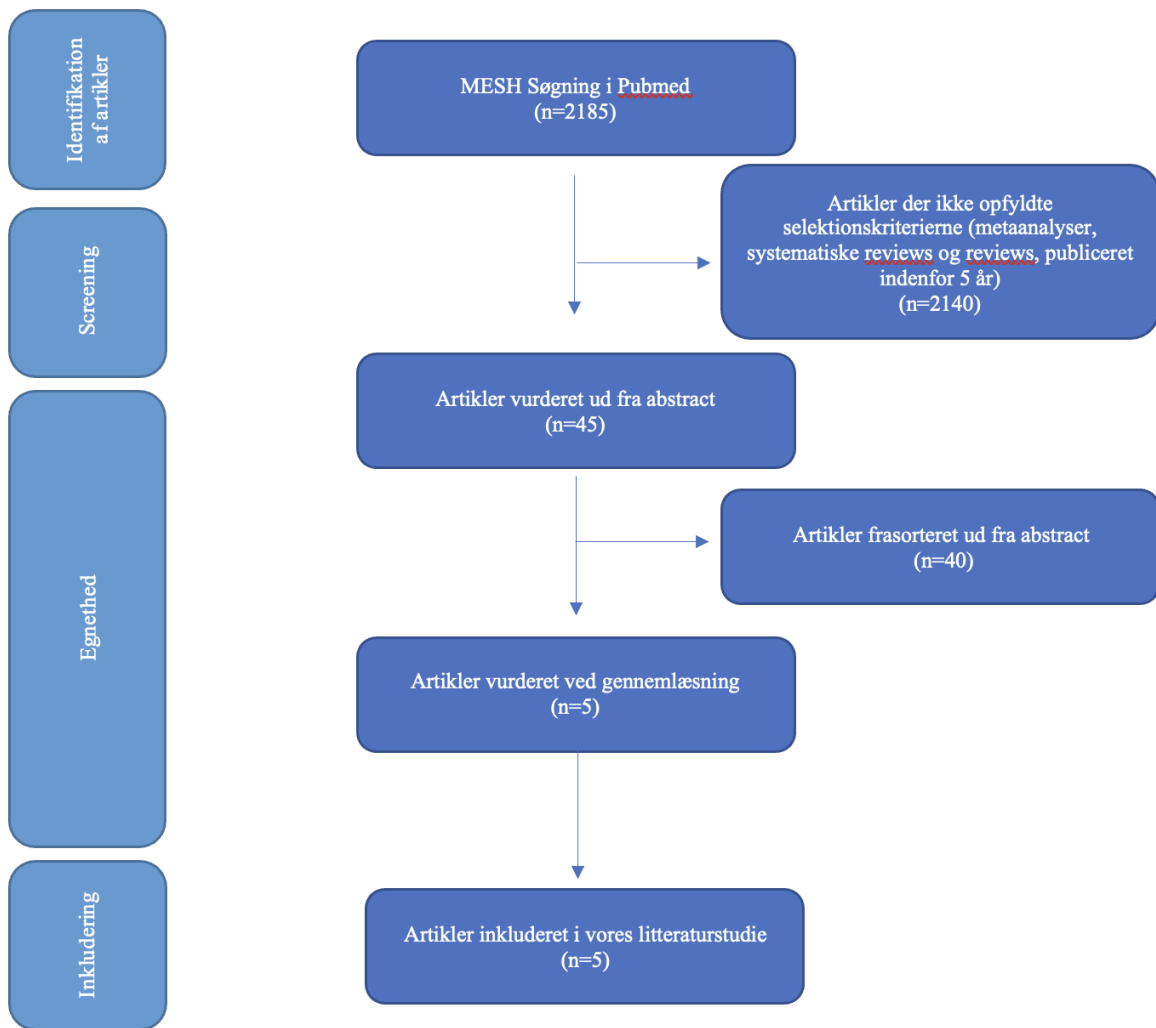
I vores hverdag i almen praksis sidder vi hyppigt over for kvinder med klimakterielle gener, der efterspørger rådgivning. Vi ønsker at kunne vejlede disse kvinder så godt som muligt, så deres valg om behandling er baseret på et velinformeret og opdateret grundlag. Derfor vil vi undersøge følgende:

Er der en øget risiko for udvikling af brystkræft ved kontinuerlig kombineret behandling med østrogen og gestagen hos postmenopausale kvinder med bevaret uterus?

Metode

Vi finder, at et litteraturstudie vil være en velegnet metode til at besvare vores forskningsspørgsmål. Vi har foretaget litteratursøgning i Pubmed databasen med MeSH-terms "Breast neoplasms" [MeSH] AND "estrogen replacement therapy"[MeSH]. Søgningen blev foretaget 18.5.2021 og resulterede i 2185 artikler. Vi begrænsede søgningen til metaanalyser, systematiske reviews og reviews publiceret inden for de sidste 5 år, hvilket resulterede i 45 artikler. Alle 3 forfattere gennemlæste uafhængigt artiklernes abstract og frasorterede artikler, som ikke bidrog til opgavens formål. Der var bred konsensus i forhold til 5 artikler, der blev læst i deres helhed. Processen ved udvælgelse af artiklerne er illustreret på figur 1.

Herudover har vi benyttet baggrundslitteratur i form af gældende retningslinjer for hormonbehandling af klimakterielle gener fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Lægehåndbogen samt Pro.medicin.dk



Figur 1 Processen ved udvælgelse af artikler

Resultater:

Forfatter	Titel	Type	Udgivelsesår	Resultat
Palacios S. et al	Progesteron safety and tolerance in hormonal replacement therapy ⁵	Review. Data fra WHI studierne sammenholdt mere nyere studier.	2016. Expert opinion on drug safety	WHI: Signifikant øget risiko for udvikling af brystkræft ved brug af kombinationsbehandling med østrogen +medroxyprogesteronacetat i forhold til placebo, men dog kun ved kvinder, der tidligere havde brugt hormonbehandling. (p<0,001). Insufficente data ift vurdering af risikoen ved brug af forskellige typer af progesteroner, men antydning af at naturligt progesteron og dydrogesteron har en lavere risikoprofil.
Lobo A.	Hormone replacement therapy: Current thinking ⁶	Review. Data fra WHI studierne. Berører kort andre studier.	2016. Expert opinion on drug safety	Vurdering: Raske kvinder mellem 50-59 år vurderes at have en meget favorabel risk/benefit ratio. Ved kombinationsbehandling er valg af progesteron type og administrationsform vigtig ift risikoen for udvikling af brystkræft. WHI: Signifikant øget risiko for udvikling af brystkræft ved brug af kombinationsbehandling med østrogen+medroxyprogesteronacetat sammenlignet med placebo, men dog kun ved kvinder, der tidligere havde benyttet hormonbehandling.
Lobo A. et al	Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause ⁷	Review. Data fra WHI studierne sammenholdt mere nyere studier.	2017. Climacteric: the journal of the International Menopause Society	“Timing” hypotesen: Kvinder der har haft menopause inden for 6 år har mange fordele og få risici ved hormonbehandling, særligt ved østrogen baseret behandling. Observationelle studier: Tyder på, at kombinationsbehandling med “naturligt progesteron” eller dydrogesteron og østrogen ikke øger risikoen for udvikling af brystkræft. WHI: Signifikant øget risiko for udvikling af brystkræft ved brug af kombinationsbehandling med østrogen+medroxyprogesteronacetat sammenlignet med placebo, men dog kun ved kvinder, der tidligere havde benyttet hormonbehandling.
Stute P et al	The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: A systematic review ⁸	Review. Data fra 2 metaanalyser, 1 retrospektivt kohortestudie, 2 prospektive kohortestudier, 1 case-control studie og 2 placebo kontrollerede randomiserede studier	2017. Nature. Endocrinology	En metaanalyse finder odds ratio på 1,00 (0,83-1,20) for udvikling af brystkræft ved behandling med østrogen og naturligt progesteron sammenlignet med ubehandlede. Der findes ikke signifikant øget risiko ved behandling med østrogen og dydrogesterone versus placebo (OR 1,1(0,89-1,2) behandlingsvarighed er ikke oplyst. En metaanalyse finder en RR på 0,67 (0,55-0,81)for udvikling af brystkræft for patienter behandlet med østrogen kombineret med “naturligt” progesteron versus syntetisk.
Collaborative Group on hormone factors in Breast cancer	Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence ⁹	Metaanalyse	2019. The Lancet	Inkluderet data fra 58 studier, omend ingen af de ovenstående studier er medtaget.. Ved 1-4 års brug af østrogen og progesteron fandtes RR 1,60 (CI95 % 1,52-1,69) for udvikling af brystkræft sammenlignet med ubehandlede. Efter 5-14 års brug af østrogen og progesteron RR 2,08 (CI95 % 2,02-2,15) for udvikling af brystkræft sammenlignet med ubehandlede. Lignende resultater for naturligt progesteron

Figur 2 Udvalgte artikler listet efter publikationsdato.

Diskussion:

Symptomatisk behandling af overgangsalder relaterede gener bør bero på et samråd mellem den enkelte kvinde og lægen, hvor fordele og potentielle risici diskuteres. Af ovenstående resultater fremgår, at der ved behandling med kombineret hormonbehandling med østrogen og progesteron kan foreligge en øget risiko for udvikling af brystkræft. Omend der ikke optræder konsensus i forhold til graden af risikoen.

Forsker-gruppen Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer har foretaget en omfattende metaanalyse af publicerede og upublicerede epidemiologiske data. I alt 108.647 postmenopausale kvinder, som udviklede brystkræft. De fandt, at alle typer hormonbehandling, undtaget vaginale østrogener, var associeret med øget risiko for brystkræft. Inklusiv kombinationsbehandling med naturligt progesteron.

Der var primært tale om en øget forekomst af østrogenreceptor-positive brystkræfttilfælde, hvilket støtter antagelsen om sammenhæng (kausalitet).

Lobo et al samt Palacios et. al har taget udgangspunkt i data fra WHI studierne. I WHI studierne blev 27.347 postmenopausale kvinder inkluderet og man fandt en HR ved østrogen+medroxyprogesteronacetat på 1.24 sammenlignet med placebo. Lobo et al samt Palacios har taget højde for confounders i form af: Alder, etnicitet, BMI, antal fødsler, alder ved første fødsel, rygning, alkohol og familiehistorie for brystkræft. Der er foretaget stratificering for alder, hvorved der udelukkende findes en signifikant øget risiko for udvikling af brystkræft ved hormonbehandling med østrogen og progesteron hos de kvinderne, som tidligere har været behandlet med hormonterapi.

Stute et al har taget udgangspunkt i et fransk prospektivt kohortestudie med 80.377 kvinder, hvor der findes en RR 1,00 (0,83-1,11) ved brug af østrogen og naturligt progesteron mod placebo, og dermed ikke signifikant øget risiko.

Studierne benytter forskellige statistiske begreber herunder hazard ratio (HR) og relativ risiko (RR), men disse begreber er udtryk for det samme.

Valg af hormonpræparat og administrationsform:

Der er diskrepans i forhold til studierne resultater, hvad angår betydningen af typen af progesteron i forhold til risikoen for udvikling af brystkræft.

Naturlig progesteron fremstilles i laboratoriet, men som på molekylær plan er identisk med det naturlige, humane progesteron. Dette er i modsætning til syntetisk progesteron, kendt som progestin, hvilket har en kemisk struktur, der blot minder om det humane progesteron. I studierne fremgår ikke hvilke naturlige progesteroner, der er benyttet.

Collaboration group finder højest risiko ved norethisteron-, levonorgestrel- og medroxyprogesteronholdige kombinationspræparater og beskriver, at risikoen ved brug af naturlig progesteron stort set ikke er forskellig herfra. Den laveste risiko findes ved kombinationspræparat med gestagenet dydrogesteron, der ikke har androgen- eller

østrogen- aktivitet. Dydrogesteron er ikke markedsført i Danmark. Der findes samme forhøjede risiko ved oral og dermal hormon administration.

Stute et al. finder en øget risiko for udvikling af brystkræft ved behandling med norethisteron-, levonorgestrel- og medroxyprogesteronholdige kombinationspræparater. Men i modsætning til Collaboration Group findes der ikke øget risiko ved behandling med østrogen og naturligt progesteron. Der findes heller ikke øget risiko ved brug af dydrogesteron efter 5 års behandling. En mulig forklaring kan være forskel mellem valg af progesteron, skift mellem progesteroner, dosis og varighed af behandlingen. Dertil argumenteres for at risikoen for brystkræft som følge af postmenopausal hormonbehandling er relativt lav sammenlignet med risikoen for samfundserhvervet brystcancer hvilket kan give betydningsfulde udslag, når der korrigeres for confoundere.

Palacios et al pointerer, at der er store forskelle på de forskellige progesteroners kemiske struktur og deres evne til at bindes til forskellige steroid receptorer set i in vitro studier og i dyrestudier.

Lobo et al henviser til flere observationsundersøgelser, der tyder på, at kombinationsbehandling med naturligt progesteron eller dydrogesteron ikke øger risikoen for udvikling af brystkræft.

Det kan tilmed problematiseres, at der ikke er entydig viden om hvilken dosis af østrogen, der kan påvirke de positive effekter. Der peges på en dosis på 0,635mg/døgn hvilket er det, der er brugt i flere studier.⁶

Alder ved opstart af hormonbehandling

I WHI studiet, fandt man at kvinder der fik hormonbehandling i mere end 5 år havde en let øget risiko for at få brystkræft. Lobo et al henviser til at kvinderne i WHI studiet havde en høj gennemsnitsalder (63 år) samt at flere var overvægtige, begge dele kunne være potentielt vægtige confounders. I fedtvæv ses en øget produktion af østrogen og dermed en mulig øget risiko for brystkræft ved overvægtige. Hertil kommer at ældre kvinder ofte er mere overvægtige end yngre kvinder. Ved revurdering af data, hvor man foretog stratificering for alder kunne der ikke påvises en signifikant øget risiko for brystkræft hos yngre kvinder (alder 50-59år), der havde modtaget hormonbehandling. Omvendt fandt man at hormonbehandlingen reducerede risikoen for hjertekarsygdomme og død. Disse fund har givet anledning til timing hypotesen, at hormonbehandling kan have en gavnlig effekt såfremt den påbegyndes få år efter menopausen, men potentielt kan have en skadelig effekt ved længere tids behandling flere år efter menopausen.⁴

Biotilgængeligheden kan ligeledes være afhængig af alderen. Med alderen ses der en reduktion i enzymet cytochrom P450 samtidig med en lavere glomerulær filtration. Dette medfører en højere koncentration af progesteron i blodet og dermed en højere eksponering i vævet, som kan være en del af årsagen til den øgede risiko for brystkræft, der ses i takt med alderen.⁵

Varigheden af hormonbehandling

Collaboration group finder at der efter ophør med hormonbehandling fortsat findes en øget risiko i over 10 år samt at graden af risiko øgning afhænger af varigheden af tidligere

hormonbehandling i menopausen. Ved mindre end 1 års tidligere hormonbehandling i menopausen fandt man kun en mindre øget risiko. Ved 5 års hormonbehandling i menopausen begyndende ved 50 års alderen øges incidensen for brystkræft med 1 ud af 50 for de kvinder, der behandles med kontinuerlig østrogen og progesteron.

Ved 10 års hormonbehandling i menopausen vil de respektive risici være ca. dobbelt så høje. Disse tal betyder, at for kvinder med normal kropsvægt i udviklede lande vil 5-års hormonbehandling i menopausen startende ved 50-års alderen medføre en stigning i 20-års risiko for brystkræft i aldersgruppen 50-69 år afhængig af specifik hormonbehandling:

Omtrent halvdelen af det øgede antal brystkræfttilfælde vil opstå inden for de første 5 års igangværende hormonbehandling. Den anden halvdel vil opstå inden for de følgende 15 års tidligere behandling. Ved 10 års hormonbehandling i menopausen vil de respektive stigninger i incidensen være ca. dobbelt så høje.

Stute et al finder også, at varigheden af behandlingen har indflydelse på risikoen for brystkræft. Ved behandling under 5 år findes ikke signifikant øget risiko ved behandling med østrogen og naturligt progesteron, men ved brug over fem år findes en signifikant øget risiko med RR 1,31 (CI: 1,15-1,48). Slutteligt præsenteres data efter ophør af over 5 års hormonbehandling. Her ses en fortsat signifikant øget risiko for brystkræft ved brug af syntetisk progesteron, RR 1,34 (CI: 1,04-1,73), hvorimod der ikke kan påvises signifikant øget risiko ved naturligt progesteron RR 1,15 (CI: 0,93-1,42).

Såvel Palacios et al samt Stute et al. finder at langvarig behandling (over 5 år) med naturligt progesteron/dydrogesteron er dårligt belyst. Generelt er studierne som nævnt ovenfor behæftet med mange usikkerheder, herunder manglende kendskab til compliance, administrationsvej og dosis.

Perspektivering af risiko

Ifølge Lobo er de negative effekter sjældne. De peger på en brystkræft incidens på 2,5 promille (1 pr. 400 kvinder pr. 5. år), hvorimod lindringen i symptomerne findes hos mellem 800 og 900 kvinder pr. 1.000 kvinde pr. 5. år.⁴

Risikoen for brystkræften er således lille, mens de klimakterielle gener, herunder søvnbesvær, humørændring er væsentlige forringelser af livskvaliteten. Således foreligger der en favorabel risk benefit ratio for kombinationsbehandling hos nogle kvinder. Det drejer sig om raske kvinder i alderen 50-59 år, der har opstartet hormonbehandling senest 10 år efter menopausen.

Det er bemærkelsesværdigt så stor en forskel der findes i incidensen for udvikling af brystkræft ved Collaborate Group i forhold til Lobo. 1 ud af 50 kvinder versus 1 ud af 400 kvinder. En forklaring kunne være, at der i Collaborate groups artikel er meget stor spændvidde i behandlingsvarigheden, hvilket kan camouflere store forskelle mellem risiko ved 5 år og 14 års brug.

Lobo og Stute et al. påpeger at risikoen for udvikling af brystkræft ved 5 års hormon kombinationsbehandling med østrogen og progesteroner er lavere end risikoen for brystkræft ved overvægt, sen fødsel af første barn, høj densitet af brystvæv og erhverv (fx stewardesse).

Ulemper ved vores studie

Vores studie er et mindre litteraturstudie baseret på 5 artikler. Litteratursøgningen er foretaget, som beskrevet i metodeafsnittet. Der er foretaget selektion af artikler ud fra publikationsdato og type. For at begrænse risikoen for at overse relevante artikler har alle 3 forfattere individuelt gennemlæst abstract og udvalgt de artikler, der behandler vores problemformulering. Endelig kunne en gennemlæsning af samtlige artiklers referencer have bidraget til yderligere artikler.

Det bør også nævnes, at 3 af vores artikler tager udgangspunkt i WHI studierne. 2 af disse artikler er tilmed skrevet af samme forfatter. Vi har fundet, at alle 3 artikler bidrager med brugbare informationer. Dog kunne man have overvejet at udelade den ene af artiklerne af Lobo.

Konklusion

Vores litteraturstudie viser, at resultaterne i de forskellige artikler alle peger på, at der ved behandling med kombineret hormonbehandling med østrogen og progesteron kan ses en øget risiko for udvikling af brystkræft.

Således vurderes, at svaret på vores forskningsspørgsmål: Er der en øget risiko for udvikling af brystkræft ved kontinuerlig kombineret behandling med østrogen og gestagen hos postmenopausale kvinder med bevaret uterus? er ja, omend der ikke er enighed om graden af risikoen eller optimal behandlingsvarighed, der ikke medfører betydelig øget risiko.

Hertil kommer, at flere studier tyder på, at valg af type af progesteron har betydning for risikoen. Således tegner det til, at kombinationsbehandling med naturlig progesteron eller dydrogesteron har en mere gunstig risikoprofil. Dog vurderes det i flere af vores artikler, at den aktuelle litteratur er insuffICIENT, særligt hvad angår langvarig behandling over 5 år.^{5,8}

Perspektivering

Der er ud fra ovenstående grobund for yderligere studier, der ser nærmere på risikoprofilen ved brug af kombinationsbehandling med østrogen og naturligt progesteron eller dydrogesteron.

På nuværende tidspunkt er der blot markedsført ét naturligt progesteron (Utrogestan) i Danmark.

På figur 3 er anført en liste med de hyppigst benyttede præparater i Danmark, utrogestan figurerer ikke på denne liste.

Lægemiddel	Lægemiddelform	Dosis*
<i>Klimakterielle blødningsforstyrrelser</i>		
Dienogest	tablet	2 mg dagligt i 10 dage
Medroxyprogesteronacetat	tablet	10 mg dagligt i 10 dage
Levonorgestrel	intrauterint indlæg	20 mikrogram/24 timer
<i>Vasomotoriske og andre klimakterielle og menopausale gener hos kvinder med livmoder</i>		
Estradiol, norethisteronacetat	depotplaster	50+170 mikrogram/24 timer
Estradiol, noresthestironacetat	tablet	1+0,5 mg
Estradiol, drospirenon	tablet	1+2 mg
Estradiolvalerat, medroxyprogesteronacetat	tablet	1+2,5 mg
<i>Vasomotoriske og andre klimakterielle og menopausale gener hos kvinder uden livmoder</i>		
Estradiol	depotplaster	25 mikrogram/24 timer
Estradiol	gel	0,5 mg/dosis sv.t. 0,6 mg/g
Estradiol	tablet	1 mg
<i>Urogenitale gener</i>		
Estradiol	vaginaltablet	10 mikrogram 2×ugentlig
Estradiol	vaginalindlæg	7,5 mikrogram/24 timer
Estriol	vagitorie/vaginal-creme	0,5 mg 2×ugentlig

Figur 3. Forslag til hormonbehandling ved klimakterielle og menopausale gener.

Ordination af hormonpræparater er som så meget anden medicinsk behandling igen blevet en kompliceret klinisk beslutning, vanskeliggjort af at risikoen for brystkræft ikke med sikkerhed bliver opvejet af en generel gunstig effekt. Symptomatisk behandling af overgangsalder relaterede gener bør bero på et samråd mellem den enkelte kvinde og lægen, hvor fordele og ulemper samt alternativer diskuteres. Hvis kvinden har behov for og ønsker behandling, skal dette ske på baggrund af en dialog med lægen. Det er vigtigt, at kvinden forstår, at der overordnet er risiko forbundet med at tage hormoner, specielt i længere tid, men også, at risikoen for den enkelte kvinde er lille i absolutte tal. For kvinden skal risikoen ved behandling sammenholdes med individuelle faktorer, som f.eks. forekomst af brystkræft i familien, øget risiko for knogleskørhed og sværhedsgrad af symptomerne. Det er essentielt, at den praktiserende læge oplyser om risikoen for brystkræft og at behandlingen **følges med faste planlagte kontroller** og jævnligt pauseres for at se, om der fortsat er behandlingsbehov.

Her må det tilføjes, at det i vores optik må synes mest nærliggende at behandle med henblik på at symptomlindre for overgangsalderen og ikke at have et enøjet fokus på den mulige

beskyttende effekt. Således bør man vælge den mindst mulige dosis, der giver symptomlindring, naturligvis under hensyntagen til kontraindikationer. Ved hormonterapi for klimakterielle gener i forbindelse med naturlig menopause kan man generelt ikke anbefale behandling i mere end 5 år grundet den øgede risiko for brystkræft. Hvis kvinden fortsat har invaliderende klimakterielle gener, må behandlingsvarigheden afhænge af en afvejning mellem livskvalitet og relative risiko. Klimakterielle gener kan således behandles med kombinationsbehandling med østrogen og progesteron. Kvinden bør have information om forventet effekt på generne, kortlægning af kontraindikationer, behandlingsvarighed, risici samt potentielle bivirkninger til behandlingen, så beslutning omkring behandling træffes på et velinformeret grundlag.

Litteraturliste

[1]Lægehåndbogen

[2]DSOG

[3]Gynækologi 4. udgave

[4]Løkkegaard E. et al. Hormonbehandling til klimakteriet og menopausen. Rationel farmakoterapi. 6.2016

[5]Palacios S. et al Progesteron safety and tolerance in hormonal replacement therapy2016. Expert opinion on drug safety

[6]Lobo A. et al Hormone replacement therapy 2016. Expert opinion on drug safety

[7]Lobo A. et alBack to the future. Nature. Endocrinology

[8]Stute P et alThe impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review 2017. Climacteric: the journal of the International Menopause Society.

[9]Collaborative Group on hormone factors in Breast cancer Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence2019. The Lancet