

Statusartikel

Lokal østrogenbehandling og recidivrisiko hos kvinder i endokrin adjuverende brystkræftbehandling

Lisette Hvid Hovgaard¹, Julie H. Tharin², Signe Borgquist^{3, 4} & Pernille Ravn⁵

1) Afdeling for Gynækologi, Fertilitet og Fødsler, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Graviditet og fødsel, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital, 3) Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital, 4) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, 5) Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2025;187:V03240184. doi: 10.61409/V03240184

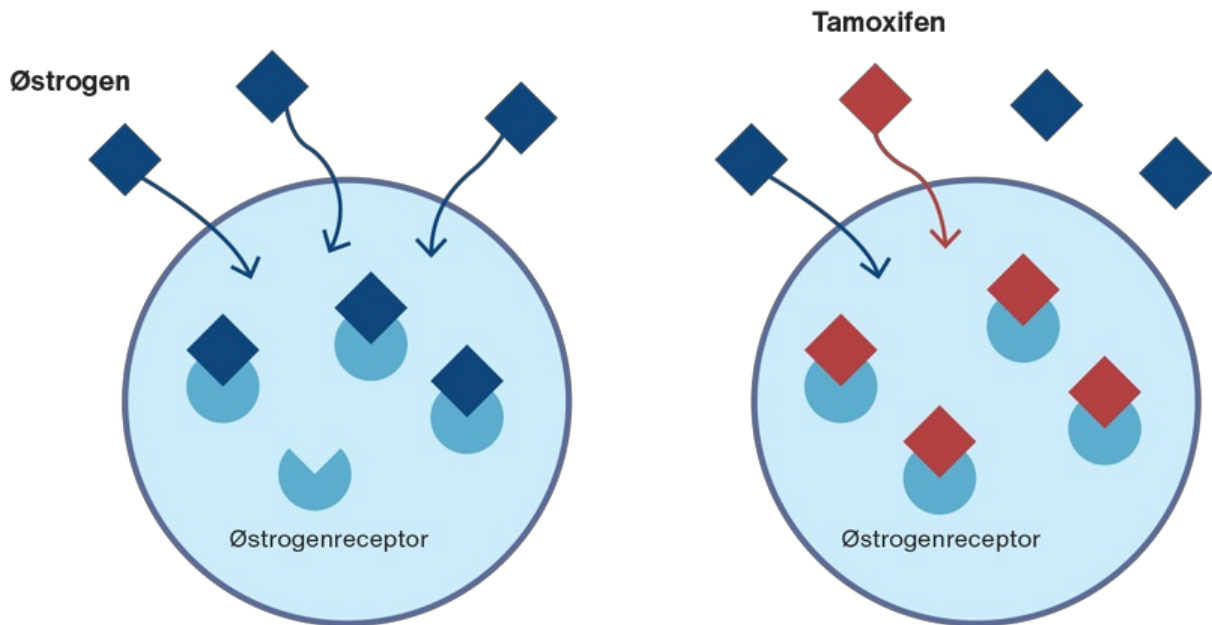
HOVEDBUDSKABER

Vaginalt østrogenilskud (VET) kan benyttes på indikation hos kvinder med tidligere brystkræft i behandling med tamoxifen.

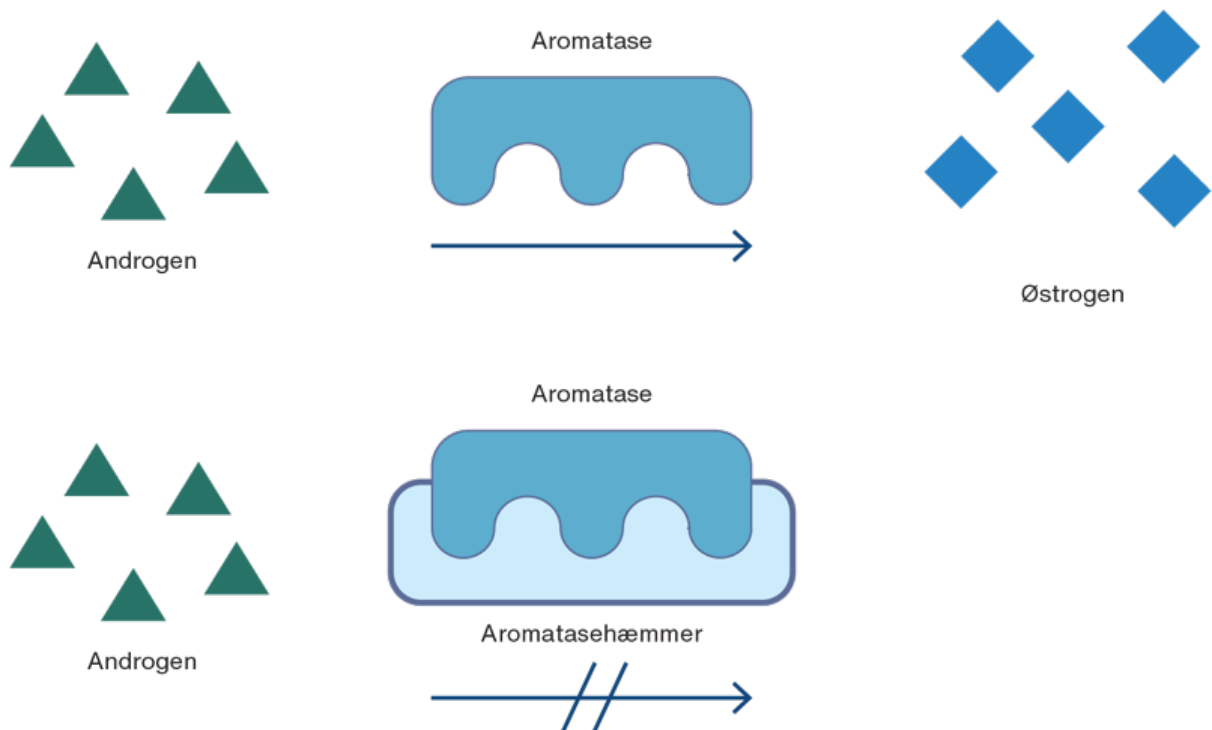
Nonhormonelle behandlingstiltag bør afprøves hos kvinder i behandling med aromatasehæmmer inden påbegyndelse af behandling med VET, og VET bør anvendes med forsigtighed.

Hvert år diagnosticeres omkring 4.800 kvinder med brystkræft i Danmark, hvor ca. 85% er østrogenreceptorpositive. Af disse tilbydes omkring 95% endokrin efterbehandling med tamoxifen (TMX) eller aromatasehæmmer (AI), typisk letrozol [1]. TMX er et antiøstrogen (**Figur 1**), som blokerer østrogenreceptorerne og tilbydes præmenopausale patienter med brystkræft som 5-10-års efterbehandling [2]. AI hæmmer aromataseenzymet (**Figur 2**), som omdanner androgener til østrogen, og tilbydes postmenopausale kvinder som femårs efterbehandling [2].

FIGUR 1 Den farmakodynamiske virkning af tamoxifen.



FIGUR 2 Den farmakodynamiske virkning af aromatasehæmmere.



Effekten af TMX og AI er tidligere bekræftet i både RCT'er og i en metaanalyse. Studierne har vist, at behandlingerne medfører en signifikant lavere recidivrisiko og mortalitet [3-7]. Desuden har et RCT vist, at der ikke er signifikant forskel mellem femårs AI-behandling og toårs AI-behandling efterfulgt af treårs TMX-behandling [8].

Tidlig menopause som følge af kemoterapi ses hos 55% af kvinder under 40 år og 90% af kvinder over 40 år. Menopause er forbundet med en række følgevirkninger såsom hede-/svedeture, vægtstigning og tørre vaginalslimhinder, dvs. vulvovaginal atrofi (VVA), som er forbundet med øget risiko for urinvejsinfektion, dyspareuni og påvirket seksualitet. Disse symptomer intensiveres ofte af den endokrine efterbehandling som konsekvens af det lave østrogenniveau [2]. VVA opleves blandt hhv. 9,1% brugere af TMX og 18,5% brugere af AI og dyspareuni blandt hhv. 8,1% og 17,3% [9]. Håndtering af generne er af klinisk interesse, idet op til 20% af kvinderne overvejer at afbryde den endokrine efterbehandling på grund af østrogenmangelsymptomerne [10].

Vaginalt østrogentilskud (VET) er en behandlingsmetode af VVA og findes i form af vaginalcreme, vaginalring og vaginaltablett, hvoraf vaginaltablett er den hyppigst brugte applikationsform i Danmark. Vaginaltablett fandtes tidligere i en dosis på 25 µg, men 10 µg blev godkendt af Food and Drug Administration i november 2009 og har været den eneste dosis på markedet siden 2010 i USA og 2013 i Danmark [11].

Der er generelt enighed om, at systemisk hormonbehandling (SHT) bør frarådes til kvinder med tidligere brystkræft og symptomer på østrogenmangel pga. øget risiko for recidiv (hazard ratio (HR) = 2,4; 95% konfidensinterval (KI): 1,3-4,2) [12-15]. Affødt af dette er sikkerheden af VET til kvinder med tidligere brystkræft fortsat debatteret.

Formålet med denne artikel er at belyse nuværende evidens og viden vedrørende risiko for recidiv ved anvendelse af VET hos kvinder med tidligere østrogenreceptorpositiv brystkræft i efterbehandling med TMX eller AI.

DEN SYSTEMISKE EFFEKT AF VAGINALT ØSTROGENTILSKUD

Idet der hos kvinder med tidligere østrogenreceptorpositiv brystkræft er bekymring for den systemiske absorption og dermed risiko for recidiv ved behandling med VET, har flere studier undersøgt serumniveauet af østradiol under behandling med VET blandt postmenopausale kvinder med og uden tidligere brystkræft [9, 14, 16-20]. I det følgende gennemgås nogle af disse studier. To prospektive studier viste en stigning i serum af østradiol efter 12 ugers behandling med VET (25 µg tablett eller ukendt dosis ring) blandt hhv. 48 og 6 postmenopausale kvinder i behandling med enten AI eller TMX [9, 19]. Samme tendens blev ikke genfundet i et prospektivt, randomiseret studie inkluderende 69 postmenopausale kvinder i behandling med AI, hvoraf 35 kvinder blev randomiseret til 12 ugers behandling med østradiol vaginalring (7,5 µg dagligt). De resterende 34 kvinder blev randomiseret til 12 ugers behandling med vaginal testosteroncreme (1%). Studiet viste en forbigående stigning i serum østradiol blandt 4 ud af 35 kvinder (11%) i østradiolgruppen. Studiet viste overordnet en god effekt af VET på VVA, og på baggrund af resultaterne syntes det rimeligt at tilbyde kvinder med VVA-symptomer behandling med VET [20]. I en metaanalyse af 11 studier, inkl. de tre nævnte studier, vistes ligeledes ingen tegn på systemisk absorption af østradiol ved brug af VET blandt postmenopausale kvinder i behandling med AI [21].

OVERORDNET RECIDIVRISIKO FOR BRYSTKRÆFT VED BRUG AF VAGINALT ØSTROGENTILSKUD

I et kohortestudie af 75 kvinder (35-74 år) med tidligere invasiv brystkræft fulgt over 457 personår blev der ikke vist øget recidivrisiko ved brug af VET (creme) uanset dosis sammenlignet med kvinder, som ikke anvendte VET. Raten for recidiv var således 18 pr. 1.000 personår hos brugere af VET sammenlignet med 33 pr. 1.000 personår hos ikkebrugere svarende til en relativ risiko på 0,46 (95% KI: 0,21-1,01) inkl. justering for bl.a. TMX. På trods af muligheden for konfounding i studiets resultater (forskel på tumorstørrelse og lymfeknudeinvolvering mellem de to grupper) konkluderede studiet, at brug af VET ikke var forbundet med negativ indvirkning på recidivrisiko og mortalitet [22].

Lignende resultater blev påvist i et andet kohortestudie inkluderende 69 postmenopausale kvinder med tidligere brystkræft, som blev behandlet med VET (25 µg tablet østradiol/lav dosis østriolcreme/-ring) og sammenlignet med en gruppe af kvinder med tidligere brystkræft, som ikke anvendte VET. HR for recidiv var i dette studie 0,57 (95% KI: 0,20-1,58), og studiet konkluderede, at brug af VET ikke øger risiko for recidiv [23].

RECIDIVRISIKO OG MORTALITET FOR PATIENTER I TAMOXIFEN- OG AROMATASEHÆMMERBEHANDLING VED BRUG AF VAGINALT ØSTROGENTILSKUD

Evidensen for recidivrisiko og mortalitet ved brug af VET hos kvinder i behandling med TMX og AI er sparsom, men nedenfor gennemgås fire studier, som belyser emnet.

Et kohortestudie fulgte 69 kvinder (ukendt menopausestatus) med tidligere brystkræft, hvoraf 33 var i behandling med TMX samt anvendte VET (25 µg tablet østradiol/lav dosis østriolcreme/-ring) over median 5,5 år. Studiet viste en HR for recidiv på 0,31 (95% KI = 0,10-2,57) sammenlignet med kvinder med tidligere brystkræft, som ikke anvendte VET. Studiet konkluderede, at brugen af VET ikke var associeret med en øget recidivrisiko for brystkræft blandt kvinder i behandling med TMX [24].

Et retrospektivt case-kontrol-studie undersøgte recidivrisiko hos kvinder (både præ- og postmenopausale) med østrogenreceptorpositiv brystkræft i behandling med VET. I studiet indgik 13.479 kvinder (hhv. 2.673 i AI behandling og 10.806 i TMX-behandling), hvoraf 271 fik VET (ukendt dosis af creme/tablet/ring). Kvinderne blev fulgt i median 3,5 år, og den samlede recidivrate var 25,9 pr. 1.000 pr. år. Overordnet viste studiet, at VET ikke var associeret med øget recidivrisiko sammenlignet med kontrolgruppen (rate ratio (RR) = 0,78; 95% KI: 0,48-1,25). Ved stratificering af analysen viste studiet ligeledes ingen øget recidivrisiko ved brug af VET blandt brugere af TMX sammenlignet med kontrolgruppen (RR = 0,83; 95% KI: 0,51-1,34). Recidivrisiko blandt kvinder i behandling med AI kunne ikke beregnes, da ingen af kvinderne, som også anvendte VET, fik recidiv [25].

Et svensk registerbaseret casekontrolstudie undersøgte mortaliteten i en kohorte bestående af 15.198 postmenopausale kvinder, som havde østrogenreceptorpositiv brystkræft og var i behandling med TMX, AI eller begge præparater, og som anvendte VET (defineret ved indløst recept på østriol eller østradiol). I alt døde 1.262 af kvinderne med brystkræft registreret som bidragende dødsårsag, men der blev ikke påvist signifikant øget mortalitet blandt de kvinder, som fik VET samtidig med TMX (justeret odds ratio (OR) = 1,30; 95% KI: 0,91-1,86), AI (justeret OR = 0,87; 95% KI: 0,62-1,22) eller sekventiel behandling med AI og TMX (justeret OR = 1,14; 95% KI: 0,74-1,74). Der blev heller ikke påvist signifikant øget mortalitet ved kort (< 90 dage) eller lang (> 90 dage) behandling med VET [26].

Et dansk registerstudie undersøgte risiko for recidiv og mortalitet ved brug af hhv. SHT og VET (unævnt dosis af østradiol og østriol) blandt en national kohorte på 8.461 postmenopausale kvinder med østrogenreceptorpositiv brystkræft i behandling med AI eller TMX. Ingen af kvinderne havde anvendt SHT eller VET inden deres brystkræftdiagnose, men efter diagnosen havde i alt 1.957 (23%) brugt VET og 133 (2%) SHT. Over en medianfollowup på 9,8 år for recidiv og 15,2 år for mortalitet fik 1.333 kvinder (16%) recidiv, og heraf havde 111 anvendt VET, 16 havde anvendt SHT, og 1.206 var ikkebrugere af VET. Den absolutte tiårs kumulative incidens for recidiv var hhv. 19,2% for ikkebrugere, 17,1% for brugere af SHT og 15,4% for brugere af VET. Den justerede recidivrisiko for brugere af VET var lig med den for ikkebrugere (HR = 1,08; 95% KI: 0,89-1,32). Ved opdeling i subgrupper efter endokrinbehandling viste studiet imidlertid en øget risiko for recidiv ved brug af VET i AI-subgruppen (HR = 1,39; 95% KI: 1,04-1,85), mens der ikke var en øget recidivrisiko i TMX-subgruppen (HR = 0,64; 95% KI: 0,39-1,06). Studiet påviste ingen overdødelighed med en signifikant justeret HR for overordnet mortalitet på 0,78 (95% KI: 0,71-0,87) ved brug af VET [27].

I det danske registerstudie af *Cold et al* fremgår det ikke tydeligt, hvilken dosis VET-kvinderne har anvendt. Det danske studie inkluderede dog kvinder i perioden fra 1997 til 2004 [27], dvs. inden indførelsen af nutidens anvendte dosis på 10 µg, hvorfor det må antages, at østradiol er anvendt i datidens dosis på 25 µg. I casekontrolstudiet af *Le Ray et al* fremgår anvendte dosis af VET ligeledes ikke, men studiet inkluderede kvinder fra et britisk register i perioden 1998-2008 [25], og her må det ligeledes antages, at 25 µg østradiol kan have været anvendt. Omvendt inkluderede det svenske casekontrolstudie af *Sund et al* kvinder, som blev diagnosticeret med brystkræft i 2006-2012 og fulgt frem til 2019 [26]. I dette studie er anvendte VET-doser heller ikke angivet, men der er en mulighed for, at østradiol 10 µg er anvendt. Studiet undersøgte dog kun mortalitetsrisikoen og ikke recidivrisikoen. Der foreligger derfor indtil videre sparsomme data på recidivrisiko ved anvendelse af nuværende VET-dosis på 10 µg.

De to case-kontrol-studiers og registerstudiets styrker udgøres af de store populationer samt lang followup (4-10 år). Det danske registerstudie er desuden baseret på den store nationalkohorte Danish Breast Cancer Group, som er ensartet behandlet efter nationale guidelines. Studiernes svagheder udgøres af de ukendte doser samt applikationsformer af VET. Desuden er ingen af studierne af designtypen RCT, og flere af studierne har ikke justeret for kendte patientrelaterede faktorer med indvirkning på risiko for recidiv, f.eks. fysisk aktivitet, kost og BMI.

KONKLUSION OG ANBEFALING

Overordnet er evidensen for brug af VET blandt kvinder i AI- eller TMX-behandling indtil videre begrænset. Flere studier har påvist mindre forbigående stigninger i serumkoncentrationen af østradiol i forbindelse med behandlingsstart af VET, men den kliniske betydning er fortsat ukendt.

Som det eneste af de fire sidstnævnte studier viste det danske registerstudie en let øget risiko for recidiv af brystkræft hos kvinder i behandling med AI og VET. Ingen af de fire studier påviste dog øget risiko for recidiv ved brug af VET blandt kvinder i TMX-behandling. Studierne påviste ligeledes ingen øget mortalitet ved brug af VET hos hverken brugere af TMX eller AI.

Ud fra nuværende evidens kan VET anvendes til kvinder med tidligere østrogenreceptorpositiv brystkræft i behandling med TMX uden øget risiko for recidiv eller mortalitet. Hos kvinder i behandling med AI kan VET bruges med forsigtighed efter grundig information om risici. I samråd med den behandlende onkolog kan den endokrine behandling efter to år eventuelt ændres fra AI til TMX ved VVA-gener.

Korrespondance *Lisette Hvid Hovgaard*. E-mail: lisette@hovgard.dk

Antaget 21. januar 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 3. marts 2025

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelser *Kresten R. Petersen* takkes for at være tovholder og medforfatter til Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi-guidelinen »Gynækologiske aspekter af behandling med tamoxifen og aromataseinhibitorer hos kvinder med østrogenfølsom brystkræft«.

Helle V. Clausen, Afdeling for Kvindesygdomme, Graviditet og Fødsler, Herlev Hospital, takkes for at være medforfatter til Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi-guidelinen »Gynækologiske aspekter af behandling med tamoxifen og aromataseinhibitorer hos kvinder med østrogenfølsom brystkræft«.

Ervin Kallfa, Gynækologisk og Obstetrisk Afdeling, Herlev Hospital, takkes for at være medforfatter til Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi-guidelinen »Gynækologiske aspekter af behandling med tamoxifen og aromataseinhibitorer hos kvinder med østrogenfølsom brystkræft«.

Julie Isabelle Plougmann Gislunge, Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Hvidovre Hospital, takkes for at være medforfatter til Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi-guidelinen »Gynækologiske aspekter af behandling med tamoxifen og aromataseinhibitorer hos kvinder med østrogenfølsom brystkræft«.

Sofie Johansen, reservelæge, Afdeling for Kvindesygdomme (gynækologi), Holbæk Sygehus, takkes for at være medforfatter til Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi-guidelinen »Gynækologiske aspekter af behandling med tamoxifen og aromataseinhibitorer hos kvinder med østrogenfølsom brystkræft«

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V03240184

doi 10.61409/V03240184

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Local oestrogen therapy and recurrence risk in women in endocrine adjuvant breast cancer therapy

Women treated for breast cancer often experience vulvovaginal atrophy (VVA). Vaginal oestrogen therapy (VET) can alleviate symptoms, but the impact on the risk of breast cancer recurrence is unclear. Based on a review of published studies of VET in patients with previous breast cancer, tamoxifen (TMX) users had no increase in breast cancer recurrence. In contrast, one study suggests a higher recurrence risk among aromatase inhibitor (AI) users compared to non-users. In conclusion, this review finds that VET can safely be used as VVA treatment in TMX users, whereas it should be used cautiously in AI users.

REFERENCER

1. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for brystkræft, For fagfolk, 2018. https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2018/Brystkraeft/Pakkeforloeb-for-brystkr%C3%B8b-for-brystkr%C3%A6ft-2018.ashx?sc_lang=da&hash=6D281953554BD4472CA64588D45935FD (16. feb 2024))
2. Systemisk behandling af brystkræft – II – præoperativ og adjuverende systemisk behandling af tidlig brystkræft. DMCG. https://www.dmcg.dk/siteassets/retningslinjer/godkendte-kr/dbcg/dbcg_praoperativ-og-adjuve-syst-bh-af-tidlig-brystkraft_v3.0_admgodk_211024.pdf DBCG vejledning.pdf (16. feb 2024)
3. Jensen MB, Krarup JF, Palshof T et al. Two years of tamoxifen or no adjuvant systemic therapy for patients with high-risk breast cancer: long-term follow-up of the Copenhagen breast cancer trial. *Acta Oncol.* 2018;57(1):26-30. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1400179>
4. Davies C, Godwin J, Gray R et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9793):771-784. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
5. Colleoni M, Luo W, Karlsson P et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):127-138. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30715-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30715-5)
6. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group; Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2747-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052258>
7. Danske Multidisciplinære Cancer Grupper. Systemisk behandling af brystkræft – II, præoperativ og adjuverende systemisk behandling af tidlig brystkræft. <C:\Users\jhm\AppData\Local\Microsoft\Windows\INetCache\Content.Outlook\ZPWS23MU\BCG vejledning.pdf> (16. feb

2024)

8. BIG 1-98 Collaborative Group; Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):766-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810818>
9. Wills S, Ravipati A, Venuturumilli P et al. Effects of vaginal estrogens on serum estradiol levels in postmenopausal breast cancer survivors and women at risk of breast cancer taking an aromatase inhibitor or a selective estrogen receptor modulator. *J Oncol Pract*. 2012;8(3):144-8. <https://doi.org/10.1200/JOP.2011.000352>
10. Hickey M, Saunders C, Partridge A et al. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol*. 2008;19(10):1669-80. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn353>
11. Bachmann G, Lobo RA, Gut R et al. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):67-76. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000296714.12226.0f>
12. Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004;363(9407):453-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15493-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15493-7)
13. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(7):475-82. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn058>
14. Moegele M, Buchholz S, Seitz S, Ortmann O. Vaginal estrogen therapy in postmenopausal breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(5):1397-402. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2181-6>
15. Biglia N, Bounous VE, Sgro LG et al. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: are we facing new and safe hopes? *Clin Breast Cancer*. 2015;15(6):413-20. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2015.06.005>
16. Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause*. 2020;27(3):361-370. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001463>
17. Mitchell CM, Larson JC, Crandall CJ et al. Association of vaginal estradiol tablet with serum estrogen levels in women who are postmenopausal: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(11):e2241743. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.41743>
18. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2002;99(4):556-62. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01385-0](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01385-0)
19. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol*. 2006;17(4):584-7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj127>
20. Melisko ME, Goldman ME, Hwang J et al. Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(3):313-319. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3904>
21. Pavlović RT, Janković SM, Milovanović JR et al. The safety of local hormonal treatment for vulvovaginal atrophy in women with estrogen receptor-positive breast cancer who are on adjuvant aromatase inhibitor therapy: meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2019;19(6):e731-e740. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.07.007>
22. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(10):754-62. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.10.754>
23. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric*. 2003;6(1):45-52.
24. Dew JE, Wren BG, Eden JA. Tamoxifen, hormone receptors and hormone replacement therapy in women previously treated for breast cancer: a cohort study. *Climacteric*. 2002;5(2):151-5.
25. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F et al. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(2):603-9. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2198-y>
26. Sund M, Garmo H, Andersson A et al. Estrogen therapy after breast cancer diagnosis and breast cancer mortality risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;198(2):361-368. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-06871-w>
27. Cold S, Cold F, Jensen MB et al. Systemic or vaginal hormone therapy after early breast cancer: a Danish observational cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(10):1347-1354. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac112>