

國立臺灣大學公共衛生學院職業醫學與工業衛生研究所

碩士論文

Graduate Institute of Occupational Medicine and Industrial Hygiene

National Taiwan University College of Public Health

master thesis

女性荷爾蒙療法與乳癌發生風險之相關性研究：

台灣健保資料庫之分析

Risk of Hormone Replacement Therapy on breast cancer:

Analysis of National Health Insurance Research Database



吳建東

Wu, Chien-tung

指導教授：王榮德 博士

Advisor: Wang Jung-der, Ph.D.

中華民國 99 年 06 月

June, 2010

中文摘要

研究目的：

由於荷爾蒙療法對於潮熱及陰道乾澀的療效顯著，因此，美國在 1960 年代以後女性使用此療法極為盛行，但由於其用藥安全的疑慮，美國國家衛生研究院自從在 1993 年開始，陸續進行許多大規模的研究之後，到目前為止，使用雌激素合併黃體素對於乳癌的風險已被確定，但單純使用雌激素對於乳癌的風險仍然不明。在此同時，許多研究諸如英國 MWS 也已看到雌激素合併黃體素或是單純使用雌激素具有相當的風險，因此本研究希望能透過健保資料庫進一步釐清兩種荷爾蒙使用方式對於乳癌風險的差別。

本研究藉由健保資料庫描述雌激素的醫療利用情形，計算各類雌激素製劑的使用型態，進而評估與乳癌發生風險的相關性。

研究方法：

本研究主要以全民健康保險研究資料庫中 1997-2008 共 12 年的 100 萬健保抽樣歸人檔之婦女所有就醫記錄檔為母群體，經過扣除非女性 498,838 人，未滿 20 歲 193,511 人，超過 79 歲 2,242，1998 年以前曾發生癌症，或是乳癌前曾發生過其他癌症的 1,926 人，以及曾使用過乳癌用藥的 850 人，我們得到 305,633 人，再扣掉曾使用中藥的 239,910 人，最後，我們得到未曾使用中藥而曾使用荷爾蒙的 25,671 人為研究組，而未使用中藥也未使用荷爾蒙的 40,052 人為對照組，共計 65,723 位女性。然後我們以乳癌的發生為結果，分別計算不同女性荷爾蒙使用狀況下的風險比，以 Cox model 作回歸分析。

結果與討論：

相對於未使用中藥與女性荷爾蒙兩者的女性，停用荷爾蒙越久，其發生乳癌的風險就越低，在最後一年並用雌激素與黃體素者風險最高，風險比 8.71(95%CI, 5.50-13.82)，而僅使用雌激素的風險則較低，風險比為 2.04(95%CI, 1.37-3.06)。停經後的女性仍有相類似的情況，最後一年並用雌激素與黃體素者的風險比為 54.05 (95%CI, 28.94-100.93)，而僅使用雌激素的風險比為 3.01(95%CI, 1.32-6.87)。

結論：

本研究顯示，在 1997 到 2008 年的健保資料庫中，乳癌的發生風險，合併雌激素與黃體素處方有較僅使用雌激素製劑處方的婦女較高的風險，本研究顯示在 55 至 79 歲婦女使用僅含雌激素處方，仍有乳癌發生風險較高的安全疑慮。

關鍵詞：女性荷爾蒙、雌激素、乳癌、藥物流行病學、健保資料庫



英文摘要

Aim:

Proven benefits of hormone replacement therapy (HRT) include relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy and prevention and treatment of osteoporosis. Therefore, HRT given as either unopposed estrogen replacement therapy (ERT) or estrogen plus progestin gained widespread popularity in the United States since 1960s. The Women's Health Initiative (WHI) trial of estrogen plus progestin vs. placebo was stopped early, after a mean 5.6 years of follow-up, because the overall health risks of hormone therapy exceeded its benefits. The Women's Health Initiative Estrogen-Alone trial comparing conjugated equine estrogens with placebo was stopped early because of an increased stroke incidence and no reduction in risk of coronary heart disease. Preliminary results suggesting possible reduction in breast cancers which are not consistent with the findings of some observational studies warranted more detailed analysis. Because female hormones are reimbursed under the National Health Insurance program in Taiwan, it is possible to access and analyze nationwide data for these drugs. The purposes of this study were to estimate the effect of hormone replacement therapies (HRT) on the risk of incidence of breast cancer in women in Taiwan.

Method:

We used the 1,000,000 random sampling from the National Health Insurance Research Database (NHIRD) during 1997-2008 in our study. After excluded male, aged fewer than 20 and above 80, women who had cancer or had breast cancer medication previously, we had totally 305,633 women. In order to avoid the effect of Chinese herbal product, we also excluded 239,910 women who ever used it. At last, we recruited 65,723 who used estrogen alone, progesterone alone, estrogen plus progesterone and

women used neither hormone nor Chinese herbal products were recruited into our study. The risk of hormone utilization was estimated by Cox model.

Results & Discussion:

Among 2,798 women who have used solely estrogen plus progestin during study period, 45 newly breast cancer were diagnosed after taking estrogen plus progestin. Comparing to 76 newly diagnosed breast cancers among 5,156 women who have used unopposed estrogen during the same study period, significant higher estimated hazard rate of estrogen plus progestin users was found in present study. Women used combination of estrogen and progesterone in the last year were under the higher risk (HR: 8.71, 95%CI, 5.50-13.82) than estrogen-only (HR: 2.04, 95%CI, 1.37-3.06). Of all breast cancer women among estrogen plus progestin users, 23 (51%) of them were diagnosed at age between 55 and 79 years. Further analyses found that the significant association between the current use of estrogen plus progestin and the risk of breast cancer incidence among women aged between either 20 to 79 years or 55 to 79 years who were less likely to use oral pills. The data also demonstrated that discontinued exposure to estrogen plus progestin for half a year will significant decrease the risk of breast cancer among both women of reproductive age and 55 to 79 years of age, and the trend for lower risk was observed for women discontinuing exposure for longer period. This observation suggests a role for cumulative exposure of estrogen plus progestin on breast cancer risk. The positive association between ERT use and the increase of breast cancer occurrence was also found. In addition, the trends across categories of usage status appeared to be the longer discontinued ERT use before breast cancer was diagnosed are significant associated with the lower risk of breast cancer, indicating a positive relationship exists between excessive exposure of unopposed estrogen and

breast cancer.

The results of present study strongly support an added impact of progestin on the breast cancer risk associated with ERT. Various type of HRT were prescribed either following the updated guidelines on the use of HRT or after careful clinical judgment based on well informed about the potential benefit and perceived risks of HRT by well-trained qualified physicians resulting in the clinical performance that women use combined estrogen-progestin had significant higher breast cancer incidence than those use unopposed estrogen.

Conclusions:

This study provides strong evidence that the addition of a progestin to HRT enhances markedly the risk of breast cancer relative to estrogen use alone in Taiwan. These findings have important implications for the risk–benefit equation for HRT in women using estrogen plus progestin.

Keywords: estrogen, breast cancer, insurance claims database, pharmacoepidemiology, National Health Insurance Research Database

目 錄

中文摘要	i
英文摘要	iii
壹、前言	1
一、雌激素與乳癌	1
1.雌激素	1
2.雌激素接受器	1
3.雌激素作用機轉	1
4.雌激素的藥物動力學	2
5.乳癌的危險因子	2
二、雌激素不良反映的文獻回顧	3
貳、材料與方法	6
一、資料來源	6
1.資料庫之建立	6
2.婦女研究族群之選定	6
3.雌激素和黃體素藥證之來源	9
4.中藥藥證之來源	9
二、變項的確定與定義	9
1.雌激素和黃體素使用的定義	9
2.中藥使用的定義	10
3.診斷代碼之定義	10
4.乳癌的定義	10
三、統計分析方法	11
參、結果	12
一、乳癌發生的概況比較	12
二、研究族群的基本資料	15
三、未使用科學中藥也未使用女性荷爾蒙的風險比較	17
四、女性荷爾蒙的風險比較	18
五、停經後女性荷爾蒙的風險比較	20
肆、討論	22
伍、結論	26
陸、致謝	26
柒、參考文獻	27
捌、附錄	30

圖 目 錄

Figure 1. 雌激素的結構.....	1
Figure 2. 研究族群選定流程.....	8
Figure 3. 台灣與美國乳癌粗發生率的比較，以年齡區分.....	13
Figure 4. 1997-2007 年台灣與美國乳癌累積發生率的比較.....	14

表 目 錄

Table 1. 研究族群基本資料比較.....	15
Table 2. 未使用中藥，但有使用雌激素族群基本資料比較.....	16
Table 3. 1997~2008 年，未曾使用女性荷爾蒙也未曾使用科學中藥的乳癌發生率， 在不同因子下的風險比.....	17
Table 4. 1997~2008 年，百萬健保資料庫，未使用中藥的族群中，20~79 歲女性發 生乳癌之風險比，以女性荷爾蒙的使用分層.....	18
Table 5. 1997~2008 年，百萬健保資料庫，未使用中藥而僅使用雌激素的族群中， 20~79 歲女性發生乳癌之風險比.....	19
Table 6. 1997~2008 年，百萬健保資料庫，未使用中藥而僅合併使用雌激素與黃體 素的族群中，20~79 歲女性發生乳癌之風險比.....	19
Table 7. 1997~2008 年，百萬健保資料庫，未使用中藥的族群中，55~79 歲女性發 生乳癌之風險比，以女性荷爾蒙的使用分層.....	20
Table 8. 1997~2008 年，百萬健保資料庫，未使用中藥而僅使用雌激素的族群中， 55~79 歲女性發生乳癌之風險比.....	21
Table 9. 1997~2008 年，百萬健保資料庫，未使用中藥而僅合併使用雌激素與黃體 素的族群中，55~79 歲女性發生乳癌之風險比.....	21

附 錄

Appendix 1. 本研究所選定的雌激素藥物，包括藥品代碼以及藥物內容.....	30
Appendix 2. 本研究所選定的黃體素藥物，包括藥品代碼以及藥物內容.....	33
Appendix 3. 本研究所使用之 SAS 程式碼.....	35

壹、前言

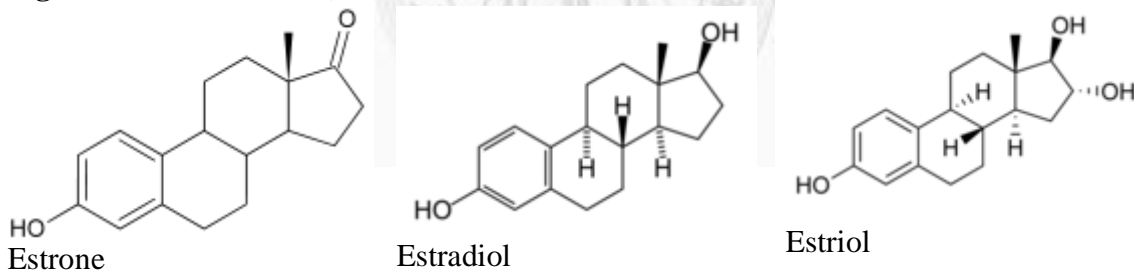
一、雌激素與乳癌

1. 雌激素

雌激素是調節女性生殖週期的重要荷爾蒙，其中調節生殖機能的荷爾蒙，主要是雌激素 estrogen (或 oestrogens、œstrogens)，雌激素最主要是在卵巢合成，受腦垂腺釋放的促濾泡成熟激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 及黃體成長激素 (luteizing hormone, LH) 回饋控制。次要的雌激素合成處是腎上腺皮質，其先合成雄性激素 androgen，再由周邊組織 (例如：脂肪細胞、皮膚) 苯環化 (aromatation) 成雌激素。

雌激素包括了 estrone (E1)、estradiol (E2)、與 estriol (E3)，都具有固醇類的結構式，而由初經至停經其間的婦女，體內主要的雌激素，是由卵巢分泌的 estradiol，停經後則因為卵巢的功能降低，estradiol 的分泌減少，故由脂肪組織分泌的 estrone 佔大多數。至於 estriol 則是僅在懷孕時合成。

Figure 1. 雌激素的結構



2. 雌激素接受器

雌激素接受器 estrogen receptor (ER) 屬於細胞核接受器，位於細胞核上，能夠接受雌激素刺激而活化基因表現的受體，因為結構不同，而分為 ER α 與 ER β ¹。其中 ER α 主要表現在子宮、肝臟、心臟、腎臟組織，而 ER β 則主要表現在卵巢、攝護腺、肺臟、腸胃道、膀胱、中樞神經與造血系統組織。

3. 雌激素作用機轉

因為雌激素具有固醇類的結構，能夠快速的穿透細胞膜而與細胞內的雌激素接受器結合，而影響基因表現。此外還能夠調節腦下垂體分泌促性腺激素，包括

促黃體素 luteinizing hormone (LH) 和促濾泡激素 follicle stimulating hormone (FSH)，反向回饋以調節體內的雌激素濃度。

4. 雌激素的藥物動力學

雌激素在人體內主要是由肝臟代謝，其中有部分會由 cytochrome P450 3A4 所代謝，而代謝物的排除主要是由腎臟，其次是由膽汁從小腸排除。

5. 乳癌的危險因子

女性乳癌的發生率，比男性多很多，依據台灣癌症登記小組的資料，在 2007 年，女性就有 7,502 人發生乳癌，而男性則僅 35 人，兩者相差 200 多倍，這也是乳癌研究的對象以女性為多，本研究也以女性為研究族群。

年紀也是影響乳癌發生率相當重要的因素之一，在美國，女性乳癌的發生率在 40~45 歲開始急劇上升，直到 80 多歲的巔峰之後，才開始下降，而在台灣，乳癌發生率的巔峰稍微早了一些，約在 45~55 歲左右到最高點，之後便開始慢慢下降。

在良性乳房疾病，若在乳房有增生性的病灶，則有可能會演變成乳癌，尤其是帶有細胞變異型的增生，在美國的一項世代研究中指出，在平均 13.7 年的追蹤之下，其相對風險高到 3.88 (95% CI, 3.00-4.94)²。當然，若個人或是家族中有曾發生過乳癌者，個人的乳癌發生率也會提高。

就體型來看，已停經的女性若 BMI 超過 28 者，乳癌發生率的風險為 1.26 (95% CI: 1.09-1.46)，但是相反的，停經前的女性，BMI 為 21 者，比起 BMI 為 31 的女性，風險反而較高，RR: 0.54 (95% CI: 0.34, 0.85)。在同個研究中也指出，身高每增加 5 公分，停經後女性乳癌發生率的風險也增加 1.07 (95% CI: 1.03, 1.12)³。體重的變化，也會影響到乳癌的發生率，在 18 歲以後的女性，若是體重增加 25kg 以上的女性，發生乳癌的相對風險會到 1.45 (95% CI, 1.27-1.66)，而體重下降 10kg 的女性，相對於保持相同體重的，風險就降低了 (RR, 0.43; 95% CI, 0.21-0.86)⁴。

持續中等運動程度者，對於乳癌的發生具有保護作用，一篇美國的研究曾指出，在休閒時間長運動者，相較於少運動的女性，具有較少的乳癌發生率，(RR: 0.77; 95% CI: 0.64-0.93)，其運動強度為 39 MET-h/wk 以上，約為每週跑步 3.25 小時或是走路 13 小時⁵。已有數十篇的研究指出，飲酒也與乳癌的發生相關⁶，MWS 的研究也指出，在平均 7.2 年的追蹤下，飲酒會提高許多癌症的發生率，其中，飲酒乳癌的風險為 1.12 (95% CI, 1.09-1.14)⁷。脂肪的攝取，在目前的研究來看，雖然會增高乳癌的風險⁸，但也有其他研究顯示，脂肪的攝取在乳癌的發生率，尚未有統計上的明顯差異⁹。

生產與荷爾蒙方面，若是初經較晚，或是停經較晚者，會有較高的乳癌發生率，有研究指出，初經約晚 2 年則風險會降低 10% (CI 6-15%)，停經約晚 5 年風險則會增加 17% (CI 11-22%)¹⁰。而生產相較於未生產者，也具有乳癌的保護作用，當然，哺乳也對於乳癌有保護作用，這或許是與體內的雌激素濃度有關。

使用藥物方面，荷爾蒙替代療法已被證實會提高乳癌的發生率。但是在另一方面，卻無法證實口服避孕藥與乳癌的發生率有相關，有一篇服用了 10 年口服避孕藥的研究，其風險為 1.11 (95%CI, 0.94-1.32)¹¹，另外一篇對照研究的風險則為 1.0 (95%CI, 0.8-1.3)¹²，在加拿大的世代研究指出，即使具有乳癌的家族史，口服避孕藥雖略降低風險，卻仍未達統計上的顯著意義¹³。

二、雌激素不良反映的文獻回顧

2002 年，美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH)所主導的婦女健康促進(Women's Health Initiative, WHI)系列研究，中止了一項大規模的多中心試驗，此試驗是用於評估同時使用雌激素與黃體素，對於停經後健康婦女的益處與風險，因為在隨著試驗的審慎評估，其使用的風險大於益處，而中止了這項試驗。此研究的結果是，每天服用 0.625 mg 的 conjugated equine estrogen 與 2.5 mg 的 medroxyprogesterone acetate，即惠氏藥廠所生產的 Prempro，在連續使用 5.2 年之後，較之服用安慰劑的對照組比起來，冠狀動脈疾病的風險增加到 1.29 倍，中風的風險為 1.41 倍，靜脈栓塞的風險為 2.11 倍，乳癌的風險為 1.26 倍，雖然有某些疾病的風險有降低，如大腸直腸癌的風險為 0.63 倍，骨折的風險為 0.76

倍，但總合起來，雌激素的危險性還是高於益處¹⁴。

但就單純使用雌激素而言，風險就似乎沒那麼高，WHI 在 2006 年發表的文章指出，追蹤了 7.1 年之後，僅使用雌激素的女性，相對於安慰劑，發生乳癌的風險為 0.80 (95% CI, 0.62-1.04)，雖然略為降低乳癌的風險，但是就統計學的意義來說，與安慰劑相比並沒有差異¹⁵。

接下來的研究則指出，持續合併使用雌激素與黃體素，對於子宮癌的風險，風險比為 1.58 (95% CI 0.77-3.24)，對於子宮內膜癌則與安慰劑類似，風險比為 0.81 (95% CI 0.48-1.36)¹⁶。此外，持續合併使用雌激素與黃體素，也會增加失智症的風險，風險比為 2.05 (95% CI 1.21-3.48)¹⁷。

在此研究停止之後，參與 WHI 的婦女仍持續被追蹤，在經過平均 2.4 年的追蹤之後，上述所提到服用雌激素合併黃體素的風險，諸如冠狀動脈疾病、中風、靜脈栓塞、乳癌的風險都降低了，而大腸直腸癌及骨折的益處也消失了¹⁸，這說明了雌激素合併黃體素的效應或許是可以逆轉的。

而在 2009 年，WHI 針對這一群女性的最新報告又進一步指出，服用雌激素合併黃體素雖然不會增加肺癌的發生率，但是卻會增加肇因於肺癌的死亡率，特別是非小細胞肺癌(non-small-cell lung cancer)，風險比為 1.87 (95%CI 1.22-2.88)¹⁹。

在大西洋的另一岸，英國也做了類似的研究，百萬婦女研究(Million Women Study, MWS)是英國做的大型研究計畫，由 Cancer Research UK 與 National Health Service 共同執行，收集了 1996-2001 約 1 百萬個年紀在 50 歲以上的女性，以問卷追蹤的方式進行世代研究，以評估女性在使用包括荷爾蒙替代療法等各種不同的資訊，對身體產生的影響。

MWS 曾在 2003 年報告過，使用荷爾蒙替代療法對於乳癌的風險是 1.66 (95% CI, 1.58-1.75)，其中合併使用雌激素與黃體素的風險為 2.00 (95% CI, 1.88-2.12)，而僅使用雌激素的風險為 1.30 (95% CI, 1.21-1.40)²⁰，這一部分就與 WHI 的報告

不同。

接續的研究，也進一步指出荷爾蒙替代療法對於其他婦女癌症的影響，如子宮內膜癌方面，合併使用雌激素與黃體素具有保護作用，風險是 0.71 (95% CI, 0.56-0.90)，僅用雌激素則會增加風險，風險是 1.45 (95% CI, 1.02-2.06)²¹。而使用荷爾蒙替代療法也具有較易發生卵巢癌，風險是 1.20 (95% CI, 1.09-1.32)²²。使用荷爾蒙替代療法也較易發生膽囊病，風險是 1.64 (95% CI, 1.58-1.69)²³，而且口服比經皮風險更高。另外，在 2010 的報告甚至指出，使用荷爾蒙替代療法會提高中央神經系統的癌症，其風險為 1.20 (95% CI, 1.05-1.36)，其中僅用雌激素的風險還高過合併使用雌激素與黃體素的風險。



貳、材料與方法

一、資料來源

1. 資料庫之建立

資料庫的來源是向健保局申請全民健康保險研究資料庫(National Health Insurance Research Database, NHIRD)中，從 1997-2008，共 12 年的 100 萬健保抽樣歸人檔所有健保承保資料檔為母群體，作為研究材料。此抽樣檔所使用的歸人檔為 1997 年至 2008 年的資料，使用的檔案包含了：

(一) 承保資料檔

Registry for beneficiaries (ID)

(二) 門診處方及治療明細檔

Ambulatory care expenditures by visits (CD)

(三) 門診處方醫令明細檔

Details of ambulatory care orders (OO)

(四) 住院醫療費用清單明細檔

Inpatient expenditures by admissions (DD)

(五) 住院醫療費用醫令明細檔

Details of inpatient orders (DO)

(六) 特約藥局處方及調劑明細檔

Expenditures for prescriptions dispensed at contracted pharmacies (GD)

(七) 特約藥局處方醫令檔

Details of prescriptions dispensed at contracted pharmacies (GO)

(八) 重大傷病證明明細檔

Registry for catastrophic illness patients (HV)

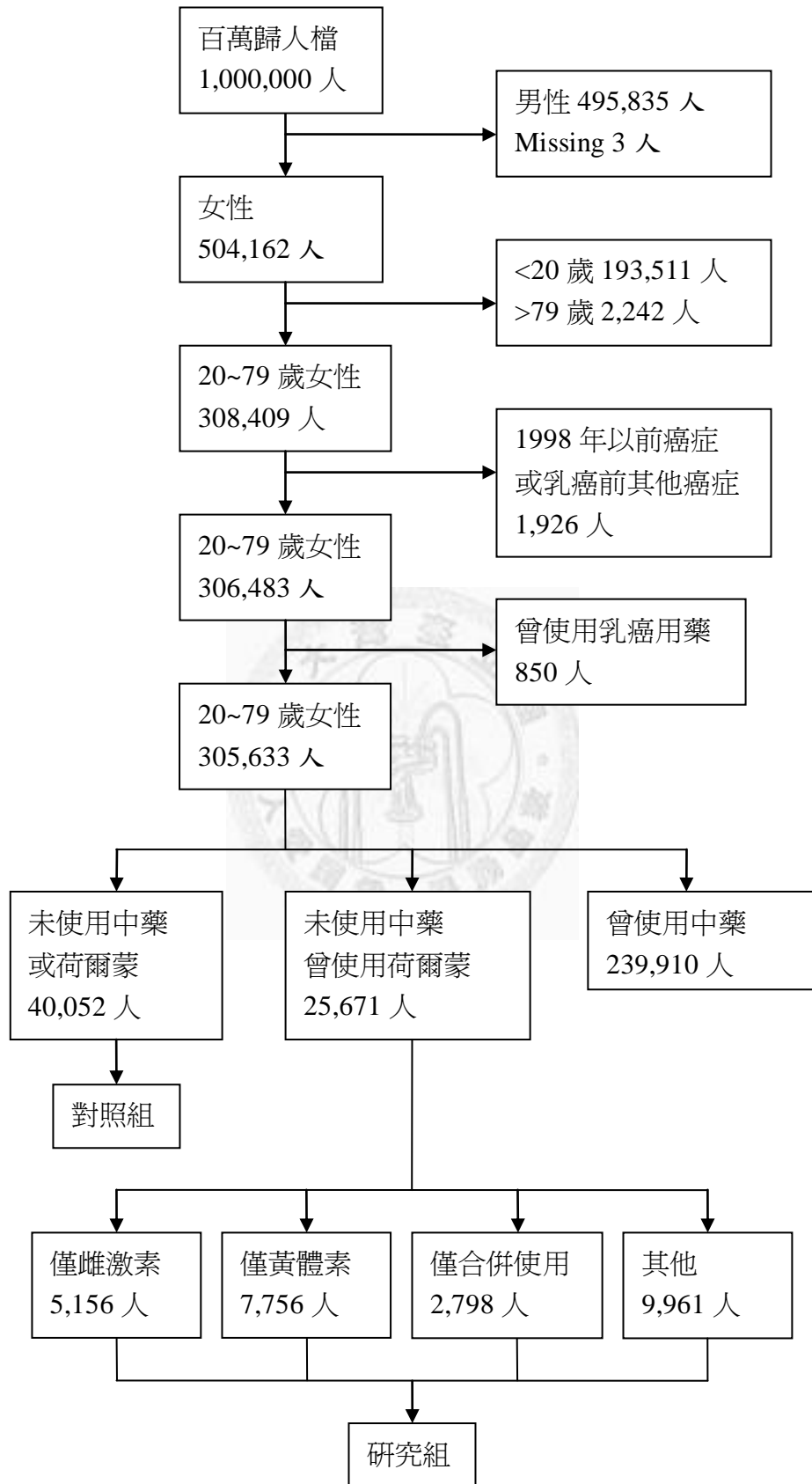
2. 婦女研究族群之選定

因為本研究的目標是以女性為主，我們由健保資料庫歸人檔的承保資料檔(ID)中，以 ID_sex 變項，先挑出女性，而排除男性或是性別不明的資料，在 1 百萬人中，扣掉男性 495,835 人，資料缺失的 3 人，共有 504,162 筆資料確認為女性，接著，因為我們所研究的結果是乳癌，於是我們挑選青春期以後，開始暴露於雌激素，以及乳癌發生率比較高的族群，年紀在 20 與 79 歲之間的女性，年齡的計算

方法是由承保資料檔(ID)的中的 ID_birthday 變項中的前四碼作為出生年，計算出此人在 1997 年的歲數，然後扣掉小於 20 歲的 193,511 人以及大於 79 歲的 2,242 位女性，得到 308,409 位女性，接著，我們為了避免已經罹患乳癌患者的影響，我們排除掉了在 1998 年前曾罹患過癌症的患者，以及在乳癌前罹患過其他癌症的患者共 1,926 人，與曾使用過治療乳癌藥物的患者 850 人，總共得到 305,633 位未曾在 1998 年以前罹患過乳癌女性，納入我們的族群研究，我們將此族群依照用藥情況的不同，分成曾使用濃縮中藥的 239,910 人，剩下未曾用過中藥的再分出僅用過雌激素的 5,156 人，僅用過黃體素的 7,756 人，僅合併使用過兩者的 2,798 人，混合使用過的 9,961 人，以及什麼都沒用過的 40,052 人，我們將僅用過雌激素、僅用過黃體素僅合併使用過兩者、混合使用荷爾蒙，以及中藥與荷爾蒙都沒用過的女性納入我們的研究族群，共得 65,723 人。(Figure 2)



Figure 2. 研究族群選定流程



3.雌激素和黃體素藥證之來源

雌激素與黃體素的藥證資料，由健保局所提供，健保給付之藥品品項中，含有雌激素的藥物包括：

diethylstilbestrol、estradiol、estradiol 17 beta-cypionate、estradiol benzoate、estradiol ethinyl、estradiol valerate、estradiol-17-cyclope、estriol、estriol tripropionat、estrogen、estrogen conjugated、hexestrol、hexestrol diacetate、sodium oestrone sulphate 等 14 種藥，共 147 筆藥證，如 Appendix 1。

而含有黃體素的藥物包括：

allylestrenol、dydrogesterone、hydroxyprogesterone、lynestrenol、medrogestone、medroxyprogesterone、norethindrone、norethindrone acetat、norgestrel dl-、progesterone

等 10 種藥，共 88 筆藥證，如 Appendix 2。

4.中藥藥證之來源

中藥藥證的資料，則是由中醫藥委員會所提供，從健保開辦以來經過衛生署所核可的中藥，內容包含藥品品名、成分、以及比例。而中醫藥委員會所提供所提供的藥證中，一共包含 10,413 張，而健保給付的藥證，包括衛署藥製及內衛藥製共有 10,309 張，其中藥品中僅包含一味中藥的單方有 2,371 張藥證，而藥品中包含了數種中藥的複方則有 7,938 張。

二、變項的確定與定義

1.雌激素和黃體素使用的定義

雌激素與黃體素使用的確定，是以門診處方醫令明細檔(OO)、住院醫療費用醫令明細檔(DO)、特約藥局處方醫令檔(GO)中，Drug_no 此一變項與健保局所提供的藥證代碼作對照，若兩者符合，則確定此開立的處方為雌激素或黃體素，並將此資料選出，分別作為雌激素、黃體素的兩個資料庫，以進行下一步分析。

2. 中藥使用的定義

同樣的，我們將門診處方醫令明細檔(OO)、住院醫療費用醫令明細檔(DO)、特約藥局處方醫令檔(GO)與中藥藥證的 10,309 張合併，若在資料庫中的 Drug_no 此一變項與藥證檔中的藥品代碼相同，則將此資料選出，做為中藥使用的資料庫。

3. 診斷代碼之定義

使用到診斷代碼的部份，是含有診斷的重大傷病檔(HV)、門診處方及治療明細檔(CD)、住院醫療費用清單明細檔(DD)等三個檔案，其中這三個檔案的診斷欄位分別是 HV: dise_code、CD: Acode_icd9_1、DD: Icd9cm_code，編碼的方式則是使用了國際疾病分類(ICD-9-CM)以及 A-code。

A-code 是衛生署為了在健保初期能夠方便作業，所使用的一種較為簡便的代碼，其編碼的來源，是來自於 ICD-9 BASIC TABULATION LIST (BTL)，在 BTL-code 的前面加一個 A 字母，即為衛生署的 A-code，而 BTL-code 也是由 ICD-9-CM code 所簡化而來，在這個狀況之下，我們可以將 ICD-9 code 簡化為 BTL-code。因此我們在統計診斷代碼的時候，為了避免代碼不同所造成的混亂，皆將兩者併入 BTL-code 計算。

4. 乳癌的定義

乳癌的確定，是以重大傷病檔(HV)當中，曾經被編碼為乳癌的為準，若在重大傷病檔當中，有某人的 dise_code 此一變項被定義為以下編碼者，則確立為乳癌：

ICD-9 CM code

174	Malignant neoplasm of female breast
1740	Malignant neoplasm of female breast, nipple and areola
1741	Malignant neoplasm of female breast, central portion
1742	Malignant neoplasm of female breast, upper-inner quadrant
1743	Malignant neoplasm of female breast, lower-inner quadrant
1744	Malignant neoplasm of female breast, upper-outer quadrant
1745	Malignant neoplasm of female breast, lower-outer quadrant
1746	Malignant neoplasm of female breast, axillary tail

- 1748 Malignant neoplasm of other specified sites of female breast
- 1749 Malignant neoplasm of female breast, unspecified
- A code
- A113 Malignant neoplasm of female breast

接著，我們以此人在門診處方及治療明細檔(CD)的 Acode_icd9_1，或是住院醫療費用清單明細檔(DD)的 Icd9cm_code 當中，首次被診斷為以上代碼者，作為乳癌的初次診斷日。

三、統計分析方法

我們以所懷疑的危險因子為變項，以雌激素的藥物副作用，乳癌為結果，進行分析，試圖找出在使用雌激素時，是否會對女性的健康造成影響，我們除了計算這些年間健保資料庫中女性乳癌的發生率，並將健保資料庫中的乳癌發生率，與美國、台灣等地的發生率作比較以外，也使用了 Cox-model 回歸，以 1997/1/1 為起始點，以 2008/13/31 或是發生乳癌的初次診斷日為終點，來估計女性使用這些藥物的類型、停用時間的長短，與乳癌發生的風險。

以上的分析，使用 SAS 9.1.3 統計軟體，在 Windows XP 之下進行分析。而本研究撰寫的 SAS 程式碼，皆附在 Appendix 3 之中。

參、結果

一、乳癌發生的概況比較

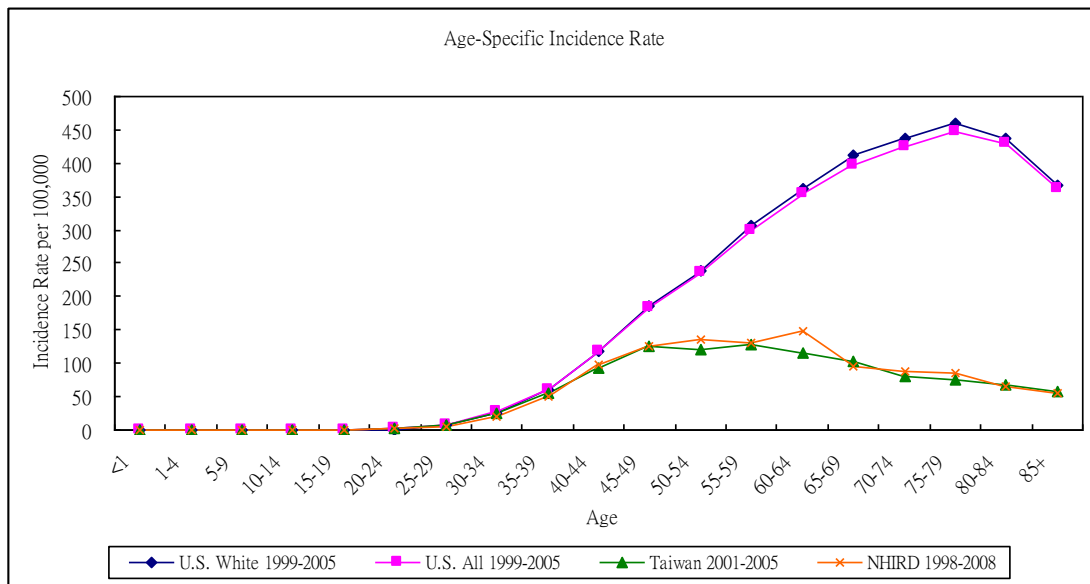
我們首先比較台灣與美國女性，在乳癌發生率上面的異同，美國的資料來自於美國疾病管制與預防局(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)所提供的美國癌症統計資料(The United States Cancer Statistics, USCS)，這個統計資料是合併了美國疾病管制與預防局所執行的國家癌症登記計畫，以及美國癌症研究所的監測、流行病學與最後結果的計畫(Surveillance, Epidemiology and End Results Program, SEER)，用以提供美國聯邦的官方統計資料。而台灣的癌症資料則是來自於行政院衛生署所建立的癌症登記系統，以及所委託的癌症登記工作小組所提供的資料。其中，我們為了詳實比較出西方女性於台灣女性的不同，我們將美國的癌症發生資料，另外計算出僅有白人女性的癌症發生率。

另一方面，為了確保健保資料庫能詳實代表台灣的癌症發生狀況，我們也將台灣健保資料庫中的發生率一併計算出來，因此圖表中會呈現：

- 1.美國白人女性的乳癌發生率，
- 2.美國全國女性的乳癌發生率，
- 3.台灣癌症登記小組的女性乳癌發生率，以及
- 4.本研究所使用到的百萬人健保資料庫中，所有女性的乳癌發生率。

我們先將乳癌的發生率以年齡作分層，計算出平均每年中各年齡層的乳癌發生率，其中看的出來，大約在 30 多歲以前，美國人與台灣人的乳癌發生率其實約莫相同，但是在 40 歲以後，美國人的乳癌發生率，無論是白人或是全種族的女性，都比台灣的發生率急速攀高，直到 80 歲以後才逐漸下降，其中，美國白人女性的乳癌發生率也皆略高於全國全種族的乳癌發生率。而台灣女性的癌症發生率在 40 歲以後則較美國女性為低，而且約在 60 歲左右即到達高峰，然後便逐漸下降 (Figure 3)。

Figure 3. 台灣與美國乳癌粗發生率的比較，以年齡區分



Age	<1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
U.S. White 1999-2005	0.03	0.00	0.00	0.02	0.13	1.14	7.70	25.75	59.30	116.86	184.97	239.30	305.79	362.84	410.81	436.76	458.56	437.25	366.45
U.S. All 1999-2005	0.03	0.00	0.00	0.03	0.16	1.31	8.19	26.79	60.33	117.10	183.16	235.93	299.71	353.48	398.23	424.67	447.67	430.35	362.43
Taiwan 2001-2005	0.00	0.00	0.03	0.03	0.22	1.89	7.65	24.69	56.05	93.07	125.53	121.67	127.28	116.47	101.85	81.54	76.50	68.21	57.47
NHIRD 1998-2008	0.00	0.00	0.00	0.00	0.21	1.36	5.17	21.13	51.43	98.16	126.34	134.86	130.03	147.69	94.39	88.90	85.40	65.13	56.51

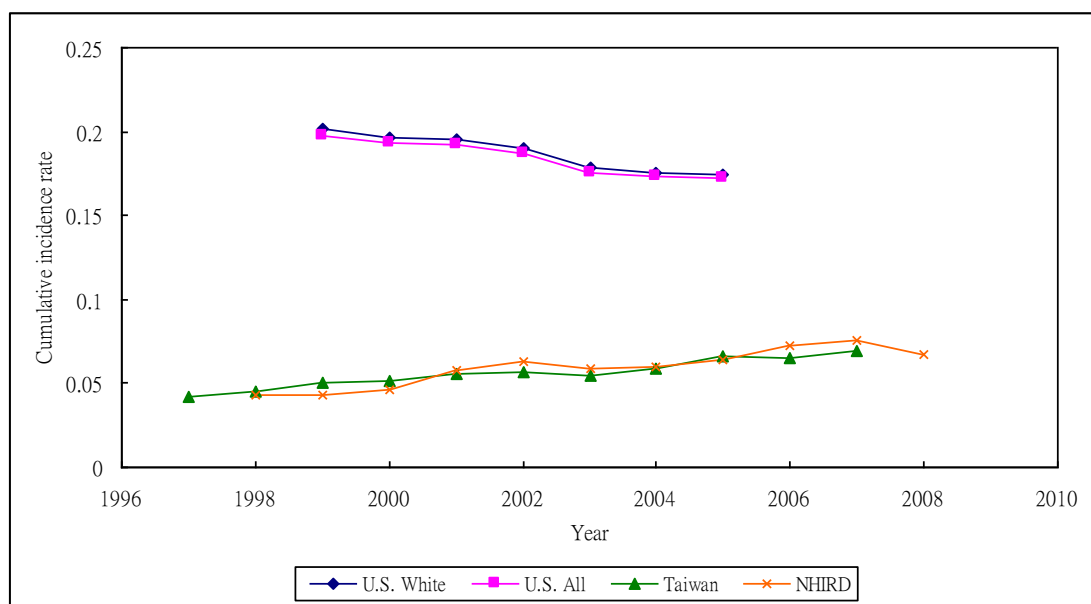
U.S.: The United States Cancer Statistics (USCS)

Taiwan: 台灣癌症登記小組,

NHIRD: 台灣健保資料庫

其次，為了了解乳癌發生率隨年度的變化狀況，我們計算了台灣與美國乳癌分年的累積發生率，可以看出，美國女性的乳癌發生率，從 1999 年便開始緩慢下降，而 2002 年之後下降的速度更是增加，此一下降，可能會與 WHI 在 2002 年、MWS 在 2003 年所發表的研究，導致 HRT 使用的下降有關^{24, 25}，但是台灣女性卻沒有相對的發生率下降，雖然台灣女性在 2002 年之後，HRT 的使用率也有下降^{26, 27} (Figure 4)。

Figure 4. 1997-2007 年台灣與美國乳癌累積發生率的比較



Year	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
U.S. White			0.20	0.20	0.20	0.19	0.18	0.18	0.17			
U.S. All			0.20	0.19	0.19	0.19	0.18	0.17	0.17			
Taiwan	0.04	0.05	0.05	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	0.06	0.07	
NHIRD		0.04	0.04	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	0.08	0.07

U.S.: The United States Cancer Statistics (USCS)

Taiwan: 台灣癌症登記小組,

NHIRD: 台灣健保資料庫

二、研究族群的基本資料

我們先將女性族群分為有使用科學中藥與未使用科學中藥的兩組，然後將未使用中藥的一群在進一步分出有使用女性荷爾蒙與未使用女性荷爾蒙的兩組，雖然在 20~79 歲這階層的女性，大多數仍有使用過中藥，但我們為了排除中藥的干擾，研究族群中僅挑選未服用中藥的這一群人。(Table 1)

Table 1. 研究族群基本資料比較

	未使用中藥		曾使用中藥	Total
	未使用荷爾蒙	曾使用荷爾蒙		
Total	40,052	25,671	239,910	305,633
乳癌新個案數	497	283	1,681	2,461
年紀 Means±SD				
	41.9±16.1	38.5±13.4	39.7±14.0	39.9±14.2
20~29 歲	11,171	7,985	67,803	86,959
30~39 歲	9,931	6,812	65,023	81,766
40~49 歲	7,049	5,861	52,048	64,958
50~59 歲	4,398	2,782	28,004	35,184
60~69 歲	4,556	1,561	19,218	25,335
70~79 歲	2,947	670	7,814	11,431
荷爾蒙使用累積 (DDD) Means±SD				
雌激素	0	190.4±567.7	117.9±424.6	108.5±413.2
黃體素	0	111.7±1,010.4	60.6±644.9	57.0±642.5
投保地區*				
台北市	10,441	6,197	49,385	66,023
高雄市	2,248	1,823	16,480	20,551
北區	12,562	7,895	66,682	87,139
中區	5,102	3,184	45,778	54,064
南區	8,346	5,583	53,288	67,217
東區	900	620	5,517	7,037
離島	258	210	1,247	1,715
missing	195	159	1,533	1,887

*北區：台北縣、基隆市、新竹縣市、桃園縣、宜蘭縣、苗栗縣，中區：台中縣市、彰化縣、南投縣，南區：台南縣市、嘉義縣市、雲林縣、高雄縣、屏東縣，東區：花蓮縣、台東縣，離島：澎湖縣、金門縣、連江縣

在我們排除掉使用科學中藥的族群之後，我們將僅使用雌激素、僅使用黃體素、合併兩者使用的族群以及使用到各種不同雌激素的族群作比較，可以發現在年齡分布方面，僅使用雌激素以及合併兩者使用的族群，則以 40~49 歲之間為多，但僅使用黃體素的族群以及混合使用各種荷爾蒙的族群卻大多都分布在 40 歲以下。另外，在投保地區的分布來看，在這些族群中卻沒有太大的差異。(Table 2)

Table 2. 未使用中藥，但有使用雌激素族群基本資料比較

	僅使用 雌激素	僅使用 黃體素	僅合併 使用兩者	混合使用	Total
Total	5,156	7,756	2,798	9,961	25,671
乳癌新個案數	69	67	41	106	283
年紀 Means±SD	48.6±13.1	30.7±8.3	44.0±14.4	37.8±12.2	38.5±13.4
20~29 歲	434	3,970	548	3,033	7,985
30~39 歲	732	2,748	618	2,714	6,812
40~49 歲	1,738	889	620	2,614	5,861
50~59 歲	1,161	59	551	1,011	2,782
60~69 歲	716	54	342	449	1,561
70~79 歲	375	36	119	140	670
荷爾蒙使用累積 Means±SD					
雌激素	281.0 ±714.7	0	170.8 ±427.3	297.3 ±686.3	190.4 ±567.7
黃體素	0	128.9 ±1,711.0	139.5 ±407.1	148.4 ±545.1	111.7 ±1,010.4
投保地區*					
台北市	1,218	2,043	702	2,234	6,197
高雄市	313	505	211	794	1,823
北區	1,442	2,525	839	3,089	7,895
中區	633	905	353	1,293	3,184
南區	1,306	1,543	625	2,109	5,583
東區	157	165	46	252	620
離島	47	38	11	114	210
missing	40	32	11	76	159

*北區：台北縣、基隆市、新竹縣市、桃園縣、宜蘭縣、苗栗縣，中區：台中縣市、彰化縣、南投縣，南區：台南縣市、嘉義縣市、雲林縣、高雄縣、屏東縣，東區：花蓮縣、台東縣，離島：澎湖縣、金門縣、連江縣

三、未使用科學中藥也未使用女性荷爾蒙的風險比較

我們首先將未服用科學中藥以及未服用雌激素的族群挑出來，分析在年齡以及投保地區的不同之下，乳癌發生風險比的大小。相對於 30~34 歲的女性來說，35~64 歲的女性，乳癌發生率較高，而相對起來 20~29 歲的女性乳癌發生率就比較低。至於投保地區來看，相對於台北市而言，高雄是女性的發生率無太大差異，但其他地區如北區、中區、南區、東區等地方，乳癌發生率就較低(Table 3)。

Table 3. 1997~2008 年，未曾使用女性荷爾蒙也未曾使用科學中藥的乳癌發生率，在不同因子下的風險比

	發生/族群	風險比	(95% CI)
年紀			
20~24 歲	5/5,751	0.12	(0.05-0.30)
25~29 歲	24/5,420	0.59	(0.35-0.97)
30~34 歲(ref)	39/5,144	1	-
35~39 歲	86/4,787	2.37	(1.63-3.47)
40~44 歲	97/3,995	3.24	(2.23-4.70)
45~49 歲	69/3,054	3.02	(2.04-4.47)
50~54 歲	53/1,962	3.65	(2.41-5.52)
55~59 歲	42/2,436	2.35	(1.52-3.63)
60~64 歲	34/2,317	2.01	(1.27-3.19)
65~69 歲	21/2,239	1.28	(0.75-2.18)
70~74 歲	16/1,758	1.22	(0.68-2.18)
75~79 歲	11/1,189	1.24	(0.64-2.42)
投保地區*			
台北市(ref)	161/10,441	1	-
高雄市	30/2,248	0.85	(0.57-1.25)
北區	141/12,562	0.78	(0.62-0.98)
中區	51/5,102	0.68	(0.50-0.94)
南區	98/8,346	0.73	(0.57-0.94)
東區	7/900	0.49	(0.23-1.04)
離島	5/258	1.17	(0.48-2.85)
missing	4/195	1.15	(0.43-3.10)

95%CI: 95% 信賴區間

*北區：台北縣、基隆市、新竹縣市、桃園縣、宜蘭縣、苗栗縣，中區：台中縣市、彰化縣、南投縣，南區：台南縣市、嘉義縣市、雲林縣、高雄縣、屏東縣，東區：花蓮縣、台東縣，離島：澎湖縣、金門縣、連江縣

四、女性荷爾蒙的風險比較

在控制年齡、投保地區等變項之下，我們分析了在使用不同型態的雌激素下，相較於未使用雌激素的女性，乳癌發生率的風險比，其中發現，在最後一年有使用雌激素的女性，其風險比都較未使用雌激素的女性為高，僅使用雌激素的女性風險比為 2.04(95%CI, 1.37-3.06)，僅使用黃體素的女性風險比為 2.79(95%CI, 1.63-4.78)，而僅合併兩者使用的女性，風險比則為 8.71(95%CI, 5.50-13.82)，混合各種荷爾蒙使用者，其風險比為 2.03(95%CI, 1.52-2.72)。而在這些使用雌激素的型態之中，僅有合併兩者使用的女性，在停用一年之後，乳癌發生率仍有顯著的偏高 2.18(95%CI, 1.04-4.61)(Table 4)。

Table 4. 1997~2008 年，百萬健保資料庫，未使用中藥的族群中，20~79 歲女性發生乳癌之風險比，以女性荷爾蒙的使用分層

變項	發生/族群	風險比	(95% CI)
未使用雌激素(ref)	497/40,052	1	-
僅使用雌激素			
最後一年仍使用	25/656	2.04	(1.37-3.06)
已停用一年	18/815	1.24	(0.78-1.99)
已停用三年	11/832	0.74	(0.40-1.34)
已停用五年	15/2,853	0.29	(0.18-0.49)
僅使用黃體素			
最後一年仍使用	14/766	2.79	(1.63-4.78)
已停用一年	15/1,311	1.72	(1.02-2.89)
已停用三年	12/1,421	1.20	(0.67-2.14)
已停用五年	26/4,258	0.69	(0.46-1.03)
僅合併使用			
最後一年仍使用	19/196	8.71	(5.50-13.82)
已停用一年	7/329	2.18	(1.04-4.61)
已停用三年	6/394	1.34	(0.60-3.00)
已停用五年	9/1,879	0.27	(0.14-0.53)
混合使用			
最後一年仍使用	51/2,065	2.03	(1.52-2.72)
已停用一年	23/2,215	0.93	(0.61-1.42)
已停用三年	17/1,895	0.69	(0.43-1.12)
已停用五年	15/3,786	0.26	(0.16-0.44)

95%CI: 95% 信賴區間，與年齡、投保地區校正，
女性族群人數: 65,723 人

為了確認使用時間與風險的關係，我們將僅使用僅使用雌激素的族群挑出來，分別就停用時間的長短，計算其風險比，我們確實發現，跟已停用 5 年的族群來比，最後一年仍有在使用的女性，其風險最高，風險比為 7.66(95%CI, 9.98-14.71)，然後風險比就隨著停用的時間增長而下降。(Table 5)

Table 5. 1997~2008 年，百萬健保資料庫，未使用中藥而僅使用雌激素的族群中，20~79 歲女性發生乳癌之風險比

變項	發生/族群	風險比	(95% CI)
僅使用雌激素			
最後一年仍使用	25/656	7.66	(3.98-14.71)
已停用一年	18/815	4.55	(2.28-9.10)
已停用三年	11/832	2.62	(1.20-5.73)
已停用五年(ref)	15/2,853	1	-

95%CI: 95% 信賴區間，與年齡、投保地區校正，
女性族群人數: 5,156 人

我們也針對僅合併使用荷爾蒙的族群計算其停用時間上的風險比，結果發現，與僅使用雌激素的族群類似，停用時間越長，其風險越低，而最後一年仍在使用的女性，相較於已停用 5 年的女性，其風險比高達 7.66(95%CI, 3.98-14.71)。(Table 6)

Table 6. 1997~2008 年，百萬健保資料庫，未使用中藥而僅合併使用雌激素與黃體素的族群中，20~79 歲女性發生乳癌之風險比

變項	發生/族群	風險比	(95% CI)
僅合併使用			
最後一年仍使用	19/196	7.66	(3.98-14.71)
已停用一年	7/329	4.55	(2.28-9.10)
已停用三年	6/394	2.62	(1.20-5.73)
已停用五年(ref)	9/1,879	1	-

95%CI: 95% 信賴區間，與年齡、投保地區校正，
女性族群人數: 2,798 人

五、停經後女性荷爾蒙的風險比較

因為口服避孕藥在台灣並未受到健保給付，為了避免同樣是雌激素的用藥干擾，也為了與現今已有的停經後女性使用 HRT 與乳癌的相關論文作比較，我們挑出 55 歲之後，即停經後女性的資料，分別計算不同的雌激素使用，相對於未使用雌激素女性的風險比，其中因為僅使用黃體素的女性人數較少，故缺少分析資料，但是就僅使用雌激素以及合併兩者使用的族群來說，在最後一年仍有使用雌激素的風險都較高，僅使用雌激素的風險比為 3.01(95%CI, 1.32-6.87)，而僅合併兩者使用的風險比更高至 54.05 (95%CI, 28.94-100.93)，而混合使用的女性其風險比為 1.97 (95%CI, 0.72-5.37)，另外，即使已停止使用一年，僅使用雌激素與僅合併兩者使用的風險仍然較未使用雌激素的女性為高，其風險比分別為 2.60 (95%CI, 1.21-5.58)與 16.16 (95%CI, 6.55-39.85)，至於已停用三年的風險，則都與未使用雌激素的女性相去不遠(Table 7)。

Table 7. 1997~2008 年，百萬健保資料庫，未使用中藥的族群中，55~79 歲女性發生乳癌之風險比，以女性荷爾蒙的使用分層

變項	發生/族群	風險比	(95% CI)
未使用雌激素(ref)	124/9,939	1	-
僅使用雌激素			
最後一年仍使用	6/135	3.01	(1.32-6.87)
已停用一年	7/199	2.60	(1.21-5.58)
已停用三年	4/242	1.21	(0.45-3.27)
已停用五年	6/1,072	0.42	(0.19-0.96)
僅使用黃體素			
最後一年仍使用	0/13	0.00	-
已停用一年	0/26	0.00	-
已停用三年	0/25	0.00	-
已停用五年	0/47	0.00	-
僅合併使用			
最後一年仍使用	11/23	54.05	(28.94-100.93)
已停用一年	5/26	16.16	(6.55-39.85)
已停用三年	2/32	4.08	(1.01-16.60)
已停用五年	3/642	0.33	(0.10-1.03)
混合使用			
最後一年仍使用	4/133	1.97	(0.72-5.37)
已停用一年	2/119	1.10	(0.27-4.46)
已停用三年	2/156	0.84	(0.21-3.42)
已停用五年	1/584	0.12	(0.02-0.86)

95%CI: 95% 信賴區間，與年齡、投保地區校正，
女性族群人數: 13,413 人

就年齡在 55~79 歲的女性族群來看，也具有類似的結果，在僅使用雌激素方面，同樣是停用的時間越短期風險越高，相對於已停用一年的女性來說，最後一年仍有在使用的女性，其風險比為 7.43 (95%CI, 2.37-23.29)，而已停用一年的，其風險仍然顯著，風險比為 6.13 (95%CI, 2.04-18.38)。(Table 8)

Table 8. 1997~2008 年，百萬健保資料庫，未使用中藥而僅使用雌激素的族群中，55~79 歲女性發生乳癌之風險比

變項	發生/族群	風險比	(95% CI)
僅使用雌激素			
最後一年仍使用	6/135	7.43	(2.37-23.29)
已停用一年	7/199	6.13	(2.04-18.38)
已停用三年	4/242	2.99	(0.84-10.62)
已停用五年(ref)	6/1,072	1	-

95%CI: 95% 信賴區間，與年齡、投保地區校正，
女性族群人數: 1,648 人

而就僅合併使用雌激素與黃體素的女性來說，55~79 歲的女性其風險較之 20~79 歲的女性來說，風險比更高，相較於已停用 5 年的女性來說，最後一年仍有使用的女性，其風險比為 167.81 (95%CI, 44.65-630.64)。(Table 9)

Table 9. 1997~2008 年，百萬健保資料庫，未使用中藥而僅合併使用雌激素與黃體素的族群中，55~79 歲女性發生乳癌之風險比

變項	發生/族群	風險比	(95% CI)
僅合併使用			
最後一年仍使用	11/23	167.81	(44.65-630.64)
已停用一年	5/26	43.60	(9.95-191.09)
已停用三年	2/32	10.00	(1.56-64.34)
已停用五年(ref)	3/642	1	-

95%CI: 95% 信賴區間，與年齡、投保地區校正，
女性族群人數: 723 人

肆、討論

2002年，美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH)所主導的婦女健康促進(Women's Health Initiative, WHI)系列研究，中止了一項大規模的多中心試驗，此試驗是用於評估合併使用雌激素與黃體素，對於參與的16,608位子宮未切除之停經後健康婦女的益處與風險，研究的結果顯示，每天服用0.625 mg的 conjugated equine estrogen 與 2.5 mg 的 medroxyprogesterone acetate，即惠氏藥廠所生產的 Prempro，在連續使用5.2年之後，較之服用安慰劑的對照組比起來，冠狀動脈疾病的風險增加到1.29倍，中風的風險為1.41倍，靜脈栓塞的風險為2.11倍，乳癌的風險為1.26倍，因此而提前中止後續的服藥研究¹⁴。此研究報告一出爐，造成全球處方雌激素與黃體素的重大衝擊及改變。而根據陽明大學黃文鴻教授的研究顯示，臺灣早在2001年，即WHI報告發表之先，在國內與婦女健康相關的專業學會推動下，雌激素相關的處方已明顯下降，可見國內的醫療照護體系的品質及效率²⁶。既然有愈來愈多的研究顯示合併使用雌激素與黃體素與乳癌發生有高度相關，而國內並不適宜做類似的研究，來證實跨種族的使用，是否有不同的風險，因此採回溯性的研究方法，用全民健保資料庫來研究，遂成為回答此一疑惑最佳的研究材料之一。

本研究從1997-2008年，共包括了306,483位年齡屆於20到79歲間的台灣婦女，在所有的納入婦女中，為了排除吃中藥與雌激素處方的交互作用及眾多的中藥含有或多或少的植物雌激素等干擾研究結果的因子，最後僅22%未曾在這12年間吃過中藥的婦女，約65,723人納入分析，為了聚焦於合併使用雌激素與黃體素與乳癌發生是否有相關的研究假說，於上述65,723人中，挑出位於這12年間由專業醫師判斷合適服用合併雌激素與黃體素處方的婦女2,798位為研究組，對照組分別選擇在12年間未曾吃過中藥及各種荷爾蒙製劑的婦女40,052人及在12年間未曾吃過中藥而僅服用雌激素製劑的婦女5,156納入組間比較分析，並計算其相對乳癌發生風險。在這12年間由專業醫師判斷合適服用合併雌激素與黃體素處方的婦女2,798位中，共有45位乳癌新發生個案，相較於未曾吃過中藥而僅服用雌激素製劑的5,156婦女對照組，76位乳癌新發生個案，未曾吃過中藥及各種荷爾蒙製劑的40,052婦女對照組，578位乳癌新發生個案，都有顯著的乳癌發生風險，本研究結果顯示出與先前的研究一致的結果，那就是黃體素加上雌激素的

處方，的確有較不使用雌激素或僅使用雌激素製劑的婦女有顯著高的乳癌發生風險，本研究的貢獻在於呈現大型具代表性樣本的台灣婦女服用合併雌激素與黃體素處方的確會增加乳癌發生風險實證資料，而且值得注意的一點，也是本研究資料庫寶貴的一點，就是所有使用合併雌激素與黃體素處方或僅使用雌激素製劑的處方，都是在台灣高品質醫療照護體系下，臺灣的醫師接受國內與婦女健康相關專業學會依據國外現有實證研究的指引建議下，審慎評估病患後處方的照護結果，當然在現況沒有亞洲婦女或台灣婦女跨種族如 WHI 研究的實證資料可參照的情形下，現有指引的建議，不失為一重要參考的處方指導。

過去的研究顯示，年齡是乳癌一個重要的貢獻因子，前述的研究結果，其年齡族群跨越育齡期、更年前期、更年期、停經後期 (postmenopause) 等較 WHI 研究的停經後期族群寬，雖然本研究分析時已校正年紀，但畢竟不同年齡族群可能會導入不同的干擾因子，以育齡期婦女為例，有可能使用避孕藥避孕，過去臺灣的研究顯示，服用避孕藥似乎有增加乳癌發生的風險 (統計結果未達顯著意義)，因此育齡期及停經前期 (premenopause) 婦女，在避孕藥這個變因上，無法完全排除，因此本研究進行進一步分析發現，合併雌激素與黃體素處方研究組，45 位乳癌新發生個案中，有 32 位也就是百分之 71 的乳癌個案年齡大於 55 歲，因此本研究將年齡界於 55 至 79 歲間婦女做分層分析，發現這個都是停經後期且不使用避孕藥的族群，與前述的結果一致，即黃體素加上雌激素的處方，相較於不使用雌激素或僅使用雌激素製劑的停經後期婦女有顯著高的乳癌發生風險。有研究質疑過去追蹤性流行病研究選取的對照組之可比性，認為處方黃體素加上雌激素的婦女，與僅使用雌激素製劑的婦女是不同的族群，其乳癌發生風險在用藥前可能不同，因此當然不合適比較兩族群用藥後的乳癌發生率。本研究為釐清黃體素加上雌激素處方有較高乳癌發生風險的假說，再用持續使用與已停止使用一年、三年、五年做分層分析，發現以停止使用五年者為對照組，持續使用者有顯著高的乳癌發生風險，且隨著停止使用的時間愈長，有愈低的乳癌發生風險，這個研究的趨勢，無論在 20 至 79 歲或 55 至 79 歲年齡族群，也都看到一致的結果。本研究結果顯示乳癌發生風險與合併雌激素與黃體素處方累積劑量有高度相關。

在臺灣中醫已有數百年的歷史，不但是民眾熟悉且普遍使用的一種醫療照護方法及模式，而且在 1995 年甚至於與西醫醫療體系一齊納入全民健保的給付，民眾不但可以自行決定就診中西醫而且可以以方便及便宜的方式取得，因此導致 12 年中累積曾就診服用中藥的女性超過 78%，在這樣的一個文化背景及醫療環境下，本研究納入之婦女在 12 年間未曾使用中藥治療她們的病痛，不排除為不相信中藥或觀念較西化的族群，其生活型態或飲食方面是否因此有可能較傾化西化的可能，無法完全排除，當然先前的研究顯示西化的生活型態或飲食可能為貢獻乳癌發生的危險因子之一，因此本研究的研究族群是否因此而表現出較服中藥婦女有較高的乳癌發生機率，不得而知。不過，我們假設我們研究的這組不相信、不使用中藥的族群，其被醫師評估後開立的無論是合併雌激素與黃體素處方或僅使用雌激素製劑處方的婦女，其生活型態或飲食方面應沒有太大的不同，因此黃體素加上雌激素的處方，相較於僅使用雌激素製劑的婦女有顯著高的乳癌發生風險的結果，應沒有因此導入生活型態或飲食方面等干擾因素，另外，隨著停止使用合併雌激素與黃體素處方的時間愈長，乳癌發生風險愈低的結果，也再一次佐證，無論服中藥婦女的乳癌發生率如何，都不影響本研究前述的結論。

在發現了合併雌激素與黃體素處方與乳癌發生有高度相關後，將分別進一步探討僅使用雌激素與黃體素處方與乳癌發生的相關性。於上述 65,723 人中，挑出位於這 12 年間由專業醫師判斷合適服用僅含雌激素處方的婦女 5,156 位為研究組，對照組選擇在 12 年間未曾吃過中藥及各種荷爾蒙製劑的婦女 40,052 人作組間比較分析，並計算其相對乳癌發生風險。在這 12 年間由專業醫師判斷合適服用僅含雌激素處方的婦女 5,156 位中，共有 76 位乳癌新發生個案，相較於未曾吃過中藥及各種荷爾蒙製劑的對照組，有顯著的乳癌發生風險，本研究結果顯示出與 WHI 研究不一致的結果，究其原因有可能是研究對象不同，WHI 的研究對象為停經後期的健康婦女，而本研究乃是在醫師們依據現有實證指引建議，審慎評估病患後處方的照護結果，曾有研究指出荷爾蒙使用者，可能是本身較注意或處方的醫師會更有警覺性等理由，有較高的機會被早期診斷出乳癌；另外，由於健保資料庫無法判斷婦女服用及拒絕服用的看法及態度等背景資料，假如拒絕服用荷爾蒙婦女的態度乃是受了 WHI 研究結果的影響，則不排除其與服用荷爾蒙婦女的生活型態、飲食及健康行為等兩組是不同的，因此本研究發現服用僅含雌激素處方

的婦女相較於未曾服用各種荷爾蒙製劑者有顯著的乳癌發生風險，不排除有高估的可能。為釐清雌激素處方是否有較高乳癌發生風險的假說，本研究再用持續使用與已停止使用半年、一年、二年、三年、五年做分層分析，發現以停止使用五年者為對照組，持續使用者有顯著高的乳癌發生風險，且隨著停止使用的時間愈長，有愈低的乳癌發生風險，這個研究的趨勢，無論在 20 至 79 歲或 55 至 79 歲年齡族群，也都看到一致的結果。本研究結果顯示與 WHI 結果不同，本研究結果提出，採用 WHI 結論來推論停經後期婦女可安全服用含雌激素處方的論點，是否適用於體脂率較低的台灣婦女，仍待商榷。

就健保資料庫中的女性而言，在乳癌與各相關因子的風險分析上，台灣乳癌的發生率，集中在 45~60 歲左右，與美國等西方女性多發生在 55 歲更年期以後的狀況不同²⁸，約早了 10 年左右，而與中國等東方女性的年齡類似²⁹，這或許是因為東西方女性體質，或是生活型態的不同所致，而在使用雌激素的部份，則與英國 Million Women Study(MWS)在 2003 年的報告相似²⁰，乳癌的發生與雌激素使用的時間有關，在我們的報告中指出，持續使用雌激素者，乳癌的發生率較未曾使用雌激素的女性為高(HR: 2.04, 95%CI, 1.37-3.06)，而在最後一年未使用雌激素者，乳癌發生的風險與未使用的女性比起來就不顯著(HR:1.24, 95%CI:0.78-1.99)，而在最後一年仍合併使用雌激素與黃體素的女性，其風險也同樣較高(HR: 8.71, 95%CI, 5.50-13.82)，而已停用 3 年的女性就不顯著(HR:1.34, 95%CI:0.60-3.00)，這或許也可說明雌激素的副作用，具有可逆性，若停止使用雌激素，其造成副作用的風險也會降低，這在 2008 年 WHI 的報告也曾被提過¹⁸。

另外，就僅用黃體素的女性來看，最後一年仍然有使用的女性，其風險依舊是比未使用荷爾蒙的女性高(HR: 2.79, 95%CI, 1.63-4.78)，這是在之前的研究較少被提及的，但是因為更年期後的女性僅使用黃體素的人數較少，故較難評估黃體素對更年期後女性的影響。

因為口服避孕藥在台灣並沒有納入健保給付，而可以直接在一般藥房中購買，因此無法從我們的健保資料庫控制，但是我們可以試著由年齡這個變項來試著排除口服避孕藥所造成的影響，我們將年紀小於 55 歲，也就是尚未進入更年期

而有生育能力的女性排除，觀察 55~79 歲的女性，荷爾蒙對乳癌發生率的影響是否仍然存在，也發現仍然有類似的結果，在最後一年單獨有使用雌激素或是合併使用雌激素與黃體素的女性風險仍高，而停用之後風險便降低。可能因為年齡較大，也可能因為納入的人數變少，風險與所有的族群比起來，相對的較高，當然信賴區間的範圍也較寬。

本研究有幾個限制，因為健保資料庫是一個申報之後所得的資料庫，只能在某一個程度上反映出事實，例如患者在被開立了某藥之後，是否確實依照醫師處方用藥，不得而知，還有一點，就是缺乏一些流行病學調查的基本資料，比如說身高、體重、生活型態、飲食習慣、或是是否有持續運動之類的，不過本研究用分層分組分析，可在一個程度上控制這些可能的變因。

伍、結論

本研究顯示，在 1997 到 2008 年的健保資料庫中，乳癌的發生風險，合併雌激素與黃體素處方有較僅使用雌激素製劑處方的婦女較高的風險，本研究顯示在 55 至 79 歲婦女使用僅含雌激素處方，仍有乳癌發生風險較高的安全疑慮。

陸、致謝

本研究接受了兩處的補助：行政院衛生署中醫藥委員會：CCMP96-RD-021、CCMP97-RD-110，以及行政院國家科學委員會：NSC-96-2628-B-002-071-MY3。

同時，我們也感謝李長興 Chang-Hsing Lee 及楊曜旭 Yao-hsu Yang 的專業協助及統計指導。

柒、參考文獻

1. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jun 11 1996;93(12):5925-5930.
2. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol*. Jul 1 2007;25(19):2671-2677.
3. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. Sep 15 2000;152(6):514-527.
4. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. Jul 12 2006;296(2):193-201.
5. Maruti SS, Willett WC, Feskanich D, Rosner B, Colditz GA. A prospective study of age-specific physical activity and premenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. May 21 2008;100(10):728-737.
6. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA*. Nov 7 2001;286(17):2143-2151.
7. Allen NE, Beral V, Casabonne D, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst*. Mar 4 2009;101(5):296-305.
8. Thiebaut AC, Kipnis V, Chang SC, et al. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst*. Mar 21 2007;99(6):451-462.
9. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. Feb 8 2006;295(6):629-642.
10. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer*. Nov 15 1990;46(5):796-800.
11. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control*. Jan 1997;8(1):65-72.
12. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. Jun 27 2002;346(26):2025-2032.
13. Silvera SA, Miller AB, Rohan TE. Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women

with a family history of breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control*. Nov 2005;16(9):1059-1063.

14. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. Jul 17 2002;288(3):321-333.
15. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. Apr 12 2006;295(14):1647-1657.
16. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. Oct 1 2003;290(13):1739-1748.
17. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. May 28 2003;289(20):2651-2662.
18. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. Mar 5 2008;299(9):1036-1045.
19. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. Sep 18 2009;1243-1251.
20. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. Aug 9 2003;362(9382):419-427.
21. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. Apr 30-May 6 2005;365(9470):1543-1551.
22. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. May 19 2007;369(9574):1703-1710.
23. Liu B, Beral V, Balkwill A, Green J, Sweetland S, Reeves G. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;337:a386.
24. van de Weijer PH. Risks of hormone therapy in the 50-59 year age group. *Maturitas*. May 20 2008;60(1):59-64.

25. Verkooijen HM, Bouchardy C, Vinh-Hung V, Rapiti E, Hartman M. The incidence of breast cancer and changes in the use of hormone replacement therapy: a review of the evidence. *Maturitas*. Oct 20 2009;64(2):80-85.
26. Kuo DJ, Lee YC, Huang WF. Hormone therapy use and prescription durations of menopausal women in Taiwan: a 5 years' National Cohort study. *Maturitas*. Nov 20 2007;58(3):259-268.
27. Huang WF, Tsai YW, Hsiao FY, Liu WC. Changes of the prescription of hormone therapy in menopausal women: an observational study in Taiwan. *BMC Public Health*. 2007;7:56.
28. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res*. 2007;9(3):R28.
29. Kim K, Zang R, Choi SC, Ryu SY, Kim JW. Current status of gynecological cancer in China. *J Gynecol Oncol*. Jun 2009;20(2):72-76.



捌、附錄

Appendix 1. 本研究所選定的雌激素藥物，包括藥品代碼以及藥物內容

藥品代碼	藥品名
A000111100	ESTRIOL
A002915100	ESTRADIOL
A004423100	ESTROGEN CONJUGATED
A005593209	ESTRADIOL BENZOATE
A007279100	ESTRIOL
A009094209	ESTRADIOL BENZOATE
A013744100	ESTROGEN CONJUGATED
A013981209	ESTRADIOL BENZOATE
A014359209	ESTRADIOL-17-CYCLOPE
A020846100	ESTROGEN CONJUGATED
A022507100	ESTROGEN CONJUGATED
A022940209	ESTRADIOL VALERATE
A023424209	HEXESTROL
A024845100	ESTROGEN CONJUGATED
A026251209	ESTRADIOL BENZOATE
A026251229	ESTRADIOL BENZOATE
A027978100	DIETHYLSTILBESTROL
A033830329	ESTRADIOL
A033830399	ESTRADIOL
A034545329	ESTRADIOL
A034545340	ESTRADIOL
A035086335	ESTRADIOL
A035187340	ESTRADIOL
A035506100	ESTROGEN CONJUGATED
A036344343	ESTRADIOL
A036466538	ESTRADIOL
A036467343	ESTRADIOL
A036754100	ESTROGEN CONJUGATED
A036836100	ESTROGEN
A036837100	ESTROGEN CONJUGATED
A036969314	ESTRADIOL
A037077329	ESTRADIOL
A037077340	ESTRADIOL
A037386314	ESTRADIOL
A037386343	ESTRADIOL 17-BETA- C
A037584526	ESTROGEN CONJUGATED
A037681100	ESTROGEN CONJUGATED
A038073314	ESTRADIOL

A038073343	ESTRADIOL
A038091100	ESTRADIOL VALERATE
A038458100	OESTRONE SODIUM SULP
A039304100	ESTROGEN CONJUGATED
A039599100	ESTRADIOL VALERATE
A039822100	ESTRADIOL VALERATE
A040234340	ESTRADIOL
A040234343	ESTRADIOL
A040234348	ESTRADIOL
A040234399	ESTRADIOL
A040234438	ESTRADIOL
A040654338	ESTRADIOL
A041540100	ESTRADIOL ETHINYL
A041826100	ESTROGEN CONJUGATED
A041830100	ESTROGEN CONJUGATED
A041948100	ESTRADIOL VALERATE
A042026100	ESTRADIOL
A042193329	ESTRADIOL
A042193338	ESTRADIOL
A042193343	ESTRADIOL
A042193372	ESTRADIOL
A042193399	ESTRADIOL
A042247100	ESTRADIOL VALERATE
A042536100	ESTRADIOL
A042589329	ESTRADIOL
A042589335	ESTRADIOL
A042589338	ESTRADIOL
A042589340	ESTRADIOL
A042589343	ESTRADIOL
A042589345	ESTRADIOL
A042589355	ESTRADIOL
A042589399	ESTRADIOL
A042592100	ESTRADIOL VALERATE
A042777319	ESTRADIOL
A042846314	ESTRADIOL
A042846343	ESTRADIOL
A042846348	ESTRADIOL
A042846353	ESTRADIOL
A043019100	ESTRADIOL
A043175100	ESTRADIOL VALERATE
A043329329	ESTRADIOL

A043329335	ESTRADIOL
A043329338	ESTRADIOL
A043329343	ESTRADIOL
A043329345	ESTRADIOL
A043329355	ESTRADIOL
A043329399	ESTRADIOL
A043703100	ESTRADIOL
A043708100	ESTROGEN CONJUGATED
A043855100	ESTRADIOL
A043954100	ESTRADIOL
A043988100	ESTRADIOL
A044203100	ESTRADIOL
A044295100	ESTRADIOL
A044917100	ESTRADIOL
A045179100	ESTRADIOL
A045181100	ESTRADIOL VALERATE
A045347100	ESTRADIOL
A046107314	ESTRADIOL
A047267100	ESTRADIOL
A047628100	ESTRADIOL VALERATE
B003747229	ESTRIOL TRIPROPIONAT
B005819100	ESTRADIOL VALERATE
B006533100	ESTROGEN CONJUGATED
B013116329	ESTRADIOL
B013116343	ESTRADIOL
B016914319	ESTRADIOL
B018977100	ESTROGEN CONJUGATED
B018978240	ESTROGEN CONJUGATED
B019041100	ESTROGEN CONJUGATED
B019190100	ESTRADIOL VALERATE
B019326100	ESTRIOL
B019327500	ESTRIOL
B019489547	ESTROGEN CONJUGATED
B019844100	ESTROGEN CONJUGATED
B020730100	ESTROGEN CONJUGATED
B020731100	ESTROGEN CONJUGATED
B020798100	ESTROGEN
B020830535	ESTRIOL
B020843100	ESTRADIOL
B021532100	ESTRADIOL VALERATE
B022443100	ESTRADIOL VALERATE

B022533100	ESTROGEN CONJUGATED
B022621100	ESTRADIOL VALERATE
B022625100	ESTROGEN CONJUGATED
B022626100	ESTROGEN CONJUGATED
B022627100	ESTROGEN CONJUGATED
B022683310	ESTRADIOL
B022702318	ESTRADIOL
B022786100	ESTRADIOL
B022789100	ESTRADIOL VALERATE
B023042540	ESTRIOL
B023043500	ESTRIOL
B023107100	ESTRIOL
B023151209	ESTRADIOL VALERATE
B023275240	ESTROGEN CONJUGATED
B023362100	ESTRADIOL VALERATE
N002509209	ESTRADIOL BENZOATE
N002920209	ESTRADIOL-17-CYCLOPE
N002960209	ESTRADIOL BENZOATE
N005036209	ESTRADIOL-17-CYCLOPE
N005175209	ESTRADIOL BENZOATE
N006061209	ESTRADIOL-17-CYCLOPE
N006851209	ESTRADIOL BENZOATE
N009750209	ESTRADIOL BENZOATE
N013014209	ESTRADIOL BENZOATE
N013025209	ESTRADIOL-17-CYCLOPE
N015943209	ESTRADIOL-17-CYCLOPE
N016297100	HEXESTROL DIACETATE

Appendix 2. 本研究所選定的黃體素藥物，包括藥品代碼以及藥物內容

藥品代碼	藥品名
A000133209	HYDROXYPROGESTERONE
A000186100	NORGESTREL DL-
A000505209	HYDROXYPROGESTERONE
A002657209	PROGESTERONE
A002657229	PROGESTERONE
A002657240	PROGESTERONE
A002667100	NORETHINDRONE ACETAT
A002947100	NORETHINDRONE
A003654100	PROGESTERONE
A004942209	PROGESTERONE
A004942221	PROGESTERONE

A004942229	PROGESTERONE
A005118209	PROGESTERONE
A005995209	HYDROXYPROGESTERONE
A008919209	PROGESTERONE
A013575209	PROGESTERONE
A013575229	PROGESTERONE
A015908209	HYDROXYPROGESTERONE
A015980209	PROGESTERONE
A017382100	NORETHINDRONE ACETAT
A017537209	PROGESTERONE
A019621209	PROGESTERONE
A019719209	PROGESTERONE
A019853209	PROGESTERONE
A019927209	PROGESTERONE
A024953209	PROGESTERONE
A024953212	PROGESTERONE
A024953229	PROGESTERONE
A025445100	NORETHINDRONE ACETAT
A025547100	NORETHINDRONE ACETAT
A025803209	HYDROXYPROGESTERONE
A025956100	NORETHINDRONE ACETAT
A026118209	PROGESTERONE
A026462209	PROGESTERONE
A026462229	PROGESTERONE
A027055100	NORETHINDRONE ACETAT
A029522209	PROGESTERONE
A030513100	ALLYLESTRENOL
A033080100	ALLYLESTRENOL
A033261209	PROGESTERONE
A033261229	PROGESTERONE
A034151100	NORETHINDRONE ACETAT
A034799100	MEDROXYPROGESTERONE
A037591100	NORETHINDRONE ACETAT
A038055100	MEDROXYPROGESTERONE
A039578100	MEDROXYPROGESTERONE
A039682100	MEDROXYPROGESTERONE
A039787100	MEDROXYPROGESTERONE
A040124100	MEDROXYPROGESTERONE
A040790100	NORETHINDRONE ACETAT
A042508100	MEDROXYPROGESTERONE
A043049100	ALLYLESTRENOL

A043890100	MEDROXYPROGESTERONE
A045552100	MEDROXYPROGESTERONE
A047519100	MEDROXYPROGESTERONE
A047788100	MEDROXYPROGESTERONE
B006158258	HYDROXYPROGESTERONE
B010654100	MEDROXYPROGESTERONE
B011900209	HYDROXYPROGESTERONE
B012032214	MEDROXYPROGESTERONE
B012946100	MEDROXYPROGESTERONE
B013497100	PROGESTERONE
B013698100	DYDROGESTERONE
B014860100	MEDROXYPROGESTERONE
B015459100	LYNESTRENOL
B017348100	DYDROGESTERONE
B018975100	MEDROGESTONE
B020083100	MEDROXYPROGESTERONE
B020903209	MEDROXYPROGESTERONE
B021150100	MEDROXYPROGESTERONE
B022725100	NORETHINDRONE ACETAT
B022787209	HYDROXYPROGESTERONE
B023558100	PROGESTERONE
B023601100	PROGESTERONE
N000336209	PROGESTERONE
N000336229	PROGESTERONE
N000336299	PROGESTERONE
N001997209	PROGESTERONE
N002894221	PROGESTERONE
N003052209	HYDROXYPROGESTERONE
N003283209	PROGESTERONE
N004549209	PROGESTERONE
N004549229	PROGESTERONE
N006488212	PROGESTERONE
N006967212	PROGESTERONE
N011557209	PROGESTERONE
N013024209	PROGESTERONE
N014127209	PROGESTERONE

Appendix 3. 本研究所使用之 SAS 程式碼

/ Construction of database */*

/ Remote */*

/ File code:*

million.id02~08: Registry for beneficiaries (ID)

```

million.cd97~08: Ambulatory care expenditures by visits (CD)
million.oo97~08: Details of ambulatory care orders (OO)
million.dd97~08: Inpatient expenditures by admissions (DD)
million.do97~08: Details of inpatient orders (DO)
million.gd97~08: Expenditures for prescriptions dispensed at contracted pharmacies (GD)
million.go97~08: Details of prescriptions dispensed at contracted pharmacies (GO)
heavy.Hv_basic1997~2008: Registry for catastrophic illness patients (HV)
*/
/* ID */
data A; set million.id02 million.id03 million.id04 million.id05 million.id06 million.id07 million.id08;
proc sort data=A; by id;
data dhi.id_all; set A;
if first.id then output; by id;
keep id id_birthday id_sex area_no_i ins_amt ins_id ins_id_type;
data id1; set dhi.id_all; by id;
if id_sex='F' then output;
data id2; set id1; by id;
if 0<=1997-substr(id_birthday,1,4)<=99 then output;
run;

/* Outcome: Cancer */
data heavy; set heavy.Hv_basic1997 heavy.Hv_basic1998 heavy.Hv_basic1999 heavy.Hv_basic2000
heavy.Hv_basic2001 heavy.Hv_basic2002 heavy.Hv_basic2003 heavy.Hv_basic2004
heavy.Hv_basic2005 heavy.Hv_basic2006 heavy.Hv_basic2007 heavy.Hv_basic2008;
keep id dise_code;
proc sort data=heavy nodup; by _all_;
data cancer;
merge heavy(in=a) id2(in=b); if a=b; by id;
if 140<=substr(dise_code,1,3)<=208 then cancer=1;
if substr(dise_code,1,3)='174' then ca_breast=1;
if substr(dise_code,1,3)='174' then cancer=0;
keep id cancer ca_breast dise_code;
data cancer_1; set cancer;
cancer_code=dise_code;
if cancer=1 then output;
keep id cancer cancer_code;
proc sort data=cancer_1 nodup; by _all_;
data ca_breast_1; set cancer;
breast_code=dise_code;
if ca_breast=1 then output;
keep id ca_breast breast_code;
proc sort data=ca_breast_1 nodup; by _all_;
run;

data cd; set million.cd97 million.cd98 million.cd99 million.cd00 million.cd01 million.cd02 million.cd03
million.cd04 million.cd05 million.cd06 million.cd07 million.cd08;
keep id func_date acode_icd9_1;
proc sort data=cd nodup; by id func_date;
data dd; set million.dd97 million.dd98 million.dd99 million.dd00 million.dd01 million.dd02 million.dd03
million.dd04 million.dd05 million.dd06 million.dd07 million.dd08;
keep id in_date icd9cm_code;
proc sort data=dd nodup; by id in_date;

data cd_breast;
merge cd(in=a) ca_breast_1(in=b); if a=b; by id;
breast_date=func_date;
if substr(ancode_icd9_1,1,3)='174' or substr(ancode_icd9_1,1,4)='A113' then output;
keep id breast_date ca_breast breast_code;
data dd_breast;

```

```

merge dd(in=a) ca_breast_1(in=b); if a=b; by id;
breast_date=in_date;
if substr(icd9cm_code,1,3)='174' then output;
keep id breast_date ca_breast breast_code;
data cddd_breast; set cd_breast dd_breast;
proc sort data=cddd_breast; by id breast_date;
data cddd_breast_1; set cddd_breast; by id;
if first.id then output;

data cd_cancer;
merge cd(in=a) cancer_1(in=b); if a=b; by id;
cancer_date=func_date;
if substr(icode_icd9_1,1,2)='A0' or substr(icode_icd9_1,1,2)='A1' or substr(icode_icd9_1,1,2)='A2' or
substr(icode_icd9_1,1,2)='A3' or substr(icode_icd9_1,1,2)='A4' or substr(icode_icd9_1,1,2)='A5' or
substr(icode_icd9_1,1,2)='A6' or substr(icode_icd9_1,1,2)='A7' or substr(icode_icd9_1,1,2)='A8' or
substr(icode_icd9_1,1,2)='A9' then icode=substr(icode_icd9_1,2,3);
if substr(icode_icd9_1,1,1)='0' or substr(icode_icd9_1,1,1)='1' or substr(icode_icd9_1,1,1)='2' or
substr(icode_icd9_1,1,1)='3' or substr(icode_icd9_1,1,1)='4' or substr(icode_icd9_1,1,1)='5' or
substr(icode_icd9_1,1,1)='6' or substr(icode_icd9_1,1,1)='7' or substr(icode_icd9_1,1,1)='8' or
substr(icode_icd9_1,1,1)='9' then icode=icode_icd9_1;
if 140<=substr(icode,1,3)<=208 or 08<=substr(icode,1,2)<=14 then output;
keep id cancer_date cancer icode;
data dd_cancer;
merge dd(in=a) cancer_1(in=b); if a=b; by id;
cancer_date=in_date;
if substr(icode_icd9_1,1,2)='A0' or substr(icode_icd9_1,1,2)='A1' or substr(icode_icd9_1,1,2)='A2' or
substr(icode_icd9_1,1,2)='A3' or substr(icode_icd9_1,1,2)='A4' or substr(icode_icd9_1,1,2)='A5' or
substr(icode_icd9_1,1,2)='A6' or substr(icode_icd9_1,1,2)='A7' or substr(icode_icd9_1,1,2)='A8' or
substr(icode_icd9_1,1,2)='A9' then icode=substr(icode_icd9_1,2,3);
if substr(icode_icd9_1,1,1)='0' or substr(icode_icd9_1,1,1)='1' or substr(icode_icd9_1,1,1)='2' or
substr(icode_icd9_1,1,1)='3' or substr(icode_icd9_1,1,1)='4' or substr(icode_icd9_1,1,1)='5' or
substr(icode_icd9_1,1,1)='6' or substr(icode_icd9_1,1,1)='7' or substr(icode_icd9_1,1,1)='8' or
substr(icode_icd9_1,1,1)='9' then icode=icode_icd9_1;
if 140<=substr(icode,1,3)<=208 or 08<=substr(icode,1,2)<=14 then output;
keep id cancer_date cancer icode;
data cddd_cancer; set cd_cancer dd_cancer;
proc sort data=cddd_cancer; by id cancer_date;
data cddd_cancer_1; set cddd_cancer;
if first.id then output; by id;
run;

/* ID merge */
data dhi.id;
merge id2 cddd_cancer_1 cddd_breast_1; by id;
if cancer=. then cancer=0;
if ca_breast=. then ca_breast=0;
if ca_skin=. then ca_skin=0;
if ca_breast=1 then end_date=breast_date; else end_date='20081231';
end_m=substr(end_date,5,2);
end_d=substr(end_date,7,2);
end_y=substr(end_date,1,4);
end_point=mdy(end_m,end_d,end_y);
format end_point mmddyy10.;
start_date='19970101';
start_m=substr(start_date,5,2);
start_d=substr(start_date,7,2);
start_y=substr(start_date,1,4);
start_point=mdy(start_m,start_d,start_y);
format start_point mmddyy10.;
keep id id_birthday id_sex cancer ca_breast ca_skin start_point end_point end_date breast_date

```

```
cancer_date cancer_code breast_code area_no_i ins_amt ins_id ins_id_type;  
run;
```

```
/* Database */
```

```
data id; set dhi.id; keep id;
```

```
/* Outpatient */
```

```
data cd; set million.cd97;  
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;  
keep serial id func_date acode_icd9_1 icd_op_code drug_day;  
proc sort data=cd; by id;  
data cd97; merge cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;  
data serial; set cd97; keep serial;  
proc sort data=serial nodup; by serial;  
data oo; set million.oo97;  
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;  
keep serial drug_no total_qty;  
proc sort data=oo; by serial;  
data oo97; merge serial(in=a) oo(in=b); if a=b; by serial;
```

```
data cd; set million.cd98;  
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;  
keep serial id func_date acode_icd9_1 icd_op_code drug_day;  
proc sort data=cd; by id;  
data cd98; merge cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;  
data serial; set cd98; keep serial;  
proc sort data=serial nodup; by serial;  
data oo; set million.oo98;  
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;  
keep serial drug_no total_qty;  
proc sort data=oo; by serial;  
data oo98; merge serial(in=a) oo(in=b); if a=b; by serial;
```

```
data cd; set million.cd99;  
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;  
keep serial id func_date acode_icd9_1 icd_op_code drug_day;  
proc sort data=cd; by id;  
data cd99; merge cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;  
data serial; set cd99; keep serial;  
proc sort data=serial nodup; by serial;  
data oo; set million.oo99;  
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;  
keep serial drug_no total_qty;  
proc sort data=oo; by serial;  
data oo99; merge serial(in=a) oo(in=b); if a=b; by serial;
```

```
data cd; set million.cd00;  
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;  
keep serial id func_date acode_icd9_1 icd_op_code drug_day;  
proc sort data=cd; by id;  
data cd00; merge cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;  
data serial; set cd00; keep serial;  
proc sort data=serial nodup; by serial;  
data oo; set million.oo00;  
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;  
keep serial drug_no total_qty;  
proc sort data=oo; by serial;  
data oo00; merge serial(in=a) oo(in=b); if a=b; by serial;
```

```
data cd; set million.cd01;
```

```

serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial id func_date acode_icd9_1 icd_op_code drug_day;
proc sort data=cd; by id;
data cd01; merge cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
data serial; set cd01; keep serial;
proc sort data=serial nodup; by serial;
data oo; set million.oo01;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial drug_no total_qty;
proc sort data=oo; by serial;
data oo01; merge serial(in=a) oo(in=b); if a=b; by serial;

```

```

data cd; set million.cd02;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial id func_date acode_icd9_1 icd_op_code drug_day;
proc sort data=cd; by id;
data cd02; merge cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
data serial; set cd02; keep serial;
proc sort data=serial nodup; by serial;
data oo; set million.oo02;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial drug_no total_qty;
proc sort data=oo; by serial;
data oo02; merge serial(in=a) oo(in=b); if a=b; by serial;

```

```

data cd; set million.cd03;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial id func_date acode_icd9_1 icd_op_code drug_day;
proc sort data=cd; by id;
data cd03; merge cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
data serial; set cd03; keep serial;
proc sort data=serial nodup; by serial;
data oo; set million.oo03;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial drug_no total_qty;
proc sort data=oo; by serial;
data oo03; merge serial(in=a) oo(in=b); if a=b; by serial;

```

```

data cd; set million.cd04;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial id func_date acode_icd9_1 icd_op_code drug_day;
proc sort data=cd; by id;
data cd04; merge cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
data serial; set cd04; keep serial;
proc sort data=serial nodup; by serial;
data oo; set million.oo04;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial drug_no total_qty;
proc sort data=oo; by serial;
data oo04; merge serial(in=a) oo(in=b); if a=b; by serial;

```

```

data cd; set million.cd05;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial id func_date acode_icd9_1 icd_op_code drug_day;
proc sort data=cd; by id;
data cd05; merge cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
data serial; set cd05; keep serial;
proc sort data=serial nodup; by serial;
data oo; set million.oo05;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;

```

```

keep serial drug_no total_qty;
proc sort data=oo; by serial;
data oo05; merge serial(in=a) oo(in=b); if a=b; by serial;

data cd; set million.cd06;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial id func_date acode_icd9_1 icd_op_code drug_day;
proc sort data=cd; by id;
data cd06; merge cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
data serial; set cd06; keep serial;
proc sort data=serial nodup; by serial;
data oo; set million.oo06;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial drug_no total_qty;
proc sort data=oo; by serial;
data oo06; merge serial(in=a) oo(in=b); if a=b; by serial;

data cd; set million.cd07;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial id func_date acode_icd9_1 icd_op_code drug_day;
proc sort data=cd; by id;
data cd07; merge cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
data serial; set cd07; keep serial;
proc sort data=serial nodup; by serial;
data oo; set million.oo07;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial drug_no total_qty;
proc sort data=oo; by serial;
data oo07; merge serial(in=a) oo(in=b); if a=b; by serial;

data cd; set million.cd08;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial id func_date acode_icd9_1 icd_op_code drug_day;
proc sort data=cd; by id;
data cd08; merge cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
data serial; set cd08; keep serial;
proc sort data=serial nodup; by serial;
data oo; set million.oo08;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial drug_no total_qty;
proc sort data=oo; by serial;
data oo08; merge serial(in=a) oo(in=b); if a=b; by serial;

data dhi.cd9708;
set cd97 cd98 cd99 cd00 cd01 cd02 cd03 cd04 cd05 cd06 cd07 cd08;
data dhi.oo9708;
set oo97 oo98 oo99 oo00 oo01 oo02 oo03 oo04 oo05 oo06 oo07 oo08;
run;

/* Inpatient */
data dd9708; set million.dd97 million.dd98 million.dd99 million.dd00 million.dd01 million.dd02
million.dd03 million.dd04 million.dd05 million.dd06 million.dd07 million.dd08;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial id in_date icd9cm_code icd_op_code;
proc sort data=dd9708; by id;
data dhi.dd9708; merge dd9708(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
data serial; set dhi.dd9708; keep serial;
proc sort data=serial nodup; by serial;
data do9708; set million.do97 million.do98 million.do99 million.do00 million.do01 million.do02
million.do03 million.do04 million.do05 million.do06 million.do07 million.do08;

```



```

serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial order_code order_qty;
proc sort data=do9708; by serial;
data dhi.do9708; merge serial(in=a) do9708(in=b); if a=b; by serial;
run;

/* chronic */
data gd9708; set million.gd97 million.gd98 million.gd99 million.gd00 million.gd01 million.gd02
million.gd03 million.gd04 million.gd05 million.gd06 million.gd07 million.gd08;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial id func_date acode_igd9_1 icd_op_code drug_day;
proc sort data=gd9708; by id;
data dhi.gd9708; merge gd9708(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
data serial; set dhi.gd9708; keep serial;
proc sort data=serial nodup; by serial;
data go9708; set million.go97 million.go98 million.go99 million.go00 million.go01 million.go02
million.go03 million.go04 million.go05 million.go06 million.go07 million.go08;
serial=fee_ym||appl_type||hosp_id||appl_date||case_type||seq_no;
keep serial drug_no total_qty;
proc sort data=go9708; by serial;
data dhi.go9708; merge serial(in=a) go9708(in=b); if a=b; by serial;
run;

/* Exposure */
proc sort data=dhi.oo9708; by drug_no;
proc sort data=dhi.do9708; by order_code;
proc sort data=dhi.go9708; by drug_no;
run;

/* estrogen */
data estrogen_oo; merge dhi.oo9708(in=a) drug Drug_estrogen(in=b); if a=b; by drug_no;
proc sort data=estrogen_oo; by serial;
proc sort data=dhi.cd9708; by serial;
data dhi.estrogen_cdo; merge estrogen_oo(in=a) dhi.cd9708(in=b); if a=b; by serial;

data Drug_estrogen; set drug Drug_estrogen;
order_code=drug_no;
data estrogen_do; merge dhi.do9708(in=a) Drug_estrogen(in=b); if a=b; by order_code;
proc sort data=estrogen_do; by serial;
proc sort data=dhi.dd9708; by serial;
data dhi.estrogen_ddo; merge estrogen_do(in=a) dhi.dd9708(in=b); if a=b; by serial;

data estrogen_go; merge dhi.go9708(in=a) drug Drug_estrogen(in=b); if a=b; by drug_no;
proc sort data=estrogen_go; by serial;
proc sort data=dhi.gd9708; by serial;
data dhi.estrogen_gdgo; merge estrogen_go(in=a) dhi.gd9708(in=b); if a=b; by serial;
run;

/* progestin */
data progestin_oo; merge dhi.oo9708(in=a) drug Drug_progestin(in=b); if a=b; by drug_no;
proc sort data=progestin_oo; by serial;
proc sort data=dhi.cd9708; by serial;
data dhi.progestin_cdo; merge progestin_oo(in=a) dhi.cd9708(in=b); if a=b; by serial;

data Drug_progestin; set drug Drug_progestin;
order_code=drug_no;
data progestin_do; merge dhi.do9708(in=a) Drug_progestin(in=b); if a=b; by order_code;
proc sort data=progestin_do; by serial;
proc sort data=dhi.dd9708; by serial;
data dhi.progestin_ddo; merge progestin_do(in=a) dhi.dd9708(in=b); if a=b; by serial;

```

```

data progestin_go; merge dhi.go9708(in=a) drug.Drug_progestin(in=b); if a=b; by drug_no;
proc sort data=progestin_go; by serial;
proc sort data=dhi.gd9708; by serial;
data dhi.progestin_gdgo; merge progestin_go(in=a) dhi.gd9708(in=b); if a=b; by serial;
run;

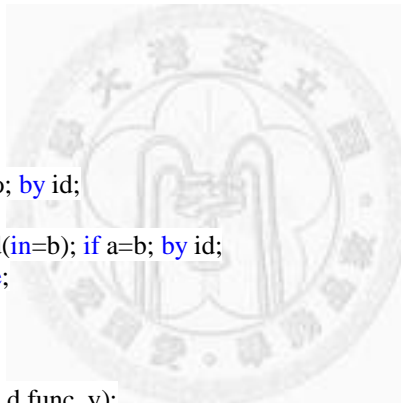
/* herb */
data herb_oo; merge dhi.oo9708(in=a) drug.herb_all(in=b); if a=b; by drug_no;
proc sort data=herb_oo; by serial;
proc sort data=dhi.cd9708; by serial;
data dhi.herb_all_cdoo; merge herb_oo(in=a) dhi.cd9708(in=b); if a=b; by serial;
run;

/* End of Construction */

/* Cox model */
data id;
set dhi.id;
if 1996<=substr(cancer_date,1,4)<=1997 or 1996<=substr(breast_date,1,4)<=1997 then delete;
if cancer_date^=. and breast_date^=. and cancer_date<breast_date then delete;
age=1997-substr(id_birthday,1,4);
age_s=int(age/5)*5;
if age<=19 then delete;
if 80<=age then delete;
day=end_point-start_point;
run;

/* Hormone utilization */
proc sort data=dhi.estrogen_cdoo; by id;
data estrogen_cdoo;
merge dhi.estrogen_cdoo(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if func_date>end_date then delete;
func_m=substr(func_date,5,2);
func_d=substr(func_date,7,2);
func_y=substr(func_date,1,4);
estrogen_date=mdy(func_m,func_d,func_y);
format estrogen_date mmddy10.;
id_date=id||func_date;
c1=1;
keep id id_date c1 estrogen_date;
proc sort data=dhi.estrogen_dddo; by id;
data estrogen_dddo;
merge dhi.estrogen_dddo(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if in_date>end_date then delete;
in_m=substr(in_date,5,2);
in_d=substr(in_date,7,2);
in_y=substr(in_date,1,4);
estrogen_date=mdy(in_m,in_d,in_y);
format estrogen_date mmddy10.;
id_date=id||in_date;
c1=1;
keep id id_date c1 estrogen_date;
proc sort data=dhi.estrogen_gdgo; by id;
data estrogen_gdgo;
merge dhi.estrogen_gdgo(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if func_date>end_date then delete;
func_m=substr(func_date,5,2);
func_d=substr(func_date,7,2);
func_y=substr(func_date,1,4);

```



```

estrogen_date=mdy(func_m,func_d,func_y);
format estrogen_date mmddyy10.;
id_date=id||func_date;
c1=1;
keep id id_date c1 estrogen_date;
data estrogen; set estrogen_ddd estrogen_cdoo estrogen_gdgo;
proc sort data=estrogen; by id_date;

proc sort data=dhi.progestin_cdoo; by id;
data progestin_cdoo;
merge dhi.progestin_cdoo(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if func_date>end_date then delete;
func_m=substr(func_date,5,2);
func_d=substr(func_date,7,2);
func_y=substr(func_date,1,4);
progestin_date=mdy(func_m,func_d,func_y);
format progestin_date mmddyy10.;
id_date=id||func_date;
c2=2;
keep id id_date c2 progestin_date;
proc sort data=dhi.progestin_ddd; by id;
data progestin_ddd;
merge dhi.progestin_ddd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if in_date>end_date then delete;
in_m=substr(in_date,5,2);
in_d=substr(in_date,7,2);
in_y=substr(in_date,1,4);
progestin_date=mdy(in_m,in_d,in_y);
format progestin_date mmddyy10.;
id_date=id||in_date;
c2=2;
keep id id_date c2 progestin_date;
proc sort data=dhi.progestin_gdgo; by id;
data progestin_gdgo;
merge dhi.progestin_gdgo(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if func_date>end_date then delete;
func_m=substr(func_date,5,2);
func_d=substr(func_date,7,2);
func_y=substr(func_date,1,4);
progestin_date=mdy(func_m,func_d,func_y);
format progestin_date mmddyy10.;
id_date=id||func_date;
c2=2;
keep id id_date c2 progestin_date;
data progestin; set progestin_ddd progestin_cdoo progestin_gdgo;
proc sort data=progestin; by id_date;

data hormone_1;
merge estrogen progestin; by id_date;
if c1=. then c1=0;
if c2=. then c2=0;
c3=c1+c2;
data estrogen_only;
set hormone_1;
if c3=1 then t1=1;
if t1=1 then output;
data estrogen_1;
set estrogen_only; by id;
estrogen_first_date=estrogen_date;
if first.id then output;

```

```

keep id t1 estrogen_first_date;
data estrogen_2;
set estrogen_only; by id;
estrogen_last_date=estrogen_date;
if last.id then output;
keep id t1 estrogen_last_date;
data progestin_only;
set hormone_1; by id;
if c3=2 then t2=2;
if t2=2 then output;
data progestin_1;
set progestin_only; by id;
progestin_first_date=progestin_date;
if first.id then output;
keep id t2 progestin_first_date;
data progestin_2;
set progestin_only; by id;
progestin_last_date=progestin_date;
if last.id then output;
keep id t2 progestin_last_date;
data combine;
set hormone_1; by id;
combine_date=estrogen_date;
format combine_date mmddyy10.;
if c3=3 then t3=4;
if t3=4 then output;
keep id t3 combine_date;
data combine_1;
set combine; by id;
combine_first_date=combine_date;
if first.id then output;
keep id t3 combine_first_date;
data combine_2;
set combine; by id;
combine_last_date=combine_date;
if last.id then output;
keep id t3 combine_last_date;

```



```

data hormone_2;
merge estrogen_1 progestin_1 combine_1 estrogen_2 progestin_2 combine_2; by id;
if t1=. then t1=0;
if t2=. then t2=0;
if t3=. then t3=0;
type=t1+t2+t3;
if estrogen_first_date>progestin_first_date and estrogen_first_date>combine_first_date then
first_date=estrogen_first_date;
if progestin_first_date>estrogen_first_date and progestin_first_date>combine_first_date then
first_date=progestin_first_date;
if combine_first_date>progestin_first_date and combine_first_date>estrogen_first_date then
first_date=combine_first_date;
if estrogen_last_date>progestin_last_date and estrogen_last_date>combine_last_date then
last_date=estrogen_last_date;
if progestin_last_date>estrogen_last_date and progestin_last_date>combine_last_date then
last_date=progestin_last_date;
if combine_last_date>progestin_last_date and combine_last_date>estrogen_last_date then
last_date=combine_last_date;
format first_date mmddyy10.;
format last_date mmddyy10.;

```

```

data hormone_type;

```

```

merge id hormone_2; by id;
if type=. then type=0;
keep id type first_date last_date;
run;
/* 0(0) 1(E) 2(P) 3(E+P) 4(C) 5(C+E) 6(C+P) 7(C+E+P)*/

/* Hormone dosage */
data estrogen_cdoo;
merge dhi.estimate_cdoo(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<func_date then delete;
data estrogen_ddd;
merge dhi.estimate_ddd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<in_date then delete;
data estrogen_gdgo;
merge dhi.estimate_gdgo(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<func_date then delete;
data estrogen; set estrogen_cdoo estrogen_ddd estrogen_gdgo;
proc sort data=estrogen; by id;
data estrogen_ddd; set estrogen; by id;
dose=total_qty*ddd_amt;
if first.id then do;
estrogen_ddd=0;
end;
estrogen_ddd+dose;
if last.id then output;
keep id ca_breast estrogen_ddd;

data progestin_cdoo;
merge dhi.progestin_cdoo(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<func_date then delete;
data progestin_ddd;
merge dhi.progestin_ddd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<in_date then delete;
data progestin_gdgo;
merge dhi.progestin_gdgo(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<func_date then delete;
data progestin; set progestin_cdoo progestin_ddd progestin_gdgo;
proc sort data=progestin; by id;
data progestin_ddd; set progestin; by id;
dose=total_qty*ddd_amt;
if first.id then do;
progestin_ddd=0;
end;
progestin_ddd+dose;
if last.id then output;
keep id ca_breast progestin_ddd;
run;

data hormone_ddd;
merge id estrogen_ddd progestin_ddd; by id;
run;

/* Hormone dosage last year */
data estrogen_cdoo;
merge dhi.estimate_cdoo(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<func_date then delete;
func_m=substr(func_date,5,2);
func_d=substr(func_date,7,2);
func_y=substr(func_date,1,4);
estrogen_date=mdy(func_m,func_d,func_y);

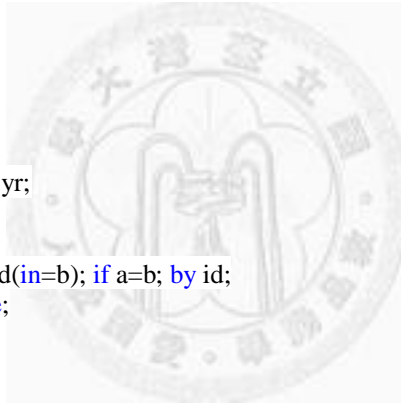
```

```

format estrogen_date mmddyy10.;
if estrogen_date<end_point-365 then delete;
data estrogen_ddd;
merge dhi.estrogen_ddd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<in_date then delete;
in_m=substr(in_date,5,2);
in_d=substr(in_date,7,2);
in_y=substr(in_date,1,4);
estrogen_date=mdy(in_m,in_d,in_y);
format estrogen_date mmddyy10.;
if estrogen_date<end_point-365 then delete;
data estrogen_gdgo;
merge dhi.estrogen_gdgo(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<func_date then delete;
func_m=substr(func_date,5,2);
func_d=substr(func_date,7,2);
func_y=substr(func_date,1,4);
estrogen_date=mdy(func_m,func_d,func_y);
format estrogen_date mmddyy10.;
if estrogen_date<end_point-365 then delete;
data estrogen; set estrogen_cdoo estrogen_ddd estrogen_gdgo;
proc sort data=estrogen; by id;
data estrogen_ddd; set estrogen; by id;
dose=total_qty*ddd_amt;
if first.id then do;
estrogen_ddd_1yr=0;
end;
estrogen_ddd_1yr+dose;
if last.id then output;
keep id ca_breast estrogen_ddd_1yr;

data progestin_cdoo;
merge dhi.progestin_cdoo(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<func_date then delete;
func_m=substr(func_date,5,2);
func_d=substr(func_date,7,2);
func_y=substr(func_date,1,4);
progestin_date=mdy(func_m,func_d,func_y);
format progestin_date mmddyy10.;
if progestin_date<end_point-365 then delete;
data progestin_ddd;
merge dhi.progestin_ddd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<in_date then delete;
in_m=substr(in_date,5,2);
in_d=substr(in_date,7,2);
in_y=substr(in_date,1,4);
progestin_date=mdy(in_m,in_d,in_y);
format progestin_date mmddyy10.;
if progestin_date<end_point-365 then delete;
data progestin_gdgo;
merge dhi.progestin_gdgo(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<func_date then delete;
func_m=substr(func_date,5,2);
func_d=substr(func_date,7,2);
func_y=substr(func_date,1,4);
progestin_date=mdy(func_m,func_d,func_y);
format progestin_date mmddyy10.;
if progestin_date<end_point-365 then delete;
data progestin; set progestin_cdoo progestin_ddd progestin_gdgo;
proc sort data=progestin; by id;

```



```

data progestin_ddd; set progestin; by id;
dose=total_qty*ddd_amt;
if first.id then do;
progestin_ddd_1yr=0;
end;
progestin_ddd_1yr+dose;
if last.id then output;
keep id ca_breast progestin_ddd_1yr;
run;

```

```

data hormone_ddd_1yr;
merge id estrogen_ddd progestin_ddd; by id;
run;

```

/ Herb Usage */*

```

proc sort data=dhi.herb_all_cdoo; by id;
data herb;
merge dhi.herb_all_cdoo(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if func_date>end_date then delete;

```

```

data herb_all;
set herb;
herb_all=1;
keep id herb_all;
proc sort data=herb_all nodup; by id;

```

```

data id_herb;
merge id herb_all; by id;
if herb_all=. then herb_all=0;
run;

```

/ Confounder */*

```

proc sort data=dhi.cd9708; by id;
proc sort data=dhi.dd9708; by id;

```

/ Carcinoma in situ, Benign neoplasm, Benign breast conditions, Viral hepatitis, Chronic liver disease, Diabetes mellitus */*

```

data insitu_cd neoplasm_cd benign_cd viral_cd Chronic_cd Diabetes_cd;
set dhi.cd9708;
if substr(icode_icd9_1,1,4)='2330' then output insitu_cd;
if substr(icode_icd9_1,1,3)='217' or substr(icode_icd9_1,1,4)='A151' or substr(icode_icd9_1,1,4)='2383'
or substr(icode_icd9_1,1,4)='2393' then output neoplasm_cd;
if substr(icode_icd9_1,1,3)='610' then output benign_cd;
if substr(icode_icd9_1,1,3)='070' or substr(icode_icd9_1,1,4)='A046' then output viral_cd;
if substr(icode_icd9_1,1,3)='571' or substr(icode_icd9_1,1,4)='A347' then output Chronic_cd;
if substr(icode_icd9_1,1,3)='250' or substr(icode_icd9_1,1,4)='A181' then output Diabetes_cd;
keep id icode_icd9_1 func_date;
run;

```

```

data insitu_dd neoplasm_dd benign_dd viral_dd Chronic_dd Diabetes_dd;
set dhi.dd9708;
if substr(icode9cm_code,1,4)='2330' then output insitu_dd;
if substr(icode9cm_code,1,3)='217' or substr(icode9cm_code,1,4)='A151' or substr(icode9cm_code,1,4)='2383'
or substr(icode9cm_code,1,4)='2393' then output neoplasm_dd;
if substr(icode9cm_code,1,3)='610' then output benign_dd;
if substr(icode9cm_code,1,3)='070' or substr(icode9cm_code,1,4)='A046' then output viral_dd;
if substr(icode9cm_code,1,3)='571' or substr(icode9cm_code,1,4)='A347' then output Chronic_dd;
if substr(icode9cm_code,1,3)='250' or substr(icode9cm_code,1,4)='A181' then output Diabetes_dd;
keep id icode9cm_code in_date;
run;

```

```

data insitu_cd;
merge insitu_cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
id_date=id||func_date;
if end_date<func_date then delete;
data insitu_dd;
merge insitu_dd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
id_date=id||in_date;
if end_date<in_date then delete;
data insitu;
set insitu_dd insitu_cd;
proc sort data=insitu nodupkey;
by id_date;
data insitu_1;
set insitu;
by id;
count=1;
if first.id then do;
insitu=0;
end;
insitu+count;
if last.id then output;
keep id insitu;

```

```

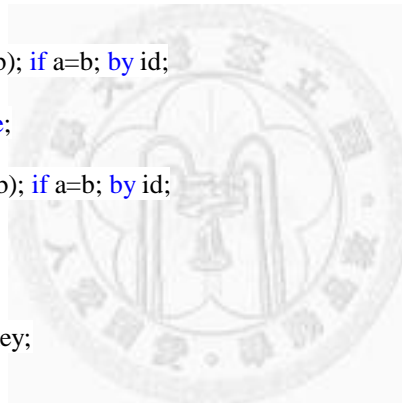
data neoplasm_cd;
merge neoplasm_cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
id_date=id||func_date;
if end_date<func_date then delete;
data neoplasm_dd;
merge neoplasm_dd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
id_date=id||in_date;
if end_date<in_date then delete;
data neoplasm;
set neoplasm_dd neoplasm_cd;
proc sort data=neoplasm nodupkey;
by id_date;
data neoplasm_1;
set neoplasm;
by id;
count=1;
if first.id then do;
neoplasm=0;
end;
neoplasm+count;
if last.id then output;
keep id neoplasm;

```

```

data benign_cd;
merge benign_cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
id_date=id||func_date;
if end_date<func_date then delete;
data benign_dd;
merge benign_dd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
id_date=id||in_date;
if end_date<in_date then delete;
data benign;
set benign_dd benign_cd;
proc sort data=benign nodupkey;
by id_date;
data benign_1;

```




```

set benign;
by id;
count=1;
if first.id then do;
benign=0;
end;
benign+count;
if last.id then output;
keep id benign;

```

```

data Chronic_cd;
merge Chronic_cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
id_date=id||func_date;
if end_date<func_date then delete;
data Chronic_dd;
merge Chronic_dd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
id_date=id||in_date;
if end_date<in_date then delete;

```

```

data chronic;
set Chronic_dd Chronic_cd;
proc sort data=chronic nodupkey;
by id_date;
data chronic_1;
set chronic;
by id;
count=1;
if first.id then do;
chronic=0;
end;
chronic+count;
if last.id then output;
keep id chronic;

```



```

data Diabetes_cd;
merge Diabetes_cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
id_date=id||func_date;
if end_date<func_date then delete;
data Diabetes_dd;
merge Diabetes_dd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
id_date=id||in_date;
if end_date<in_date then delete;

```

```

data diabetes;
set Diabetes_dd Diabetes_cd;
proc sort data=diabetes nodupkey;
by id_date;
data diabetes_1;
set diabetes;
by id;
count=1;
if first.id then do;
diabetes=0;
end;
diabetes+count;
if last.id then output;
keep id diabetes;

```

```

data Viral_cd;
merge Viral_cd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
id_date=id||func_date;
if end_date<func_date then delete;

```

```

data Viral_dd;
merge Viral_dd(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
id_date=id||in_date;
if end_date<in_date then delete;
data viral;
set Viral_dd Viral_cd;
proc sort data=viral nodupkey;
by id_date;
data viral_1;
set viral;
by id;
count=1;
if first.id then do;
viral=0;
end;
viral+count;
if last.id then output;
keep id viral;

/* Tamoxifen, Aromatase inhibitors, GnRH */
data Tamoxifen_oo Aromatase_oo GnRH_oo;
set dhi.oo9708;
if drug_no='B021761100' or drug_no='B021762100' or drug_no='B022123100' or
drug_no='A036400100' or drug_no='A044672100' or drug_no='AC44672100' or drug_no='B011323100'
or drug_no='B015429100' or drug_no='B015682100' or drug_no='B015880100' or
drug_no='B016153100' or drug_no='B016717100' or drug_no='B022154100' or drug_no='B024085100'
or drug_no='B024086100' or drug_no='B018567100' or drug_no='B018568100' then output
Tamoxifen_oo;
if drug_no='B010815100' or drug_no='A047539100' or drug_no='A048909100' or
drug_no='AC47539100' or drug_no='B022282100' or drug_no='B022462100' or drug_no='B023097100'
then output Aromatase_oo;
if drug_no='B0221372CS' or drug_no='B0222332D1' or drug_no='A049838215' or
drug_no='B018321215' or drug_no='B0194932AA' or drug_no='B023360215' then output GnRH_oo;
run;

data Tamoxifen_do Aromatase_do GnRH_do;
set dhi.do9708;
if order_code='B021761100' or order_code='B021762100' or order_code='B022123100' or
order_code='A036400100' or order_code='A044672100' or order_code='AC44672100' or
order_code='B011323100' or order_code='B015429100' or order_code='B015682100' or
order_code='B015880100' or order_code='B016153100' or order_code='B016717100' or
order_code='B022154100' or order_code='B024085100' or order_code='B024086100' or
order_code='B018567100' or order_code='B018568100' then output Tamoxifen_do;
if order_code='B010815100' or order_code='A047539100' or order_code='A048909100' or
order_code='AC47539100' or order_code='B022282100' or order_code='B022462100' or
order_code='B023097100' then output Aromatase_do;
if order_code='B0221372CS' or order_code='B0222332D1' or order_code='A049838215' or
order_code='B018321215' or order_code='B0194932AA' or order_code='B023360215' then output
GnRH_do;
run;

data Tamoxifen_go Aromatase_go GnRH_go;
set dhi.go9708;
if drug_no='B021761100' or drug_no='B021762100' or drug_no='B022123100' or
drug_no='A036400100' or drug_no='A044672100' or drug_no='AC44672100' or drug_no='B011323100'
or drug_no='B015429100' or drug_no='B015682100' or drug_no='B015880100' or
drug_no='B016153100' or drug_no='B016717100' or drug_no='B022154100' or drug_no='B024085100'
or drug_no='B024086100' or drug_no='B018567100' or drug_no='B018568100' then output
Tamoxifen_go;
if drug_no='B010815100' or drug_no='A047539100' or drug_no='A048909100' or

```

```

drug_no='AC47539100' or drug_no='B022282100' or drug_no='B022462100' or drug_no='B023097100'
then output Aromatase_go;
if drug_no='B0221372CS' or drug_no='B0222332D1' or drug_no='A049838215' or
drug_no='B018321215' or drug_no='B0194932AA' or drug_no='B023360215' then output GnRH_go;
run;

```

```

proc sort data=Tamoxifen_oo; by serial;
proc sort data=Tamoxifen_do ; by serial;
proc sort data=Tamoxifen_go ; by serial;
proc sort data=Aromatase_oo ; by serial;
proc sort data=Aromatase_do ; by serial;
proc sort data=Aromatase_go ; by serial;
proc sort data=GnRH_oo ; by serial;
proc sort data=GnRH_do ; by serial;
proc sort data=GnRH_go; by serial;

```

```

proc sort data=dhi.cd9708; by serial;
proc sort data=dhi.dd9708; by serial;
proc sort data=dhi.gd9708; by serial;

```

```

data Tamoxifen_cdoo ; merge Tamoxifen_oo(in=a) dhi.cd9708(in=b); if a=b; by serial;
data Tamoxifen_dddo ; merge Tamoxifen_do(in=a) dhi.dd9708(in=b); if a=b; by serial;
data Tamoxifen_gdgo ; merge Tamoxifen_go(in=a) dhi.gd9708(in=b); if a=b; by serial;
data Aromatase_cdoo ; merge Aromatase_oo(in=a) dhi.cd9708(in=b); if a=b; by serial;
data Aromatase_dddo ; merge Aromatase_do(in=a) dhi.dd9708(in=b); if a=b; by serial;
data Aromatase_gdgo ; merge Aromatase_go(in=a) dhi.gd9708(in=b); if a=b; by serial;
data GnRH_cdoo ; merge GnRH_oo(in=a) dhi.cd9708(in=b); if a=b; by serial;
data GnRH_dddo ; merge GnRH_do(in=a) dhi.dd9708(in=b); if a=b; by serial;
data GnRH_gdgo; merge GnRH_go(in=a) dhi.gd9708(in=b); if a=b; by serial;

```

```

data dhi.Tamoxifen;
set Tamoxifen_cdoo Tamoxifen_dddo Tamoxifen_gdgo;
Tamoxifen=1;
proc sort data=dhi.Tamoxifen; by id;
data Tamoxifen_1;
merge dhi.Tamoxifen(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<in_date then delete;
if end_date<func_date then delete;
keep id Tamoxifen;
proc sort data=Tamoxifen_1 nodupkey; by id;

```

```

data dhi.Aromatase;
set Aromatase_cdoo Aromatase_dddo Aromatase_gdgo;
Aromatase=1;
proc sort data=dhi.Aromatase; by id;
data Aromatase_1;
merge dhi.Aromatase(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<in_date then delete;
if end_date<func_date then delete;
keep id Aromatase;
proc sort data=Aromatase_1 nodupkey; by id;

```

```

data dhi.GnRH;
set GnRH_cdoo GnRH_dddo GnRH_gdgo;
GnRH=1;
proc sort data=dhi.GnRH; by id;
data GnRH_1;
merge dhi.GnRH(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<in_date then delete;
if end_date<func_date then delete;

```

```

keep id GnRH;
proc sort data=GnRH_1 nodupkey; by id;
run;

/* Bilateral adrenalectomy, Bilateral oophorectomy, diagnostic procedures on breast */
data adrenalectomy_cd oophorectomy_cd diagnostic_cd;
set dhi.cd9708;
if icd_op_code='073' then output adrenalectomy_cd;
if substr(icd_op_code,1,3)='655' or substr(icd_op_code,1,3)='656' then output oophorectomy_cd;
if substr(icd_op_code,1,3)='851' then output diagnostic_cd;
keep id drug_no func_date;
run;

data adrenalectomy_dd oophorectomy_dd diagnostic_dd;
set dhi.dd9708;
if icd_op_code='073' then output adrenalectomy_dd;
if substr(icd_op_code,1,3)='655' or substr(icd_op_code,1,3)='656' then output oophorectomy_dd;
if substr(icd_op_code,1,3)='851' then output diagnostic_dd;
keep id order_code func_date;
run;

data adrenalectomy;
set adrenalectomy_cd adrenalectomy_dd;
adrenalectomy=1;
proc sort data=adrenalectomy; by id;
data adrenalectomy_1;
merge adrenalectomy(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<in_date then delete;
if end_date<func_date then delete;
keep id adrenalectomy;
proc sort data=adrenalectomy_1 nodupkey; by id;

data oophorectomy;
set oophorectomy_cd oophorectomy_dd;
oophorectomy=1;
proc sort data=oophorectomy; by id;
data oophorectomy_1;
merge oophorectomy(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<in_date then delete;
if end_date<func_date then delete;
keep id oophorectomy;
proc sort data=oophorectomy_1 nodupkey; by id;

data diagnostic;
set diagnostic_cd diagnostic_dd;
diagnostic=1;
proc sort data=diagnostic; by id;
data diagnostic_1;
merge diagnostic(in=a) id(in=b); if a=b; by id;
if end_date<in_date then delete;
if end_date<func_date then delete;
keep id diagnostic;
proc sort data=diagnostic_1 nodupkey; by id;

data id_confounder;
merge id insitu_1 neoplasm_1 benign_1 chronic_1 diabetes_1 viral_1 Tamoxifen_1 Aromatase_1
GnRH_1 adrenalectomy_1 oophorectomy_1 diagnostic_1; by id;
if insitu=. then insitu=0;
if neoplasm=. then neoplasm=0;
if benign=. then benign=0;

```

```

if chronic=. then chronic=0;
if diabetes=. then diabetes=0;
if viral=. then viral=0;
if Tamoxifen=. then Tamoxifen=0;
if Aromatase=. then Aromatase=0;
if GnRH=. then GnRH=0;
if adrenalectomy=. then adrenalectomy=0;
if oophorectomy=. then oophorectomy=0;
if diagnostic=. then diagnostic=0;
run;
/* Sum */
data dhi.Cox_ca_breast;
merge id hormone_type hormone_ddd hormone_ddd_1yr id_herb id_confounder; by id;
run;

/* End of Remote */

/* Relative hazard ratio of breast cancer of women aged 20~79 from 1997 to 2008 in million NHIRD */
proc sort data=dhi.id; by id;
data estrogen_ddd; set dhi.estronegen_ddd;
func_date=in_date;
data estrogen_all; set dhi.estronegen_cdoo estrogen_ddd dhi.estronegen_gdgo;
func_year=substr(func_date,1,4);
id_year=id||func_year;
id_date=id||func_date;
proc sort data=estrogen_all; by id;
data estrogen; merge estrogen_all(in=a) dhi.id(in=b); if a=b; by id;
if 1997-substr(id_birthday,1,4)<20 then delete;
if 1997-substr(id_birthday,1,4)>79 then delete;
data progestin_ddd; set dhi.progestin_ddd;
func_date=in_date;
data progestin_all; set dhi.progestin_cdoo progestin_ddd dhi.progestin_gdgo;
func_year=substr(func_date,1,4);
id_year=id||func_year;
id_date=id||func_date;
proc sort data=progestin_all; by id;
data progestin; merge progestin_all(in=a) dhi.id(in=b); if a=b; by id;
if 1997-substr(id_birthday,1,4)<20 then delete;
if 1997-substr(id_birthday,1,4)>79 then delete;
proc sort data=estrogen; by id_date;
proc sort data=progestin; by id_date;
data both; merge estrogen(in=a) progestin(in=b); if a=b; by id_date;
proc sort data=estrogen nodupkey; by id_year;
proc freq data=estrogen; table func_year;
proc sort data=progestin nodupkey; by id_year;
proc freq data=progestin; table func_year;
proc sort data=both nodupkey; by id_year;
proc freq data=both; table func_year;
run;

data estrogen_only;
set dhi.Cox_ca_breast;
if type=1 then output;
proc freq data=estrogen_only; table age_s;
data progestin_only;
set dhi.Cox_ca_breast;
if type=2 then output;
proc freq data=progestin_only; table age_s;
data combine;
set dhi.Cox_ca_breast;

```

```

if type=4 then output;
proc freq data=combine; table age_s;
run;

/* Cox's Model - Regression */
/* 0(0) 1(E) 2(P) 3(E+P) 4(C) 5(C+E) 6(C+P) 7(C+E+P)*/
data cox;
set dhi.Cox_ca_breast;
if 1996<=substr(breast_date,1,4)<=1998 then delete;
if tamoxifen=1 or aromatase=1 or gnrh=1 then delete;
if herb_all=1 then delete;
if type=3 or type=5 or type=6 or type=7 then type=9;
if estrogen_ddd=. then estrogen_ddd=0;
if progestin_ddd=. then progestin_ddd=0;
last_day=end_point-last_date;
if last_day=. then duration=0;
if 0<=last_day<365 then duration=1;
if 365<=last_day<1095 then duration=3;
if 1095<=last_day<1825 then duration=5;
if 1825<=last_day then duration=9;
first_day=end_point-first_date;
if 365<first_day then first=1;
  else first=0;
region='9';
if substr(area_no_i,1,2)='01' then region='1';
if substr(area_no_i,1,2)='02' then region='2';
if substr(area_no_i,1,2)='11' or substr(area_no_i,1,2)='12' or substr(area_no_i,1,2)='31' or
substr(area_no_i,1,2)='32' or substr(area_no_i,1,2)='33' or substr(area_no_i,1,2)='34' or
substr(area_no_i,1,2)='35' then region='3';
if substr(area_no_i,1,2)='17' or substr(area_no_i,1,2)='36' or substr(area_no_i,1,2)='37' or
substr(area_no_i,1,2)='38' then region='4';
if substr(area_no_i,1,2)='21' or substr(area_no_i,1,2)='22' or substr(area_no_i,1,2)='39' or
substr(area_no_i,1,2)='40' or substr(area_no_i,1,2)='41' or substr(area_no_i,1,2)='42' or
substr(area_no_i,1,2)='43' then region='5';
if substr(area_no_i,1,2)='45' or substr(area_no_i,1,2)='46' then region='6';
if substr(area_no_i,1,2)='44' or substr(area_no_i,1,2)='90' or substr(area_no_i,1,2)='91' then region='7';
group=herb_all||type||duration;
if age_s>=55 then output;
run;

proc tphreg data=cox;
class age_s region group /ref=first;
model day*ca_breast(0)= age_s region group /RISKLIMITS;
run;

/* Cases and population */
data freq; set cox;
if ca_breast=1 then output;
proc freq data=freq;
table group;
run;

data freq; set cox;
proc freq data=freq;
table group;
run;

```