

# Kreftrisiko ved folsyretilskudd

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 25-2011

Systematisk oversikt



 kunnskapssenteret

**Bakgrunn:** Folsyretilskudd har vært betraktet som trygt. En kombinert analyse fra 2009 av to norske randomiserte kontrollerte kliniske studier med forlenget oppfølgingstid viste imidlertid signifikant økt forekomst av kreft blant pasienter som hadde fått folsyretilskudd for sekundærforebygging av kardiovaskulære hendelser. I Norge er folsyretilskudd blant de ti mest solgte reseptfrie legemidler med 17,5 definerte daglige doser per 1000 innbyggere/dag. Statens ernæringsråd har siden 1998 anbefalt tilskudd av folsyre 0,4 mg daglig til kvinner siste måned før planlagt graviditet og første trimester av svangerskapet for å forebygge nevralkørsdefekter. • Målet med denne systematiske oversikten er å avklare om det er økt kreftrisiko ved bruk av folsyretilskudd. Vi har oppsummert og analysert (metaanalyser) kontrollerte studier (randomiserte og observasjonsstudier) av folsyretilskudd. **Hovedfunnn:** • Metaanalyser av ti randomiserte kontrollerte studier (RCTer) med hovedsakelig eldre menn med hjertesykdom viste en grense-signifikant økt forekomst av kreft i gruppen som fikk

*(fortsetter på baksiden)*

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004, St. Olavs plass

N-0130 Oslo

(+47) 23 25 50 00

[www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

Rapport: ISBN 978-82-8121-445-3 ISSN 1890 - 1298

nr 25-2011

 kunnskapssenteret

*(fortsettelsen fra forsiden)* folsyretilskudd sammenlignet med kontrollgruppen. Totalforekomst av kreft var ikke undersøkt i observasjonsstudiene. • Ved analyse av de ulike kreftformene var prostatakreft den eneste kreftformen hvor det var funnet en økt kreftrisiko ved folsyretilskudd. Det ble ikke funnet noen økt forekomst av kreft i de syv observasjonsstudiene. • Det er ikke grunnlag for å konkludere om kreftrisiko av folsyretilskudd for kvinner i fruktbar alder som anbefales å ta folsyretilskudd siste måned før planlagt graviditet og i første trimester for å forebygge nevrerdefekt.

<b>Tittel</b>	Kreftrisiko ved folsyretilskudd
<b>English title:</b>	Cancer risk with folic acid supplements
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	Magne Nylenna, <i>direktør</i>
<b>Forfattere</b>	Eva Pike, <i>forsker (prosjektleder)</i> Tale Norbye Wien, <i>forsker</i> Torbjørn Wisløff, <i>statistiker</i> Ingrid Harboe, <i>forskningsbibliotekar</i> Marianne Klemp, <i>forskningsleder</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8121-445-3
<b>ISSN</b>	1890-1298
<b>Rapport</b>	Nr 25–2011
<b>Prosjektnummer</b>	608
<b>Rapporttype</b>	Systematisk oversikt
<b>Antall sider</b>	79 (157 med vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	Marta Ebbing, lege i spesialisering, Hjerteravdelingen, Haukeland universitetssykehus
<b>Nøkkelord</b>	Folsyretilskudd, folsyre, kreftrisiko, kreft
<b>Sitering</b>	Pike E, Wien TN, Wisløff T, Harboe I, Klemp M. Kreftrisiko ved folsyretilskudd. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 25-2011. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2011.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, desember 2011

# Hovedfunn

Folsyretilskudd har vært betraktet som trygt. En kombinert analyse fra 2009 av to norske randomiserte kontrollerte kliniske studier med forlenget oppfølgingstid viste imidlertid signifikant økt forekomst av kreft blant pasienter som hadde fått folsyretilskudd for sekundærforebyggelse av kardiovaskulære hendelser. I Norge er folsyretilskudd blant de ti mest solgte reseptfrie legemidler med 17,5 definerte daglige doser per 1000 innbyggere/dag. Statens ernæringsråd har siden 1998 anbefalt tilskudd av folsyre 0,4 mg daglig til kvinner siste måned før planlagt graviditet og første trimester av svangerskapet for å forebygge nevralkrønsdefekter.

Målet med denne systematiske oversikten er å avklare om det er økt kreftrisiko ved bruk av folsyretilskudd. Vi har oppsummert og analysert (metaanalyser) kontrollerte studier (randomiserte og observasjonsstudier) av folsyretilskudd.

## Hovedfunn

- Metaanalyser av ti randomiserte kontrollerte studier (RCTer) med hovedsakelig eldre menn med hjertesykdom viste en grense-signifikant økt forekomst av kreft i gruppen som fikk folsyretilskudd sammenlignet med kontrollgruppen. Totalforekomst av kreft var ikke undersøkt i observasjonsstudiene.
- Ved analyse av de ulike kreftformene var prostatakreft den eneste kreftformen hvor det var funnet en økt kreftrisiko ved folsyre tilskudd. Det ble ikke funnet noen økt forekomst av kreft i de syv observasjonsstudiene.
- Det er ikke grunnlag for å konkludere om kreftrisiko av folsyretilskudd for kvinner i fruktbar alder som anbefales å ta folsyretilskudd siste måned før planlagt graviditet og i første trimester for å forebygge nevralkrønsdefekt.

Kreftrisiko ved folsyretilskudd

## Publikasjonstype:

### Systematisk oversikt

En systematisk oversikt er resultatet av å

- innhente
- kritisk vurdere og
- sammenfatte

relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

## Svarer ikke på alt:

- Ingen studier utenfor de eksplisitte inklusjonskriteriene
- Ingen helseøkonomisk evaluering
- Ingen anbefalinger

## Hvem står bak denne rapporten?

Kunnskapssenteret har skrevet rapporten på oppdrag fra Marta Ebbing, lege i spesialisering, Hjereteavdelingen, Haukeland universitetssykehus.

## Når ble litteratursøket utført?

Søk etter studier ble avsluttet mai 2010, oppfølgingssøk november 2011.

## Fagfeller:

Annetine Staff, overlege, Oslo universitetssykehus HF, professor, Universitetet i Oslo.

Sigbjørn Smeland, klinikkssjef ved Kreftklinikken, Oslo universitetssykehus HF.

---

# Sammendrag

---

---

## Bakgrunn

---

Folsyretilskudd har vært betraktet som trygt. En kombinert analyse fra 2009 av to norske randomiserte kontrollerte kliniske studier med forlenget oppfølgingstid (ytterligere 38 måneder, totalt 77 måneder) viste imidlertid signifikant økt forekomst av kreft blant pasienter som hadde fått folsyretilskudd for sekundærforebyggelse av kardiovaskulære hendelser. I Norge er folsyretilskudd blant de ti mest solgte reseptfrie legemidler med 17,5 definerte daglige doser per 1000 innbyggere/dag. Statens ernæringsråd har siden 1998 anbefalt tilskudd av folsyre 0,4 mg daglig til kvinner siste måned før planlagt graviditet og første trimester av svangerskapet for å forebygge nevrالرørdefekter.

---

## Formål

---

Målet med denne systematiske oversikten er å undersøke om det er dokumentasjon for økt kreftrisiko ved bruk av folsyretilskudd.

---

## Metode

---

Vi har laget en systematisk oversikt hvor vi inkluderte randomiserte kontrollerte studier (RCTer) og observasjonsstudier som sammenlignet grupper som fikk folsyretilskudd  $\geq 0,4$  mg med grupper som fikk kontrollbehandling. Utfallene var kreftforekomst, kreftdødsfall og/eller kreftforstadier.

Vi søkte systematisk etter litteratur i mai 2010 i følgende databaser: EMBASE (Ovid), Ovid MEDLINE, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessments), Clinical Evidence, ISI Web of Knowledge, NHS Evidence, AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), SBU (Swedish Council on Health Technology Assessment), Dacehta (Danish Centre of Health Technology Assessment) og Finohta (Finish Office for Health Technology Assessment). For pågående studier ble det søkt i april 2011 i WHO's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) og ClinicalTrials.gov. Det ble utført et oppfølgingssøk i november 2011. To personer gikk gjennom resultatene fra søkene uavhengig av hverandre. De utvalgte fulltekstartikler som tilfredsstillte inklusjons/eksklusjonskriteriene ble

kvalitetsvurdert av to personer uavhengig av hverandre. Tre uavhengige personer hentet ut data fra artiklene i henhold til våre predefinerte utfall. Ved tvil eller uenighet ble en fjerde person konsultert. Vi brukte "Intention to treat" (ITT) data. Når det var mulig gjorde vi metaanalyser med Cochrane Collaboration software (RevMan5), hvor vi brukte modellen for random-effekt for å kalkulere relativ risiko (RR) med 95% konfidensintervall (KI). Sensitivitetsanalyser med hensyn på predefinerte faktorer ble gjort der dette var mulig. Vi har vurdert den samlede dokumentasjonen for hvert av utfallene ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation).

---

## Resultat

---

**Forekomst av totalkreft** Dokumentasjonsgrunnlaget kom fra 10 RCTer fra Canada, Europa og USA med oppfølgingstid fra 20 til 88 måneder. Disse inkluderte totalt 38 233 personer (65 % menn) med gjennomsnittsalder på ca 60 år, og hvor 93 % av den totale populasjonen hadde kardiovaskulær sykdom eller høy risiko for dette (de øvrige hadde historie av adenom i tykk/endetarm). Metaanalyser og GRADE av dokumentasjonsgrunnlaget viste:

- En grensesignifikant økt forekomst av kreft i gruppen som fikk folsyretilskudd sammenlignet med placebogruppen: Relativ risiko på 1,07 (95% KI 1,00-1,14). Syv av de 10 RCTene har en oppfølgingstid  $\geq 5$  år (60-88 måneder), metaanalyse av disse viste også grensesignifikant økt risiko for total kreftforekomst i gruppen som fikk folsyretilskudd sammenlignet med placebogruppen (RR på 1,09 95 % KI 1,00 til 1,18). Vi har vurdert dokumentasjonen til å ha høy kvalitet, dvs vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Tre av de 10 RCTene har en oppfølgingstid  $< 5$  år (20-38 måneder), en metaanalyse av disse viste ingen forskjell mellom gruppene. Vi vurderte kvaliteten av denne dokumentasjonen som middels, dvs effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.

Totalforekomst av kreft var ikke undersøkt i observasjonsstudiene

**Forekomst av ulike kreftformer** Dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av ulike kreftformer kom fra ni RCTer og syv observasjonsstudier. Studiene var utført i Canada, Europa, Kina og USA og inkluderte for brystkreft, bukspyttkjertelkreft, tykk/endetarmskreft, hematologiskkreft, lungekreft, prostatakreft. RCTene hadde en oppfølgingstid fra 36 til 88 måneder og inkluderte totalt 32.595 personer (63 % menn) med gjennomsnittsalder på ca 60 år. Andel røykere var over 30 % i en av studiene, ellers fra 7-15 %. Metaanalyser og GRADE av dokumentasjonsgrunnlaget viste:

- En signifikant økt risiko for prostatakreft i gruppen som fikk folsyretilskudd sammenlignet med placebogruppen (RR på 1,24, 95 % KI 1,03-1,49). Ingen av de andre metaanalysene på forekomst av ulike kreftformer fra RCTene og fra observasjonsstudiene viste statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene med hensyn på kreftforekomst. Vi vurderte dokumentasjonsgrunnlaget for prostatakreft til å være av høy kvalitet.

## Kreftdødelighet

Dokumentasjonsgrunnlaget for totalkreftdødelighet kom fra seks RCTer med oppfølgingstid fra 60-432 måneder og som inkluderte totalt 32 327 personer (59 % menn). Gjennomsnittsalder var henholdsvis over 63 år i gruppen som fikk folsyretilskudd og over 62 år i kontrollgruppen for alle studiene bortsett fra studien med gravide kvinner hvor gjennomsnittsalderen var 26 år i begge gruppene. I intervensjonsgruppene var andel røykere fra 11-45 %, og i kontrollgruppene fra 12-46%. Studiene ble utført i Canada, Europa og USA. Metaanalyser og GRADE av dokumentasjonsgrunnlaget viste:

- Ingen statistisk signifikant økning i kreftdødelighet i gruppen som fikk folsyretilskudd sammenlignet med kontrollene (RR = 1,09; 95 % KI 0,92-1,0). Kvaliteten på denne dokumentasjonen vurderte vi til middels, dvs effekt-estimatet ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effekt-estimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.
- Forekomst av dødelighet av ulike kreftformer (bryst-, tykk/endetarms-, hematologisk-, lunge- og prostatakreft) viste ingen signifikante forskjeller for gruppen som fikk folsyretilskudd sammenlignet med placebo med hensyn på forekomst av kreftdødelighet. Vi vurderte dokumentasjonsgrunnlaget til å være av lav kvalitet for dødelighet av brystkreft, mens dokumentasjonsgrunnlaget for de andre vurderte vi til middels kvalitet.

Kreftdødelighet var ikke undersøkt i observasjonsstudiene.

## Forekomst av kreftforstadier

Dokumentasjonsgrunnlaget var data fra 12 RCTer og to kohortstudier.

Metaanalyser og GRADE av dokumentasjonsgrunnlaget viste:

- *Ethvert adenom i tykk/endetarm:* Ingen signifikant forskjell mellom gruppene (RR=0,97;95 % KI 0,83-1,14). Dokumentasjonsgrunnlaget fra de seks RCTene var av middels kvalitet. Resultatet fra observasjonsstudien hadde svært lav kvalitet, så her kan vi ikke konkludere.
- *Avanserte skader i tykk/endetarm, uten kreft:* Ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Dokumentasjonsgrunnlaget fra de tre RCTene var imidlertid av lav kvalitet, dvs vi har begrenset tillit til effekt-estimatet.
- *Forstadie til lungekreft, livmorhalskreft, spiserør og magekreft:* Usikkert. Her kan vi ikke konkludere på grunn av sprikende data og lav til svært lav kvalitet på dokumentasjonen.

---

## Diskusjon

---

Vårt brede systematiske litteratursøk gjør det sannsynlig at vi har funnet alle relevante studier som har rapportert kreft. De fleste inkluderte RCTene av høy metodisk kvalitet og har lav risiko for bias. Dette betyr generelt at vi kan være trygge på at de ulike studiegruppene ble adekvat randomisert og at vi kan stole på resultatene.

En begrensning i vår oversikt er den relativt korte oppfølgingstiden (fra 20 måneder til 432 måneder) for de fleste RCTene, dette fordi tidsrammen for å utvikle kreft kan overskride oppfølgingstiden i mange av RCTene. Vi har derfor valgt å gi

resultatene fra studier med korterte oppfølgingstid enn 5 år enn lavere kvalitet enn de med en oppfølgingstid  $\geq 5$  år. En annen begrensning i vår oversikt er mangel på informasjon om diettmønstre i de undersøkte populasjonene. Dette fordi det kan være at effekten av tilskudd kan variere i henhold til folatstatusen. En annen viktig begrensning i vår oversikt er de begrensende populasjonene som RCTene ble utført på (65 % menn med gjennomsnittsalder over 57 år i de 10 RCTene som undersøkte totalkreft), dermed kan ikke resultatene uten videre overføres til den generelle populasjonen. De fleste deltagerne som var inkludert i studiene ble behandlet i sekundær forebygging av kardiovaskulær sykdom og adenomer. Disse kan ha økt risiko for kreft, røyking er for eksempel en felles risikofaktor for kreft og kardiovaskulær sykdom. Den ene studien med gravide kvinner hadde en høyere andel av røykere enn hva som er vanlig i dag.

---

## **Konklusjon**

---

Folsyretilskudd sammenlignet med kontroll ga en grensesignifikant økt forekomst av totalkreft og signifikant økt forekomst av prostatakreft.

Dokumentasjonsgrunnlaget for totalkreft er av høy kvalitet for studier med oppfølgingstid  $\geq 5$  år, og av middels kvalitet for studier med oppfølgingstid  $< 5$  år. Dokumentasjonsgrunnlaget for prostatakreft er av høy kvalitet. En vesentlig begrensning i vår studie er den høyst selekterte populasjonen som de fleste studiene ble utført på, dvs pasienter med hjertesykdom, vesentlig menn over 60 år. Det er ikke grunnlag for å konkludere om kreftisiko av folsyretilskudd for kvinner i fruktbar alder som anbefales å ta folsyre siste måned før planlagt graviditet og i første trimester for å forebygge nevralkrønsdefekt.

---

## **Behov for videre forskning**

---

Det er behov for å avklare mulige faktorer som kan påvirke effekten av folsyretilskudd, dvs alder, røyking, dose og organspesifisitet, samt studier med lang nok oppfølgingstid til å avsløre kreftdannelse.

Dersom en skal gjøre studier med gravide er ikke RCTer egnet (på grunn av folsyrens effekt som forebygging av nevralkrønsdefekt), her er heller epidemiologiske studier eventuelt egnet.



# Key Messages (in English)

Folic acid supplements have been considered as safe. A combined analysis from 2009 of two Norwegian randomized controlled clinical trials, with extended post-trial follow-up, demonstrated however, an increased incidence of cancer among patients taking folic acid for homocysteine reduction as secondary prevention of cardiovascular events. In Norway folic acid is among the 10 most sold non-prescription drugs with 17.5 defined daily doses per 1000 inhabitants/day Norwegian guidelines has since 1998 recommended supplements of folic acid 0.4 mg daily to women periconceptionally in order to reduce the risk of neural tube defects. The present systematic review explores whether there is an increased cancer risk associated with folic acid supplements given orally. This is done in a systematic review and meta-analysis including controlled studies (randomised and observational) of folic acid supplementation.

## Key messages

- Meta-analysis of ten RCTs with mainly elderly men with cardiovascular disease showed a borderline significant increase in incidence of cancer in the folic acid group compared to controls. Overall cancer incidence was not studied in the seven observational studies. When analysing site-specific cancers, prostate cancer was the only cancer type where increased risk was shown for folic acid supplements. No increased incidence of cancer was found in the seven observational studies.
- This review found insufficient documentation to conclude about cancer risk for fertile women that are recommended folic acid periconceptionally in order to reduce the risk of neural tube defects.

Cancer risk with folic acid supplements

## Type of publication:

### Systematic review

A review of a clearly formulated question that uses systematic and explicit methods to identify, select, and critically appraise relevant research, and to collect and analyse data from the studies that are included in the review. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyse and summarise the results of the included studies.

## Doesn't answer everything:

- Excludes studies that fall outside of the inclusion criteria
- No health economic evaluation
- No recommendations

## Publisher:

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

## Updated:

Last search for studies: May 2010, updated search November 2011.

---

# Executive summary (in English)

## Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis

---

### Background

---

Folic acid supplements have been considered as safe. A combined analysis from 2009 of two Norwegian randomized controlled clinical trials, with extended post-trial follow-up, demonstrated however an increased incidence of cancer among patients taking folic acid for homocysteine reduction as secondary prevention of cardiovascular events. In Norway folic acid is among the 10 most sold non-prescription drugs with 17.5 defined daily doses per 1000 inhabitants/day. Norwegian guidelines have since 1998 recommended supplements of folic acid 0.4 mg daily to women periconceptionally in order to reduce the risk of neural tube defects.

---

### Aim

---

The present systematic review explores whether there is an increased cancer risk associated with folic acid supplements given orally.

---

### Method

---

We have conducted a systematic review where we included randomized controlled trials (RCTs) and observational studies that compared groups taking folic acid supplements ( $\geq 0,4$  mg) with control groups. The outcomes were cancer incidence, cancer mortality and/or precancers.

We performed a systematic literature search in May 2010 in the following databases: EMBASE (Ovid), Ovid MEDLINE, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessments), Clinical Evidence, ISI Web of Knowledge, NHS Evidence, AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), SBU (Swedish Council on Health Technology Assessment), Dacehta (Danish Centre of Health Technology Assessment) and Finohta (Finish Office for Health Technology Assessment). For ongoing studies we searched in April 2011 in WHO's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and ClinicalTrials.gov. An update search was conducted

in November 2011. Two persons independently reviewed the results from the search. The selected full text articles that satisfied the inclusion criteria were evaluated for quality of two independent persons. Three independent persons extracted data from the articles according to our predefined outcomes. Any disagreements between the independent assessments of the reviewers in literature selection, data extraction and quality assessment were dissolved by discussion or by a fourth reviewer. We used Intention to treat (ITT) data. When feasible, we pooled data by meta-analyses with Cochrane Collaboration software (RevMan5) and used random-effects model calculating relative risks (RR) with 95% confidence intervals (CIs). Sensitivity analyses according to pre-defined factors were conducted where possible. The quality of the evidence for the individual endpoints was evaluated by use of GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation).

---

## Results

---

### Cancer incidence

The data came from 10 RCTs from Canada, Europe and the USA with follow-up time from 20 to 88 months. The studies included a total of 38, 233 persons (65 % men) with average age of about 60 years, and where 93 % of the total population had cardiovascular disease or high risk for this (the others had history of colorectal adenoma). Meta-analyses and GRADE of the documentation showed:

- A borderline significant increase in cancer incidence in the group that received folic acid supplement compared to the placebo group: Relative risk of 1.07 (95 % CI 1.00-1.14). Seven of the 10 RCTs had a follow-up time  $\geq 5$  years (60-88 months), and meta-analysis of these also showed a borderline significant increased risk for cancer incidence in the group that got folic acid supplement as compared to the placebo group (RR of 1.09; 95 % CI 1.00 - 1.18). We evaluated the quality of the documentation to be high, which means that we trust the results. Three of the 10 RCTs have a follow-up time  $< 5$  years (20-38 months), and a meta-analysis of these showed no difference between the groups. We evaluated the quality of the documentation to be moderate, that means our confidence to the results is moderate.

Incidence of total cancer was not studied in the observational studies.

### Incidence of different cancer types

The data came from nine RCTs and seven observational studies. The studies were done in Canada, Europe, China and the USA and included breast cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, hematological cancer, lung cancer and prostate cancer. The RCTs had a mean follow-up time from 36 to 88 months and included a total of 32,595 personer (63 % men) with a mean age of about 60 years. Smokers made up more than 30 % in one of the studies, otherwise from 7-15 %. Meta analyses and GRADE of the data showed:

- A significant increased risk for prostate cancer in the group that received folic acid supplements compared to the placebo group (RR of 1.24, 95 % CI 1.03-1.49). None of the other meta-analyses for incidence of different cancer types, whether from RCTs or observational studies, showed statistically significant differences between the groups. We evaluated the quality of the documentation to be high, which means that we trust the results.

### **Cancer mortality**

Data for cancer mortality came from six RCTs with a mean follow-up time from 60-432 months, which included a total of 32,327 persons (59 % men). The mean age was 63 and 62 years respectively in the folic acid group and the control group for all the studies except for the study with pregnant women with a mean age of 26 years in both groups. In the intervention groups the percentage of smokers ranged from 11 to 45 %, and in the control groups from 12 to 46%. The studies were performed in Canada, Europe and the USA. Meta analyses and GRADE of the data showed:

- No statistically significant increase in cancer mortality in the folic acid groups as compared to the control groups (RR = 1,09; 95 % CI 0,92-1,0). We evaluated the quality of the documentation to be moderate.
- Mortality from different cancer types (breast-, colorectal--, hematological-, lung- and prostate cancer) showed no significant differences between the groups. We evaluated the quality of the documentation to be low for breast cancer and moderate for the others. That means that we have little confidence in the results regarding breast cancer.

Cancer mortality was not studied in the observational studies.

### **Incidence of precancers**

Data came from 12 RCTs and two cohort studies.

Meta analyses and GRADE of the data showed:

- *Any colorectal adenoma*: No significant difference between the groups (RR=0.97;95 % CI 0.83-1.14). We evaluated the quality of the documentation from the six RCTs to be moderate. The results from the observational study had very low quality so for this we could not draw conclusions..
- *Advanced colorectal damage, without cancer*: No significant difference between the groups. The quality of the documentation was low, so we have low confidence to the results.
- *Precancer to lung- cervix-aesophagus and gastric cancer*. Uncertain, impossible to conclude.

---

## **Discussion**

---

Our thorough systematic search makes it plausible that we have retrieved all relevant studies and it is reasonable to conclude that we have not overlooked any important data. The majority of the RCTs had high quality and a low risk of bias. This means generally that we can have confidence in that the studies were adequately randomized and that we can trust the results.

A limitation in our review is the relative short follow-up time (from 20 to 432 months), because the time to develop cancer can exceed the follow-up time.

A major limitation in our review is the highly selected population, mainly men above 60 years with cardiovascular disease.

---

## **Conclusion**

---

Folic acid supplement compared to control gave a borderline increased incidence of cancer and significantly increased incidence of prostate cancer. The data for cancer incidence were of high quality for studies with a follow-up time  $\geq 5$  years and of moderate quality for studies with a follow-up time  $< 5$  years. The data for prostate cancer had high quality. A major limitation in our review is the highly specific population, mainly men above 60 years with cardiovascular disease. This review found insufficient documentation to conclude about cancer risk for fertile women that are recommended folic acid periconceptionally in order to reduce the risk of neural tube defects.

---

## **Need for further research**

---

There is a need to explore possible factors that can influence the effect of folic acid supplement such as age, smoking, dose, organ specificity as well as studies with longer follow-up times. Studies in this area involving pregnant women should be epidemiological studies; RCTs are not usable due to the protective effect of folic acid for neural tube defects.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate of Health, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: [post@kunnskapssenteret.no](mailto:post@kunnskapssenteret.no)

Full report (pdf): [www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

---

# Innhold

<b>HOVEDFUNN</b>	<b>2</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>3</b>
Bakgrunn	3
Formål	3
Metode	3
Resultat	4
Diskusjon	5
Konklusjon	6
Behov for videre forskning	6
<b>KEY MESSAGES (IN ENGLISH)</b>	<b>7</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY (IN ENGLISH)</b>	<b>8</b>
Background	8
Aim	8
Method	8
Results	9
Discussion	10
Conclusion	11
Need for further research	11
<b>INNHold</b>	<b>12</b>
<b>FORORD</b>	<b>16</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>17</b>
<b>BEGREPSFORKLARINGER OG FORKORTELSER</b>	<b>18</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>19</b>
<b>METODE</b>	<b>21</b>
Søkestrategi	21
Inklusjonskriterier	22
Eksklusjonskriterier	22
Artikkelutvelging	22
Vurdering av studienes kvalitet	22
Dataekstraksjon	23

Dataanalyse	23
Gradering av kvaliteten på dokumentasjonen om effekt	23
<b>RESULTAT</b>	<b>25</b>
Litteratursøk og artikkelutvelging	25
Beskrivelse av de inkluderte studiene med utfall kreftforekomst og/eller dødelighet	26
Randomiserte kontrollerte studier	26
Observasjonsstudier	29
Beskrivelse av de inkluderte studiene med utfall kreftforstadium	30
Randomiserte kontrollerte studier	30
Observasjonsstudier	31
Kvaliteten på de inkluderte RCTene	31
Kvaliteten på observasjonsstudiene	33
Eksluderte studier	33
Pågående studier	33
<b>KREFTFOREKOMST</b>	<b>34</b>
Total kreftforekomst	34
Frafall	35
Rådata versus justerte data	36
Sensitivitetsanalyser	36
Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for total kreftforekomst	38
Hva sier dokumentasjonen?	39
Forekomst av ulike kreftformer	40
Observasjonsstudiene	40
Rådata versus justerte data	41
Forekomst av brystkreft	41
RCTene	41
Observasjonsstudier	41
Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av brystkreft	42
Hva sier dokumentasjonen?	43
Forekomst av kreft i bukspyttkjertelen	44
RCTen	44
Observasjonsstudier	44
Vi inkluderte to kohortstudier (34;55). For beskrivelse av disse se tabell 3.	
Kvaliteten på utfallet var svært lav.	44
Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av kreft i bukspyttkjertelen	44
Hva sier dokumentasjonen?	45
Forekomst av tykk/endetarmskreft	45
RCTene	45
Observasjonsstudiene	46
Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av tykk/endetarmskreft	46
Resultat fra oppdateringsøket	48

Hva sier dokumentasjonen?	48
Forekomst av hematologisk kreft	48
RCTene	48
Observasjonsstudiene	49
Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av hematologisk kreft	49
Hva sier dokumentasjonen?	50
Forekomst av lungekreft	50
RCTene	50
Observasjonsstudiene	50
Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst lungekreft	50
Hva sier dokumentasjonen?	51
Forekomst av prostatakreft	51
RCTene	51
Observasjonsstudiene	52
Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av prostatakreft	52
Hva sier dokumentasjonen?	53
Resultater fra oppdateringssøket	53
Forekomst av andre kreftformer	54
RCTene	54
Observasjonsstudiene	54
<b>KREFTDØDELIGHET</b>	<b>55</b>
Kreftdødelighet	55
Rådata versus justerte data	55
Sensitivitetsanalyser totalkreftdødelighet	56
Totaldødelighet	56
Dødelighet av brystkreft	56
Dødelighet av hematologisk kreft	56
Dødelighet av tykk/endetarmskreft	57
Dødelighet av lungekreft	57
Dødelighet av prostatakreft	58
Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for kreftdødelighet	59
Hva sier dokumentasjonen?	59
<b>KREFTFORSTADIER</b>	<b>61</b>
Hva sier dokumentasjonen?	62
<b>DISKUSJON</b>	<b>64</b>
Diskusjon av hovedfunn	64
Forekomst av totalkreft	64
Forekomst av ulike kreftformer	65
Kreftdødelighet	65
Forekomst av kreftforstadier	65
Sammenligning med andre studier	66



Styrker og svakheter i denne systematiske oversikten	69
<b>KONKLUSJON</b>	<b>71</b>
Behov for videre forskning	71
Kliniske implikasjoner	72
<b>REFERANSER</b>	<b>73</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>80</b>
Vedlegg 1 Begrepsforklaringer	80
Vedlegg 2 Søkestrategier for kreftrisiko ved folsyretilskudd	83
Vedlegg 3 Søkestrategier for pågående studier	87
Vedlegg 4 Sjekklister for å anslå risiko for systematiske feil i studiene	87
Randomiserte studier	88
Kohorte studier	89
Kasus-kontrollstudier	90
Vedlegg 5 Ekskluderte studier med årsak til eksklusjon	91
A) Feil intervensjon	91
i. Ikke folsyretilskudd	91
ii. Folsyretilskudd <400 µg/døgn	93
B) Manglende data	94
i. Dose folsyretilskudd ikke angitt	94
ii. Mangledne data for kreftrisiko ved folsyretilskudd	95
C) Andre årsaker til eksklusjon	97
Referanseliste for ekskluderte studier	100
Vedlegg 6 Alle metaanalyser	118
Vedlegg 7 GRADE Evidence profil	143

---

# Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppdrag fra lege Marta Ebbing ved Hjereteavdelingen, Haukland universitetssykehus å utarbeide en systematisk oversikt om det er økt kreftrisiko ved bruk av folsyretilskudd. Dersom det viser seg å være en økt kreftrisiko, skal det gjøres en nytte/risikovurdering. Produktet bør i henhold til bestiller kunne brukes som bakgrunn for faglige retningslinjer i de relevante medisinske fagmiljøene; gynekologi, revmatologi, pediatri, indremedisin/gastroenterologi og allmenntmedisin.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektleder: Forsker Eva Pike, Kunnskapssenteret
- Forsker Tale Norbye Wien, Kunnskapssenteret
- Statistiker Torbjørn Wisløff, Kunnskapssenteret
- Forskningsbibliotekar Ingrid Harboe

Ekstern fagfelle vurdering ble utført av:

- Annetine Staff, overlege, forskningsrådgiver  
Kvinne- og barneklirikken, Gynekologisk avdeling  
Oslo universitetssykehus HF, Ullevål. Professor, Universitetet i Oslo
- Sigbjørn Smeland, klinikkisjef på Kreftklinikken, Oslo  
universitetssykehus HF.

Denne rapporten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møtet med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientenes behov og egne kliniske erfaringer.

Gro Jamtvedt  
*Avdelingsdirektør*

Marianne Klemp  
*Forskningsleder*

Eva Pike  
*Prosjektleder*

---

# Problemstilling

Folsyretilskudd har vært betraktet som trygt. En kombinert analyse fra 2009 (1) av to norske randomiserte kontrollerte kliniske studier (2;3) med forlenget oppfølgingstid har imidlertid vist økt forekomst av kreft blant pasienter som hadde fått folsyretilskudd i den hensikt å senke homocystein for sekundærforebyggelse av kardiovaskulære hendelser.

Målet med denne systematiske oversikten er å undersøke om det er økt kreftrisiko ved bruk av folsyretilskudd. Dersom det viser seg å være en økt kreftrisiko, skal det gjøres en nytte/risiko vurdering for de enkelte pasientgruppene.

---

# **Begrepsforklaringer og forkortelser**

Begreper og forkortelser som er brukt i rapporten forklares i vedlegg 1.

---

# Innledning

Folsyre (kalles også folacin, pteroylglutaminsyre eller vitamin B9) er en syntetisk form av B-vitaminet folat. Folat finnes naturlig i blant annet i dypgrønne grønnsaker og grove kornvarer. Folsyre er den oksyderte monoglutamylformen av folat i mat (4). Folat er involvert i syntese, reparasjon og metylering av DNA, og folatmangel kan føre til defekt lukning av nevrallrøret i fosterlivet og anemi. Tilskudd av folsyre er mye brukt for å forebygge og behandle folatmangel hos risikogrupper, og også for å forebygge bivirkninger forbundet med antifolatmedisinering.

I Norge er folsyretilskudd blant de ti mest solgte reseptfrie legemidler med 17,5 definerte daglige doser per 1000 innbyggere/dag (5). Tilskudd av folsyre gis i Norge i tablettform eller som mikstur, som rene folsyretilskudd eller i kombinasjon med andre vitaminer. I flere andre land, deriblant USA, har man dessuten innført folsyreberiking av mel og kornprodukter, slik at hele befolkningen gis tilskudd av folsyre gjennom kosten, med hensikt å redusere forekomsten av nevrallrørsdefekter (6). I Norge er folsyretilskudd godkjent for bruk ved etablert folatmangel ved feilernæring eller tilstander som medfører økt behov, f.eks. før og under graviditet, nedsatt utnyttelse eller økt nedbrytning av folat, og som forebyggelse mot folatmangel ved de samme tilstander(7).

En vanlig årsak til folatmangel er malabsorpsjon, som ved cøliaki. En annen gruppe som er utsatt for folatmangel er premature/dysmature, og disse gis rutinemessig tilskudd av folsyre første leveår. Kvinner i fertil alder er en stor gruppe som bruker folsyretilskudd. Statens ernæringsråd har for å forebygge nevrallrørsdefekter siden 1998 anbefalt tilskudd av folsyre 0,4 mg daglig til kvinner i siste måned før planlagt graviditet og første trimester (8). Høyere dose (4 mg daglig) anbefales til kvinner som har økt risiko for å føde barn med nevrallrørsdefekt. En Cochrane oversikt fra 2010(9) viser at folsyretilskudd beskytter mot nevrallrørsdefekter Videre brukes ofte tilskudd av 1 mg folsyre for å redusere antifolat-bivirkninger som kvalme og uvelhet, hos pasienter som behandles med metotreksat. Folsyretilskudd har også vært mye prøvet ut til pasienter med kardiovaskulær sykdom, fordi folsyre nedsetter nivået av homocystein. Økt plasmahomocystein har vært forbundet med økt risiko for kardiovaskulære hendelser (10). Nyere data fra metaanalyser har imidlertid ikke vist noen fordel av folsyretilskudd med hensyn på risiko for kardiovaskulære hendelser (11-13).

En kjent risiko forbundet med folsyretilskudd, spesielt hos eldre, er maskering av vitamin B<sub>12</sub> -mangel med risiko for irreversibel nerveskade. Generelt, har tilskudd av folsyre imidlertid vært betraktet som trygt, og folsyretilskudd har endog blitt foreslått som kjemoproylakse mot kreft på bakgrunn av data fra epidemiologiske studier som har vist negativ korrelasjon mellom folsyreinntak og forekomst av tykktarmkreft (14). I løpet av de senere årene har det imidlertid blitt stilt spørsmål om folsyretilskudd kan øke risikoen for kreft, siden studier i dyr og mennesker har indikert at høy folatstatus kan fremme progresjon av preneoplastiske og udiagnostiserte neoplastiske lesjoner (4;15). En studie fra Ebbing og medarbeidere fra (1) 2009 som er en oppfølgingsstudie med kombinert analyse av data fra to tidligere randomiserte kontrollerte kliniske studier (NORVIT (2) og WENBIT (3)), har vist økt forekomst av kreft blant pasienter som fikk folsyretilskudd. Folsyretilskudd ble gitt med hensikt å senke homocystein for sekundærforebygging av kardiovaskulære hendelser. I kombinasjonsanalysen til Ebbing (1) var hensikten å evaluere effekt av behandling med B-vitaminer på utfallene kreft og død (total dødelighet). Analysen viste at gruppene som fikk folsyre og vitamin B12 ikke hadde lavere forekomst av kardiovaskulære hendelser, men derimot økt forekomst av kreft sammenlignet med dem som ikke hadde fått folsyre/B12 (HR 1,21; 95% CI 1,03-1,41). Totalt var 6837 pasienter inkludert i analysen. Den økte kreftforekomsten var ikke statistisk signifikant i enkeltstudiene.

---

# Metode

---

## Søkestrategi

---

Vi søkte etter litteratur for å besvare om det er en mulig økt risiko for å utvikle kreft ved bruk av folsyretilskudd.

Vi søkte systematisk etter litteratur i følgende databaser:

- EMBASE (Ovid)
- Ovid MEDLINE
- Cochrane Library
- Centre for Reviews and Dissemination
- INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessments)
- Clinical Evidence
- ISI Web of Knowledge
- NHS Evidence
- AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)
- SBU (Swedish Council on Health Technology Assessment)
- Dacehta (Danish Centre of Health Technology Assessment)
- Finohhta (Finish Office for Health Technology Assessment)

Forskningsbibliotekar Ingrid Harboe planla og utførte søk i mars og mai 2010, samt oppdateringssøk i november 2011. De fullstendige søkestrategier for studier om kreftrisiko ved folsyretilskudd er vist i vedlegg 2.

Søk etter pågående studier ble utført av Ingrid Harboe i mars og april 2011, samt et oppdateringssøk i november 2011. Det ble søkt i følgende databaser:

- WHO's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
- ClinicalTrials.gov

Den fullstendige søkestrategien for pågående studier om kreftrisiko ved folsyretilskudd er vist i vedlegg 3.

---

## Inklusjonskriterier

---

Studiedesign (i prioritert rekkefølge):

1. Systematiske oversikter (SRer) av høy kvalitet
2. Randomiserte kontrollerte studier (RCTer)
3. Kontrollerte observasjonsstudier (kasuskontroll- og kohortstudier)

<b>Populasjon:</b>	Alle som får folsyretilskudd
<b>Intervensjon:</b>	Folsyretilskudd $\geq 0,4$ mg/døgn (tablett eller mikstur), eventuelt i kombinasjon med andre B- vitaminer
<b>Sammenlikning:</b>	Alle andre sammenlikninger
<b>Utfall:</b>	Kreftforekomst, kreftdødsfall og kreftforstadier
<b>Språk:</b>	Skandinavisk, engelsk og tysk. Øvrige språk når det er engelsk abstrakt

---

## Eksklusjonskriterier

---

<b>Populasjon:</b>	Folsyre gitt som del av høydose cytostatikaregime (for å beskytte mot bivirkninger) Folsyretilskudd i form av folsyreberiket kost (f.eks. mel)
--------------------	---

---

## Artikkelutvelging

---

To personer (Eva Pike (EP) og Tale Norbye Wien (TNW)) gikk gjennom resultatene fra søkene uavhengig av hverandre. Den første utvelgelsen av litteraturen var på basis av tittel og sammendrag av artiklene identifisert i søkene og i henhold til de spesifiserte inklusjons/eksklusjonskriteriene. Den andre utvelgelsen var på basis av fulltekst og i henhold til de samme kriteriene. Ved tvil eller uenighet ble en tredje person konsultert (Marianne Klemp (MK)).

---

## Vurdering av studienes kvalitet

---

De utvalgte fulltekstartikler som tilfredsstilte inklusjons/eksklusjonskriteriene ble kvalitetsvurdert av to personer uavhengig av hverandre (EP og TNW). Vi vurderte risiko for systematiske feil (bias) ved hjelp av Kunnskapscenterets sjekklister (16). Vi valgte sjekklister avhengig av hvilke studiedesign artiklene hadde (se vedlegg 4). Ved tvil eller uenighet ble en tredje person konsultert (MK).



---

## Dataekstraksjon

---

Tre uavhengige personer (EP, TNW og Torbjørn Wisløff (TW)) hentet ut data fra artiklene i samsvar med våre predefinerte utfall og overførte disse til standardiserte skjemaer. Ved tvil eller uenighet ble en fjerde person konsultert (MK).

---

## Dataanalyse

---

Vi brukte data fra "Intention to treat" (ITT) analyser. Der dette ikke var oppgitt i artiklene, beregnet vi selv dette. I denne systematiske oversikten har vi definert ITT-populasjonen til å være alle som er inkludert i studiene. Antallet hendelser baserer seg på antallet hendelser som er rapportert.

Når det var mulig gjorde vi metaanalyser med Cochrane Collaboration software (RevMan5), hvor vi brukte modellen for random-effekt for å kalkulere relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervall (KI). For studier med faktorielt design, sammenliknet vi alle gruppene som mottok folsyretilskudd med gruppene som ikke fikk slikt tilskudd. Analysene ble utført med rådata og sammenliknet med analysene med justerte data når slike var tilgjengelige. I våre analyser med justerte data brukte vi data med flest forklaringsvariabler, dersom det var alternativer. Disse analysene ble kombinert ved hjelp av generisk invers varians i RevMan5. Resultatene fra rådataene blir presentert i tabeller og tekst. De justerte tall ble kun kommentert for sammenligningens skyld. Sensitivitetsanalyser med hensyn på predefinerte demografiske faktorer som kjønn, alder, status i forhold til kreft (personer som antas å ikke ha kreft eller kreftforstadier, pasienter med dokumentert kreft eller kreftforstadier), annen komorbiditet, andre risikofaktorer for kreft som røyking og alkohol samt på dose og behandlings/oppfølgingstid av folsyretilskuddet ble gjort der dette var mulig.

Alle meta-analyser er presentert i såkalte forest-plot. Vi har i tillegg laget funnel-plot (traktplott), for analyser der det har vært mulighet skjevheter (for eksempel publikasjonsskjevheter). For å kontrollere eventuelle skjevheter i meta-analysene har vi også utført lineærregresjon med naturlig logaritme av effektestimater som utfall og invers totalantall som forklaringsvariabel (Peters 2006).

---

## Gradering av kvaliteten på dokumentasjonen om effekt

---

Graderingen går ut på å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene som blir presentert i studiene ut ifra den tilgjengelige dokumentasjonen. Vi har vurdert den samlede dokumentasjonen for hvert av hovedutfallsmålene ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation, [www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)). I Kunnskapssenteret bruker vi GRADE som definerer kvaliteten på den samlede dokumentasjonen slik (16):

**Høy kvalitet:** Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

**Middels kvalitet:** Vi har middels tillit effektestimater: effektestimater ligger

sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimateret kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.

**Lav kvalitet:** Vi har begrenset tillit til effektestimateret: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimateret.

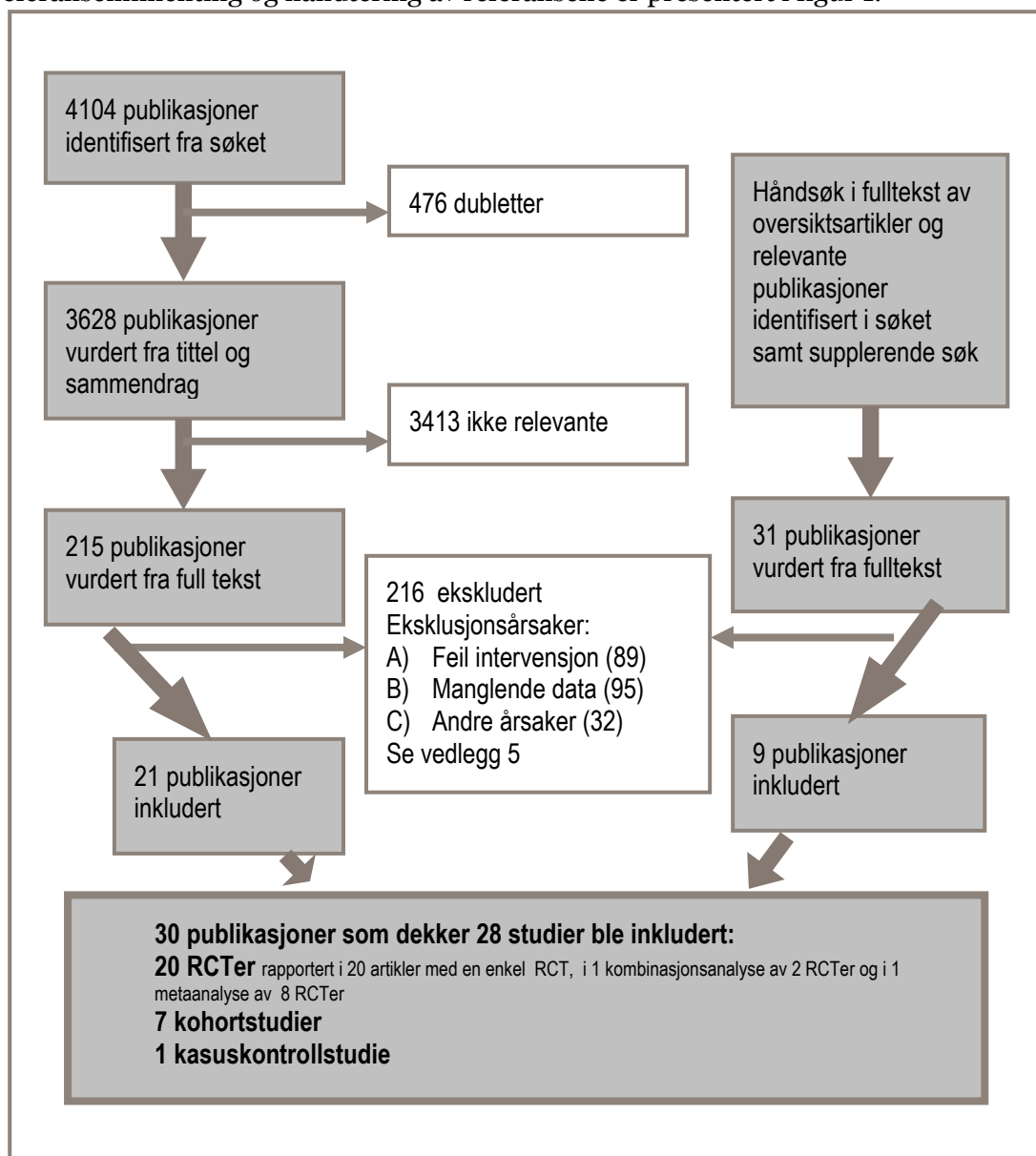
**Svært lav kvalitet:** Vi har svært liten tillit til at effektestimateret ligger nær den sanne effekten.

For en detaljert beskrivelse av Kunnskapssenterets arbeidsform henviser vi til vår metodebok som finnes på våre nettsider: <http://www.kunnskapssenteret.no>

# Resultat

## Litteratursøk og artikkelutvelgning

Litteratursøket etter publikasjoner om folsyretilskudd og kreft ble utført i mars og mai 2010 og vi identifiserte 3628 referanser. Flytskjema for søkeresultater, referanseinnhenting og håndtering av referansene er presentert i figur 1.



**Figur 1.** Flytskjema over seleksjonsprosessen.

Vi vurderte 246 referanser som mulig relevante og bestilte dem i fulltekst. Tredve publikasjoner oppfylte inklusjonskriteriene og ble inkludert. Disse 30 publikasjonene var basert på 28 studier. Forklaringen på at det er 2 publikasjoner mer enn antall studier er:

*2 RCTer ble brukt i 1 publikasjon:* To RCTer (NORVIT (2) og WENBIT (3)) rapporterer kreftdata for forlenget oppfølgingstid i en kombinert analyse publisert i 2009 (1). Vi har i vår metaanalyse brukt dataene fra den kombinerte analysen, men referer til originalpublikasjonene (2;3) og teller disse studiene som to RCTer.

*2 RCTer ble brukt i 4 publikasjoner:*

- En RCT av Charles et al 2004 (17) angir maternelle data for totalkreft og brystkreft. Tilsvarende RCTer brukt av Charles et al (18) 2005 som publiserer fosterdata. Vi måtte inkludere Charles et al 2005 da vi her fant antall deltagere (N) i henholdsvis intervensjon-og kontrollgruppen.
- En RCT av Cole et al 2007 (15) gir data for totalkreft. Figueiredo et al 2009 (19) publiserte data for prostatakreft fra tilsvarende RCT.

*3 publikasjoner beskriver 2 RCTer:*

Vi har inkludert 1 metaanalyse fordi to RCTer, HOST og VISP ikke rapporterte kreftdata i de originale publikasjonene, men oppga slike data i en nyere metaanalyse (11). Vi har hentet kreftdata fra denne metaanalysen. Vi måtte også inkludere originalartiklene da vi her fant antallet (N) i henholdsvis intervensjon-og kontrollgruppen.

Oppdateringssøket i november ga 827 treff, av disse ble 51 bestilt i fulltekst. Tre av fulltekstartiklene (20-22) tilfredstilte våre inklusjonskriterier og blir omtalt i diskusjonen.

---

## **Beskrivelse av de inkluderte studiene med utfall kreftforekomst og/eller dødelighet**

---

Dokumentasjonsgrunnlaget kom fra 12 RCTer (2;3;15;17;23-30) og syv observasjonsstudier (seks kohortstudier (31-36) og en kaskontrollstudie (37)). Kvaliteten på de inkluderte RCTene viste generelt lav risiko for skjevheter: Alle RCTene med unntak av to hadde lav risiko for bias, de to andre hadde henholdsvis høy (17) og uklar risiko for bias (30). Observasjonsstudiene hadde usikker eller høy kvalitet.

### **Randomiserte kontrollerte studier**

De 12 RCTene vi inkluderte for utfallene kreftforekomst og/eller kreftdødelighet inkluderte til sammen 40 793 personer (61 % menn). Majoriteten av populasjonsgrunnlaget (87 %) kom fra syv RCTer hvor populasjonene var personer med kardiovaskulær sykdom eller med høy risiko for kardiovaskulær sykdom. Av de resterende fem RCTene var det tre hvor populasjonene var personer som tidligere hadde hatt adenom i tykk/endetarm, en med atrofisk gastritt og en med gravide

kvinner. Gjennomsnittsalderen var over 57 år i alle RCTene bortsett fra studien med gravide. Andel røykere var henholdsvis over 38 % og over 41 % i intervensjons- og kontrollgruppen i to av studiene (1;17) og henholdsvis fra 7-21 % og fra 7- 19 % i de andre RCTene, kroppsmasseindeks var i gjennomsnitt fra 26-31 kg/m<sup>2</sup> i både intervensjons- og kontrollgruppene. Det var ikke tilstrekkelig dokumentasjon vedrørende alkoholforbruk og fysisk aktivitet til at dette kunne nyttegjøres. Alle RCTene ble utført mellom 1994 og 2008, med unntak av en studie som startet i 1966 (17;18). Dette var en RCT hvor folsyre ble gitt til gravide og som hadde en oppfølgingstid på 36 år. Ti RCTer rapporterte totalforekomst av kreft (2;3;15;23-29) og seks RCTer rapporterte totalkreftdødelighet (2;3;17;27-29). Forekomst av ulike kreftformer var rapportert i åtte (2;3;15;23;24;27-29) av de RCTene som rapporterte total kreftforekomst samt i ytterligere to RCTer (17;30). Kontrollen var placebo i alle RCTene bortsett fra i en studie som brukte lavdose folsyre som kontroll (26). Dosen av folsyretilskudd varierte fra 0,5 mg daglig til 40 mg daglig i RCTene (9 av 12 RCTer hadde doser ≤2,5 mg daglig). Behandlingstid var 20-88 måneder og oppfølgingstid var fra 20 måneder til 36 år (36 år i en oppfølgingsstudie med gravide, ellers 88 måneder). Alt folsyretilskudd ble administrert som tabletter. Tre av studiene hadde faktorielt design, og i syv av RCTene ble folsyre gitt i kombinasjon med andre B- vitaminer (2;3;25-29); og i to studier i kombinasjon med aspirin (acetylsalicylic acid) (15;23). En samlet oversikt over de inkluderte RCTene finnes i tabell 1.

**Tabell 1. Beskrivelse av de inkluderte RCTene med utfall kreftforekomst og/eller dødelighet**

Studie Land	Antall personer N Total Ntot Folsyre Nint	Populasjonskarakteristika Folsyre/kontrollgruppe Kjønn ( % kvinner) Alder ( år gj.snitt±SD) % Røykere	Intervensjon/Kontroll	Behandlings tid/ Oppfølgings tid ( måneder)	Utfall
Logan 2008 (ukCAP) Storbritannia, Danmark	Ntot : 939 Nint: 470	Adenom i tykk/endetarm* % F: 39/42 Gj.snittsalder: 58 ±9/58 ±9 % røykere: ikke oppgitt	Folsyre 0.5 mg/dag ±aspirin/ Placebo ± aspirin	36 **/36	Forekomst av totalkreft og av ulike kreftformer
Wu 2009 USA	Ntot: 672 Nint: 338	Adenom i tykk/endetarm * % F: 61/62 Gj.snittsalder: 65±7/66 ±7 % røykere: 7/7	Folsyre 1mg/ dag/ Placebo	Gjennomsnitt 64/64+ opptil 12	Forekomst av totalkreft og av ulike kreftformer
Cole 2007 (AFPPS) USA, Canada	Ntot: 1021 Nint: 516	Adenom i tykk/endetarm * % F: 36/36 Gj.snittsalder : 57±10/57±10 % røykere: 15/14	Folsyre 1mg/ dag ±aspirin/ Placebo ± aspirin	Gjennomsnitt 33 + Gjennomsnitt 42***/ 75	Forekomst av totalkreft og av ulike kreftformer
Jamison 2007 (HOST)/ Clarke 2010 USA	Ntot: 2056 Nint: 1032	Kronisk nyresykdom % F: 2/2 Gj.snittsalder: 65±12/66±12 % røykere: 21/19	Folsyre 40 mg/ dag +vit B12+B6 / Placebo	Median 38 / 38	Total kreftforekomst
Toole 2004 (VISP)/ Clarke 2010 USA, Canada, Skottland	Ntot: 3680 Nint: 1827	Kardiovaskulær sykdom % F: 38/37 Gj.snittsalder: 66±11/ 66±11 % røykere: 18/16	Folsyre 2,5 mg/ dag +vitB12+vitB6/ Folsyre 20 µg +vitB12+vitB6	Gjennomsnitt 20/ 20	Total kreftforekomst
Zhang 2008 (WAFACS) USA	Ntot: 5442 Nint: 2721	Kardiovaskulær sykdom % F: 100/100 Gj.snittsalder: 63±9/63±9 % røykere: 11/12	Folsyre 2,5mg/ dag + vit B12+B6/ Placebo	Gjennomsnitt 88/ 88	Forekomst av totalkreft, av ulike kreftformer og kreftdødelighet
Ebbing 2009 ****(WENBIT + NORVIT) Norge	Ntot 6837 Nint 3411	Kardiovaskulær sykdom % F: 23/24 Gj.snittsalder: 63 ±11/62±11 % røykere: 38/41	Folsyre 0,8 mg/ dag +vitB12±vit B6/ Placebo ±vit B6	Median 39/ 77	Forekomst av totalkreft, av ulike kreftformer og kreftdødelighet
Lonn 2006 (HOPE-2) Europa, Canada, USA	Ntot: 5522 Nint: 2758	Kardiovaskulær sykdom % F: 29/28 Gj.snittsalder: 69±7/69±7 % røykere: 11/12	Folsyre 2,5mg/ dag + vit B12+B6/ Placebo	Gjennomsnitt 60/ 60	Forekomst av totalkreft, av ulike kreftformer og kreftdødelighet
SEARCH 2010 Storbritannia	Ntot 12064 Nint 6033	Kardiovaskulær sykdom % F: 17/17 Gj.snittsalder: 64±9***** % røykere: 12/12	Folsyre 2mg/dag + vit B12/ Placebo	Gjennomsnitt 80/ 80	Forekomst av totalkreft, av ulike kreftformer og kreftdødelighet
Charles 2004/ Charles 2005 Skottland	Ntot: 2462 Nint: 485	Gravide % F: 100/100 Gj.snittsalder: 26±5/26±6 % røykere: 45/46	Folsyre 5mg/dag/ Placebo	I svangerskapet / 36 år	Total- og brystkreft- dødelighet
Zhu 2003 Kina	Ntot: 98 Nint: 44	Atrofisk gastritt % F: 41/30 Gj.snittsalder: 57 ±12/57±11 % røykere: ikke oppgitt	Folsyre 20 mg/dag første år, 20 mg to ganger ukentlig i det 2.året+ B12/ Placebo	12+12/ Gjennomsnitt 73	Gastro- intestiinal kreftforekomst

\*Adenom i tykk/endetarm: Historie av adenom i tykk/endetarm (fjernet før randomisering)

\*\*Rapportert som 3 år, gjennomsnitt ikke oppgitt

\*\*\* Cole studien; Behandling: 1. periode folsyre ±aspirin vs placebo± aspirin, 2. periode folsyre vs placebo

\*\*\*\* Ebbing studien er en kombinert analyse med forlenget oppfølging av to RCTer (2;3) og vi teller dem som to RCTer

\*\*\*\*\* SEARCH studien oppgir gjennomsnittsalder for totale antal I detagere

## Observasjonsstudier

For utfallene kreftforekomst og/eller kreftdødelighet har vi inkludert syv observasjonsstudier (seks kohortstudier og en kaskontrollstudie). I observasjonsstudiene var kontrollen ingen folsyre, bortsett fra en studie som brukte lavdose folsyre (34). Informasjon om de inkluderte observasjonsstudiene er gitt i tabell 2 og 3.

**Tabell 2. Beskrivelse av den inkluderte kaskontrollstudien**

Studie Land	Antall personer (N) Folsyregruppen Nfolsyre Kontroll Nkontroll	Populasjonskarakteristika Kasus/kontroll Kjønn Alder år % Røykere	Daglig inntak av folsyretilskudd/ Kontroll	Behandlingstid	Utfall
Freudenheim 1996 USA	Nfolsyre: 192 Nkontroll: 313	Premenopausale kvinner ≥40 år med diagnosen brystkref/ Matched mhp alder og fylke, valgt fra et bilregister % røyker: Ikke rapportert	Folsyre ≥0,4 mg/dag/ikke folsyre	Spørreskjema om diett for siste 2 år	Forekomst av brystkref

**Tabell 3. Beskrivelse av de inkluderte kohortstudiene**

Studie Land	Totalt antall personer med kreft/Totalt antall i kohorten Folsyregruppen (≥0,4 mg) Nfolsyre Kontroll Nkontroll	Populasjonskarakteristika Kjønn Alder år % Røykere	Daglig inntak av folsyretilskudd/ Kontroll	Behandlingstid /Oppfølgingstid	Utfall
Stolzenberg-Solomen 2006 (PLCO) USA	691 kvinner med brystkref/ 25400 kvinner Nfolsyre: 67 143 personår Nkontroll: 46 652	Kvinner fra Prostata, Lung, Colorectal and Ovarie Screening Trial Gj. snittsalder: 63 (55-74) % røykere: ikke rapportert	Folsyre ≥0,4 mg/Ingen folsyre	Nåværende eller 2 år siden/Median 4,9 år	Forekomst av brystkref
Maruti 2009 (VITAL) USA	743 kvinner med brystkref/ 35 023 kvinner Nfolsyre: Ikke oppgitt* Nkontroll: Ikke oppgitt*	Postmenopausale kvinner fra VITamins And Lifestyle study Gj.snittsalder: 62 år (50-76) % røykere: ikke rapportert	Folsyre ≥0,4 mg/Ingen folsyre	Gj.snittlig 10 år/Gj.snittlig 5 år	Forekomst av brystkref
Lashner 1997 USA	4 personer med kreft i tykk/endetarm/97 personer Nfolsyre: 39 Nkontroll: 58	Pasienter med ulcerøs kolitt, kun høy risiko pasienter Begge kjønn Alder: ca 30 % røykere: ca 7 %	Folsyre: 0,4 mg fra multivitamin eller 1 mg fra ren folsyretilskudd /Ingen folsyre	Minst 6 måneder/Inntil oppdagelse av kreft eller tidspunkt for siste overvåknings kolonskopi	Forekomst av kreft i tykk/endetarm
Skinner 2004 USA	326 personer med bukspyttkjertelkreft/125 480 personer Nfolsyre: 219 771 personår Nkontroll: 1 287 823 personår	Kvinner fra The Nurse Health Study og menn fra The Health Professionals Follow-up study Gj.snittsalder kvinner: 51,7 ± 7 Gj.snittsalder menn: 54,9 ± 10 % røykere: kvinner: 22 %, menn: 9 %	Folsyre ≥0,4 mg/ <0,3 mg folsyre for menn og <0,2 mg for kvinner	0 til ≥10 år/ 14 år	Forekomst av bukspyttkjertelkreft
Oaks 2010 (PLCO) USA	266 personer med bukspyttkjertelkreft/109 175 personer Nfolsyre: Ikke oppgitt** Nkontroll: Ikke oppgitt**	Menn og kvinnerr fra Prostata, Lunge, Colorectal og Ovarie Screening Trial Alder: 55-74 % røykere: Ikke spesifisert for tilskuddsgruppen	Folsyre ≥0,4 mg/Ingen folsyre	Current eller 2 år siden/Median 6,5 år	Forekomst av bukspyttkjertelkreft

Slatore 2008 (VITAL) USA	521 personer med lungekreft/ 77 721 Nfolsyre: 21 619 Nkontroll: 24 394	En kohorte fra VITAL studien (The VITamins And Lifestyle study) Cases/kontroll*** % kvinner: 43/52 Gj.snittsalder: 67±7/62±7. % røykere: 30/8	Folsyre≥0,4 mg/Ingen folsyre	Gj.snittlig 10 år/ Gj.snittlig 4 år	Forekomst av lungekreft
--------------------------	--	---	------------------------------	--	-------------------------

\*Totalt 32 023 kvinner i kohorten, fordelt over 4 kvartiler mhp inntak

\*\* Totalt 109 175 personer i kohorten, fordelt over 4 kvartiler mhp inntak

\*\*\*Data fra hele kohorten på 77 721 personer fordelt over 4 kvartiler mhp inntak

## Beskrivelse av de inkluderte studiene med utfall kreftforstadium

Forekomst av kreftforstadier var rapportert i 12 RCTer (15;23;24;30;38-45) og i to kohortstudier (33;46). Fire av RCTene (15;23;24;30) og en av kohortstudiene (33) rapporterte også på forekomst av kreft. Forstadier til livmorhalskreft var utfall i tre av RCTene, forstadier til lungekreft i en RCT og en kohortstudie, forstadier til mage-og spiserørskreft i to RCTer, forstadier til tykk-og endetarmskreft i seks RCTer og en kohortstudie. I RCTene inngikk totalt 3369 personer. For mer informasjon om studiene se tabell 4 og 5.

## Randomiserte kontrollerte studier

**Tabell 4.** Beskrivelse av de inkluderte RCTene med utfall kreftforstadium

Studie	Antall personer Total Ntot Folsyre Nint	Populasjonskarakteristika Folsyre/kontroll Kjønn ( % kvinner) Alder ( år gj.snitt±SD) % Røykere	Intervensjon/Kontroll	Behandlings tid/ Oppfølgings tid ( måneder)	Utfall
Butterworth 1982 USA	Ntot : 47 Nint: 22	Unge kvinner med mild eller moderat uterincervix dysplasi % F:100/100 Gj.snittsalder: 20 ±2,6/21±3,3 % røykere: Ikke oppgitt	Folsyre 10 mg/dag/placebo	3/3	Forstadier til livmorhalskreft
Butterworth 1992 USA	Ntot : 235 Nint: 121	Kvinner grade 1 eller 2 neoplasi av cervix % F:100/100 Gj.snittsalder: 25 (for begge grupper % røykere: Andel ikke oppgitt (ingen forskjell mellom gruppene)	Folsyre 10 mg/dag/placebo	6/6	Forstadier til livmorhalskreft
Childers 1995 USA	Ntot : 246 Nint: 129	Kvinner med neoplasi av cervix (mild/moderat). Alder:91%/ 87 % fra 15-34 år % Røykere (noen sinne): 51/51	Folsyre 5 mg/dag/placebo	6/6	Forstadier til livmorhalskreft
Heimburger 1988 USA	Ntot : 73 Nint: 36	Bronkial squamous metaplasi, menn røykere (20 eller mer pack-years). Gj.snittsalder: 60±0,9/57±1,0	Folsyre 10 mg/dag + vitB12/placebo	4 /4	Forstadier til lungekreft
Zhu 2003	Ntot : 98 Nint: 44	Atrofisk gastritt	Folsyre 20 mg/day 1. år; 20mg 2 ganger ukentlig 2. år + B12/ Placebo	12+12/ 73	Forstadie til mage- og spiserørskreft
Chang 2008 Kina	Ntot : 58 Nint: 30	Prekanser lesjoner på spiserør og gastrisk kardia (proksimalt i magesekk)	Folsyre 5 mg/placebo	12/12	Forstadie til spiserør- og magekreft
Paspatis 1994 Hellas	Ntot :60 Nint: 31	Med historie av adenom % kvinner: 52/52 Alder: 60/64	Folsyre 1 mg/dag/placebo	12/12	Forstadier til tykk-og endetarmskreft



		% Røykere: ikke oppgitt			
Kim 2001 USA	Ntot :20 Nint: 9	Med historie av adenom % kvinner: 44/45 Alder: 63±2/62±3 % Røykere:44/27 (ex-røykere)	Folsyre 5 mg/dag/placebo	12/12	Forstadier til tykk-og endetarmskreft
Cole 2007 (AFPPS) USA, Canada	Ntot: 987 Nint:501	% F: 36/36 Gj.snittsalder: 57±10/57±10 Adenom i tykk/endetarm* % røykere: 15/14	Folsyre 1mg/ day ±aspirin/ Placebo ± aspirin	33 / 33	Forstadier til tykk-og endetarmskreft
Logan 2008 (ukCAP) Storbritannia, Danmark	Ntot : 939 Nint: 470	Adenom i tykk/endetarm* % F: 49/ Gj.snittsalder: 58 ±9/58 ±9 % røykere: ikke oppgitt	Folsyre 0.5 mg/day ±aspirin/ Placebo ± aspirin	36 /36	Forstadier til tykk-og endetarmskreft
Jaszewski 2008 USA	Ntot : 177 Nint: 80	Adenom i tykk/endetarm * % F:93/92 Gj.snittsalder: 60±10/62±10 Adenom i tykk/endetarm % røykere:35/39	Folsyre 5 mg/placebo	36/36	Forstadier til tykk-og endetarmskreft
Wu 2009 USA	Ntot: 672 Nint: 338	Adenom i tykk/endetarm * % F: 61/62 Gj.snittsalder: 65±7/65 ±7 % røykere: 7/7	Folsyre 1mg/ day/ Placebo	64/64+ opptil 12	Forstadier til tykk-og endetarmskreft

\*Adenom i tykk/endetarm: Historie av adenom i tykk/endetarm (fjernet før randomisering)

Zhu 2003; Cole 2007; Logan 2008 og Wu 2009 inngår også i tabell 1.

## Observasjonsstudier

**Tabell 5.** Beskrivelse av de inkluderte kohortstudiene med utfall kreftforstadier

Studie Land	Totalt antall forstadier/ Totalt antall i kohorten Nfolsyregruppen Nkontroll	Populasjonskarakteristika	Daglig inntak av folsyretilskudd/ Kontroll	Oppfølgingstid/ Behandlingstid (måneder)	Utfall
Lashner 1997 USA	Totalt 29 personer med forstadier til tykk-og endetarmskreft/ 97 personer Nfolsyregruppen:39 Nkontroll:58	Pasienter med ulcerøs kolitt, kun høy risiko pasienter.	0.4 mg fra multivitamin eller 1 mg fra rent folsyretilskudd /Ingen folsyre	Minst 6 måneder med tilskudd/ Inntil oppdagelse av kreftforstadie eller tidspunkt for siste overvåknings kolonskopi	Forstadier til tykk- og endetarmskreft
Guo 1997 Kina	Totalt 45 lesjoner 30 personer Nfolsyregruppen:17 Nkontroll 13	Bronkial atypisk hyperplasi hos storryktere (% ikke oppgitt). Alder: 52/58	Folsyre 10 mg/kke folsyre	3/3	Forstadier til lungekreft

Lashner 1997 inngår også i tabell 3.

## Kvaliteten på de inkluderte RCTene

Av de 20 inkluderte RCTene hadde 15 lav risiko for bias, dvs de hadde adekvat generering av fordelingssekvens, skjult allokering, blinding, behandling av ufullstendige data og var frie for indikasjoner på selektiv utfallsrapportering. Fem andre RCTer hadde høy risiko for bias (17) og fire uklar risiko for bias (30;40;42;43), dette skyldes i hovedsak ikke tilfredstillende eller uklar rapportering av generering

av fordelingssekvens og skjult allokering. Alle studiene som rapporterte data på total kreftforekomst hadde lav riskiko for bias. Figur 2 viser en oversikt over de faktorer som inngikk i vurderingen for risiko for bias for de enkelte studiene.

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?
Butterworth 1982	+	+	+	-	+	+
Butterworth 1992	+	+	+	+	+	+
Chang 2008	?	?	?	?	?	?
Charles 2004 and 2005	-	-	?	+	+	+
Childers 1995	?	?	?	+	+	+
Cole 2007 (AFPPS)	+	+	+	+	+	+
Ebbing 2009 Mortality	+	+	+	+	+	+
Ebbing 2009(WENBIT+NORVIT)	+	+	+	+	+	+
Heimbürger 1988	+	+	+	+	+	+
Jamison (HOST)/Clarke2010	+	+	+	?	+	+
Jaszewski 08/Carroll 2010	+	+	+	+	+	+
Kim 2001	+	+	+	+	+	+
Logan 2008 (ukCAP)	+	+	+	+	+	+
Lonn 2006 (HOPE-2)	+	+	+	+	+	+
Lonn 2006 Mortality	+	+	+	+	+	+
Paspatis 1994	?	?	?	+	+	?
SEARCH 2010	+	+	+	+	+	+
SEARCH 2010 Mortality	+	+	+	+	+	+
Toole04(VISP)/Clarke 2010	+	+	+	+	+	+
Wu 2009	+	+	+	+	+	+
Zhang 2008 (WAFACS)	+	+	+	+	+	+
Zhang 2008 Mortality	+	+	+	+	+	+
Zhu 2003	?	?	?	+	+	+

**Figure 2:** Risiko for bias for de inkluderte RCTene

---

## **Kvaliteten på observasjonsstudiene**

---

Kvaliteten av observasjonsstudiene ble vurdert ved hjelp av sjekkliste for kohortstudier. Vi fant at disse studiene hadde høy eller uklar kvalitet. Der hvor det var uklar kvalitet skyldes dette uklarheter om gruppene var sammenlignbare, om frafallsanalyser, om mange nok personer ble fulgt opp og om oppfølgingstiden var lang nok.

---

## **Ekskluderte studier**

---

Vi ekskluderte 216 publikasjoner. Av disse var 89 publikasjoner ekskludert på grunn av feil intervensjon (enten ikke folsyretilskudd, eller tilskudd i for lav dose); 95 på grunn av manglende data (enten ingen dosespesifikasjon for folsyretilskudd eller manglende kreftutfallsdata for folsyretilskudd (for eksempel var risiko oppgitt for totalfolsyreinntak, men ikke for folsyretilskudd per se); og 32 av andre årsaker, slike som mangel av kontrollgruppe eller manglende utfallsdata.

Oversikt over ekskluderte studier med årsakene til eksklusjon er listet i vedlegg 5.

---

## **Pågående studier**

---

Søket etter pågående studier (vedlegg 3) ble utført i mars og april 2011 i ClinicalTrials.gov og WHO's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) resulterte totalt i 1887 studier. Av disse ble 5 vurdert som aktuelle (47-51). Utvelgelsen var basert på at studien var beskrevet som kontrollert, med folsyretilskudd som intervensjon og hvor kreft var et definert utfall. En av disse var studien til Ebbing et al som nå planlegger å følge opp NORVIT and WENBIT til 2014. I oppdateringssøket for pågående studier ble 3 (52-54) studier vurdert som aktuelle.

---

# Kreftforekomst

---

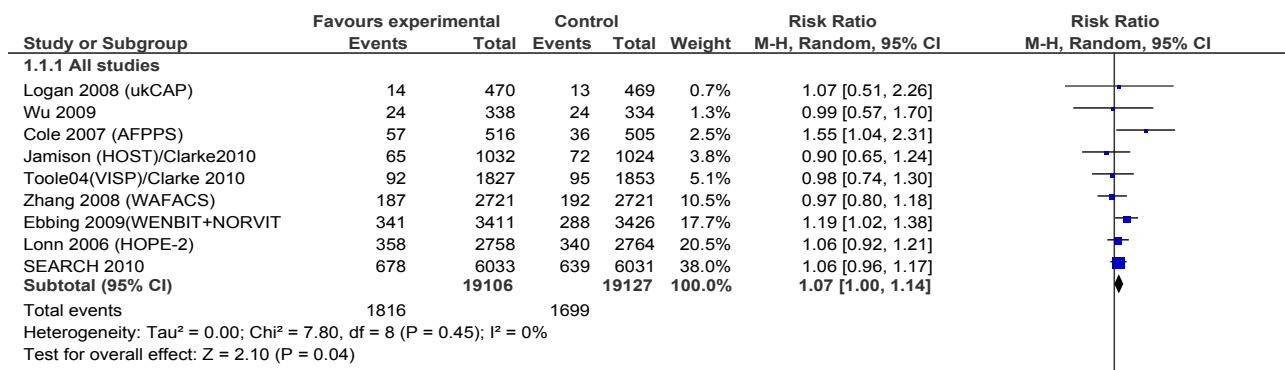
## Total kreftforekomst

---

Med total kreftforekomst menes at studiene har rapportert på data for kreft uavhengig av diagnose. For utfallet total kreftforekomst inkluderte vi ti RCTer (2;3;15;23-29) som sammenlignet folsyretilskudd med placebo (i en studie (26) var kontrollen lavdose folsyretilskudd). Ingen av de inkluderte observasjonsstudiene rapporterte data for total kreftforekomst. To RCTer (NORVIT (2) og WENBIT (3) rapporterer kreftdata for forlenget oppfølgingstid i en kombinert analyse publisert i 2009 (1). Vi har i vår metaanalyse brukt dataene fra den kombinerte analysen. Studiene var utført i Canada, Europa og USA og inkluderte totalt 38 233 personer. Eksponerings-/oppfølgingstid var fra 20-88 måneder. Det var flere menn enn kvinner (65 % menn). Gjennomsnittsalder var over 57 år i intervensjons-og kontrollgruppene i alle de 10 studiene. Andel røykere var over 30 % (henholdsvis 38 og 41 % intervensjon-og kontrollgruppene) i en av studiene (1), i de andre studiene henholdsvis fra 7-21 % og 7- 19 % i intervensjon-og kontrollgruppene. Gjennomsnittlig kroppsmasseindeks (BMI) var mellom 26 og 31 kg/m<sup>2</sup> i både intervensjons-og kontrollgruppene. Syv RCTer ommfattet populasjoner med kardiovaskulær sykdom (2;3;26-29) eller med høy risiko for kardiovaskulær sykdom (25), tre var med populasjoner som tidligere hadde hatt adenom i tykk/endetarm (15;23;24). De syv RCTene hvor populasjon hadde kardiovaskulær sykdom eller hadde høy risiko for kardiovaskulær sykdom utgjorde majoriteten (93 %) av den totale populasjonen for utfallet total kreftforekomst. Alle RCTene ble utført mellom 1994 og 2008. Beskrivelse av de inkluderte RCTene finnes i tabell 1.

Kvaliteten på dokumentasjonen for totalkreft var høy for studier med oppfølgingstid ≥5 år og middels for studier med oppfølgingstid <5 år, se tabell 7.

Vi har utført en metaanalyse hvor alle de ti RCTene er inkludert, se figur 3 for forestplot.

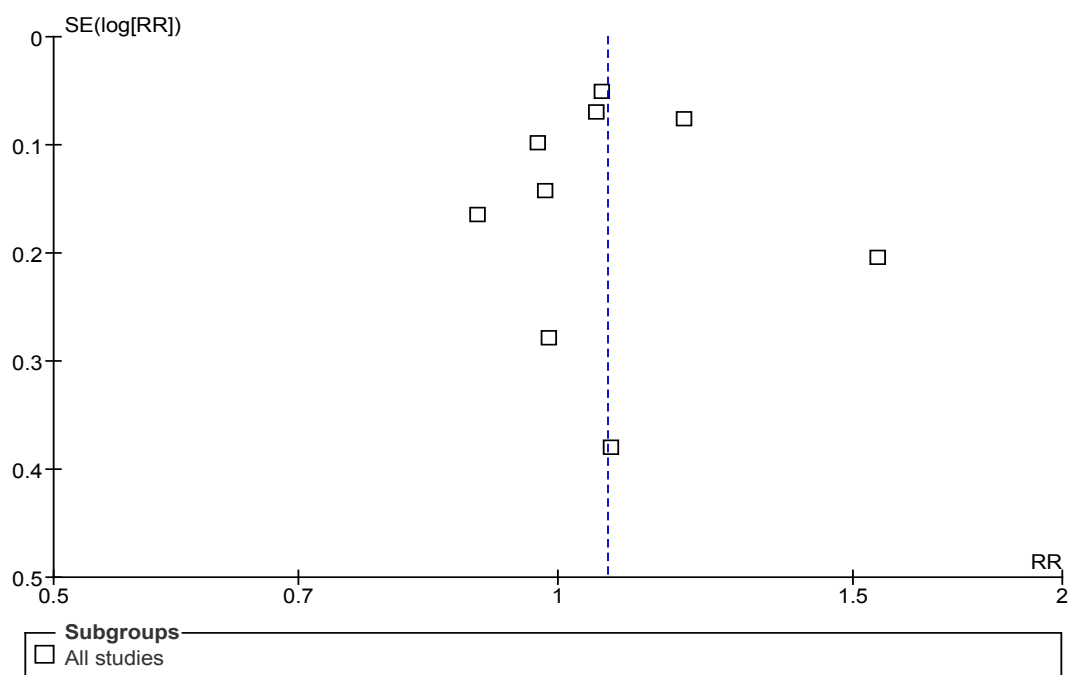


**Figure 3:** Metaanalyse av de ti inkluderte RCTene med utfall total kreftforekomst

Det samlede effektestimater fra de ti RCTene som rapporterte total kreftforekomst for folsyretilskudd versus placebo var grensesignifikant med en relativ risiko (RR) på 1.07 (95 % CI 1.00-1.14). Det var sett 3515 total kreftforekomster hos de 38 233 deltagerne. Analysen viste ingen heterogenitet mellom studiene (I<sup>2</sup>= 0 %).

Funnelplottet for denne analysen var ikke helt symmetrisk (figur 4) men ikke så mye at det er rimelig å anta at noen eventuell publikasjonsskjevhet skulle påvirke resultatet nevneverdig.

Lineærregresjon for å se etter skjevheter i plottet ga p-verdi på 0,64.



**Figure 4:** Funnelplottet av de ti inkluderte RCTene med utfall total kreftforekomst

## Frafall

Frafallet varierte mellom 0,7 % og 32,1 %. Gjennomsnittlig frafall var 3,6 % i både folsyre- og placebogruppen. Median frafall var 2,8 % i folsyregruppa og 3,6 % i placebogruppa.

## Rådata versus justerte data

Resultatet fra metaanalysen med justerte tall ga en relativ risiko (RR) på 1.08 (95 % KI 1.01-1.15) (se vedlegg 9), dvs omtrent tilsvarende som for rådataene.

## Sensitivitetsanalyser

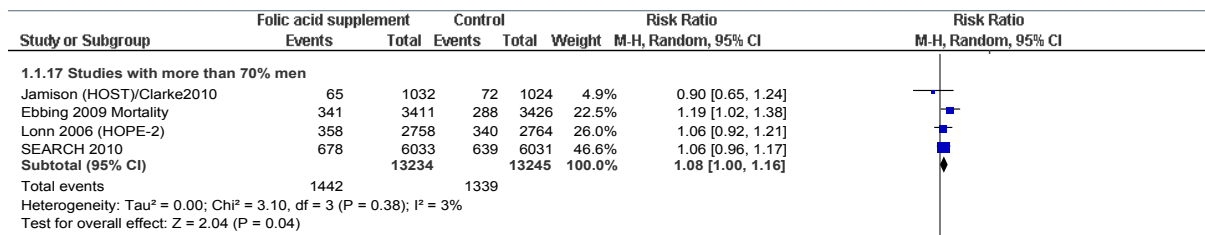
Sensitivitetsanalyser på studienivå (vi hadde ikke individuelle data) viste signifikant økt risiko for total kreftforekomst etter folsyretilskudd sammenlignet med placebo i en studie (1) med mer enn 30 % røykere (RR 1,19; 95 % KI 1,02-1,38); i de fire studiene (1;15;23;24) med en folsyredose fra 0,4 til 1 mg (RR= 1,21; 95% KI 1,06-1,38). For de fire studiene (1;25;28;29) med mer enn 70 % menn (RR 1,08; 95 % KI 1,00-1,16); og i de seks studiene (1;15;24;27-29) med mer enn 60 måneders oppfølgingsperiode (RR of 1,09; 95 % K 1,00-1,18) var det grensesignifikant økt risiko for total kreftforekomst etter folsyretilskudd sammenlignet med placebo (tabell 6 og figur 5 a-d). Sensitivitetsanalyser viste ingen signifikant økt risiko for total kreftforekomst etter folsyretilskudd sammenlignet med placebo for folsyredoser over 1 mg; for en folsyreeksponeringstid på mer eller mindre enn 60 måneder eller en oppfølgingstid på mindre enn 60 måneder. Sensitivitetsanalyse for komorbiditet, gjort ved å separere studier med populasjoner med tidligere adenom fra populasjoner med kardiovaskulær sykdom ga heller ingen signifikant økt risiko for total kreftforekomst etter folsyretilskudd sammenlignet med placebo for noen av gruppene. Gjennomsnittsalder og kroppsmasseindeks (BMI) var relativt like i alle studiene, slik at det her ikke var egnet å gjøre sensitivitetsanalyser. På grunn av manglende data var det heller ikke mulig å gjøre sensitivitetsanalyser for alkoholforbruk, familiehistorie av kreft, eller fysisk aktivitet.

**Tabell 6:** Sensitivitetsanalyser for total kreftforekomst

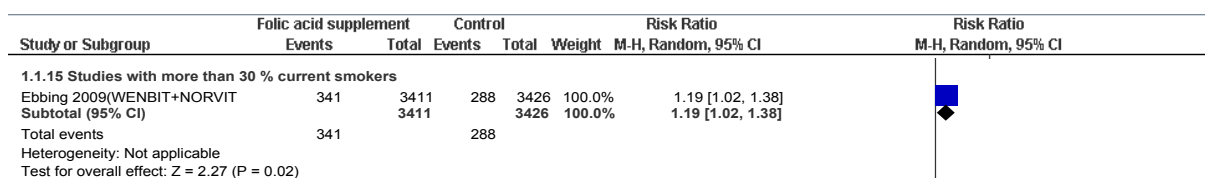
Sensitivitetsanalyser på studienivå	RR	95 % KI
Alle	1.07	(1.00-1.14)
<70 % menn	1.05	(0.90-1.23)
>70 % menn	1.08	(1.00-1.16)
<30 % røykere	1.05	(0.98-1.12)
>30 % røykere	1.19	(1.02-1.38)
<15 % røykere	1.04	(0.97-1.13)
>15 % røykere	1.12	(0.93-1.35)
Historie av adenom	1.28	(0.95-1.72)
Historie av kardiovaskulær sykdom	1.06	(0.99-1.13)
0,4-1 mg folsyre daglig	1.21	(1.06-1.38)
>1 mg folsyre daglig	1.03	(0.96-1.11)
<5 års eksponering	1.10	(0.97-1.23)
>5 års eksponering	1.06	(0.97-1.17)
<5 års oppfølging	0.95	(0.78-1.17)
> 5 års oppfølging	1.09	(1.00-1.18)

Folsyre gitt i kombinasjon med andre B vitaminer	1,06	0,99-1,13
Folsyre gitt med aspirin	1,43	1,00-2,03
Folsyre gitt i land med folsyreberiking av mel og komprodukter	0,95	0,81-1,13

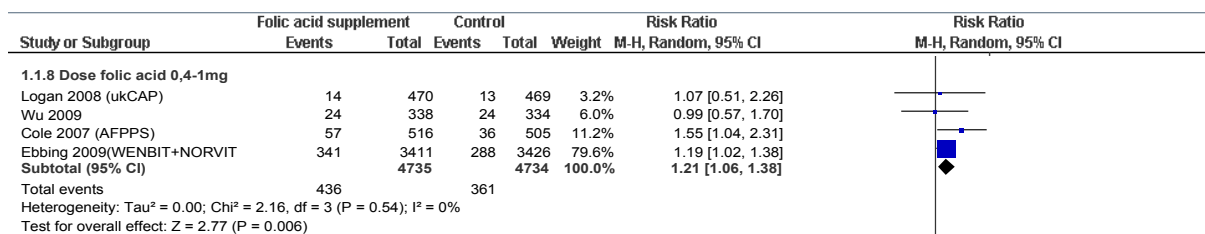
Figurene 5 a-d viser Forest plot for de av sensitivitetsanalysene som viste signifikante forskjeller



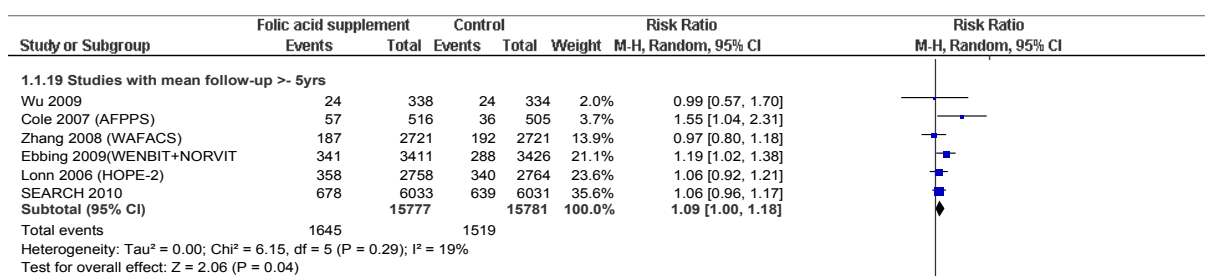
**Figur 5a:** Studier med mer enn 70 % menn



**Figur 5b:** Studier med mer enn 30 % røykere



**Figur 5c:** Studier med daglig folsyredose på 0,4-1 mg



**Figur 5d:** Studier med mer enn 60 måneders oppfølgingsperiode

For flere metaanalyser se vedlegg 6.

## Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for total kreftforekomst

Vi vurderte resultatene fra metaanalysene, studietype, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studiene), direktet (hvor like studiedeltakerne, intervensjon og utfallsmål i de inkluderte studiene er i forhold til de personer, tiltak og utfall man er ute etter å studere) og presisjon inn i GRADE analysen som viser hvilken tillitt vi har til resultatene for det enkelte utfall. Tabell 7 viser en oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for total kreftforekomst. For mer detaljer se vedlegg 7.

**Tabell 7. Oppsummeringstabell av dokumentasjonsgrunnlaget for total kreftforekomst.**

Inkuderer de ti RCTene med utfall total kreftforekomst						
<b>Pasientpopulasjon:</b> 93 % av populasjonen er pasienter med kardiovaskulær sykdom eller med høy risiko for dette, resten er pasienter med tidligere adenom i tykk/endetarm. Andel menn er ca 65 %, gjennomsnittsalder var over 60 år i 8 av studiene og over 57 år i to av studiene, andel røykere var over 30 % i en av studiene og fra 7-21 % i de andre. <b>Setting:</b> Studiene ble utført i Europa, Canada og USA. <b>Intervensjon:</b> Folsyre i doser $\geq 0,4$ mg/dag <b>Kontroll:</b> Placebo, med unntak av en studie hvor kontrollen var lavdose folsyretilskudd						
Utfall	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% KI)		Relative effekt (95% KI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko				
	Uten folsyretilskudd	Med folsyretilskudd				
<b>Total kreftforekomst</b> Alle studier Oppfølging: 20-88 måneder	89 per 1000	<b>95 per 1000</b> (89 til 101)	<b>RR 1,07</b> (1 til 1,14)	38233 (10 studier)		Er kvalitetsvurdert avhengig av oppfølgingstid (se under)
<b>Total kreftforekomst</b> Gjennomsnittlig oppfølgingstid $\geq 5$ år Oppfølging: 60-88 måneder	96 per 1000	<b>105 per 1000</b> (96 til 114)	<b>RR 1,09</b> (1,00 til 1,18)	31558 (7 studier)	⊕⊕⊕⊕ <b>høy</b>	
<b>Total kreftforekomst</b> Gjennomsnittlig oppfølgingstid < 5 år Oppfølging: 20-38 måneder	54 per 1000	<b>51 per 1000</b> (42 til 63)	<b>RR 0,95</b> (0,78 til 1,17)	6675 (3 studier)	⊕⊕⊕⊖ <b>middels</b> <sup>1</sup>	
<b>Total kreftforekomst</b> Studier med < 70 % menn Oppfølging: 20-88 måneder	61 per 1000	<b>64 per 1000</b> (55 til 75)	<b>RR 1,05</b> (0,9 til 1,23)	11754 (5 studier)	⊕⊕⊕⊖ <b>middels</b> <sup>1</sup>	
<b>Total kreftforekomst</b> Studier med > 70 % menn Oppfølging: 38-80 måneder	101 per 1000	<b>109 per 1000</b> (101 til 117)	<b>RR 1,08</b> (1 til 1,16)	26479 (5 studier)	⊕⊕⊕⊖ <b>middels</b> <sup>1</sup>	
<b>Total kreftforekomst</b> Studier med < 30 % røykere Oppfølging: 20-88 måneder	92 per 1000	<b>97 per 1000</b> (90 til 103)	<b>RR 1,05</b> (0,98 til 1,12)	30457 (7 studier)	⊕⊕⊕⊖ <b>middels</b> <sup>1</sup>	
<b>Total kreftforekomst</b> Studier med > 30 % røykere Oppfølging: median 77 måneder	84 per 1000	<b>100 per 1000</b> (86 til 116)	<b>RR 1,19</b> (1,02 til 1,38)	6837 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ <b>høy</b>	
<b>Total kreftforekomst</b> Studier med < 15 % røykere Oppfølging: 64-88	101 per 1000	<b>105 per 1000</b> (98 til 114)	<b>RR 1,04</b> (0,97 til 1,13)	23700 (4 studier)	⊕⊕⊕⊖ <b>middels</b> <sup>1</sup>	



måneder					
<b>Total kreftforekomst</b> <i>Studier med &gt; 15 % røykere</i> Oppfølging: 20-77 måneder	72 per 1000	<b>81 per 1000</b> (67 til 97)	<b>RR 1,12</b> (0,93 til 1,35)	13594 (5 studier)	⊕⊕⊕⊖ <b>lav</b> <sup>1,3</sup>
<b>Total kreftforekomst</b> <i>Pasienter med historie av adenom</i> Oppfølging: 36-75 måneder	56 per 1000	<b>72 per 1000</b> (53 til 96)	<b>RR 1,28</b> (0,95 til 1,72)	2632 (3 studier)	⊕⊕⊕⊖ <b>lav</b> <sup>2</sup>
<b>Total kreftforekomst</b> <i>Pasienter med kardiovaskulær sykdom</i> Oppfølging: 20-88 måneder	91 per 1000	<b>96 per 1000</b> (90 til 103)	<b>RR 1,06</b> (0,99 til 1,13)	35601 (7 studier)	⊕⊕⊕⊕ <b>middels</b> <sup>1</sup>
<b>Total kreftforekomst</b> <i>- Dose folsyre 0,4-1mg</i> Oppfølging: 36-77 måneder	76 per 1000	<b>92 per 1000</b> (81 til 105)	<b>RR 1,21</b> (1,06 til 1,38)	9469 (5 studier)	⊕⊕⊕⊖ <b>middels</b> <sup>1</sup>
<b>Total kreftforekomst</b> <i>Dose folsyre &gt; 1,0 mg</i> Oppfølging: 20-88 måneder	93 per 1000	<b>96 per 1000</b> (89 til 103)	<b>RR 1,03</b> (0,96 til 1,11)	28764 (5 studier)	⊕⊕⊕⊖ <b>middels</b> <sup>1</sup>

\*Grunnlaget for den **antatte risiko** (for eksempel median kontrollgruppe risiko for alle studiene) gis i fotnotene. Den **tilsvarende risiko** (og dennes 95%konfidensintervall) er basert på den antatte risiko i kontrollgruppen og den **relative effekten** av intervensjonen (og dennes 95% KI).

**KI:** Konfidensintervall; **RR:** Risk ratio; **OR:** Odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence

**Høy kvalitet:** Det er usannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater

**Middels kvalitet:** Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater. Videre forskning kan også endre estimatet

**Lav kvalitet:** Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til resultatene. Videre forskning vil sannsynligvis endre estimatet

**Svært lav kvalitet:** Effektestimater er veldig usikkert

<sup>1</sup> En eller flere av studiene har relativ kort oppfølgingsperiode (<5 år) med kreft som utfall.

<sup>2</sup> Få hendelser, og en eller flere av studiene har relativ kort oppfølgingsperiode (<5 år) med kreft som utfall.

<sup>3</sup> Mulighet for heterogenitet

## Hva sier dokumentasjonen?

Folsyretilskudd i daglige doser på  $\geq 0,4$  mg sammenlignet med placebo for utfallet total kreftforekomst i en populasjon på totalt 38 233 personer (65 % menn) med gjennomsnittsalder på ca 60 år i ti RCTer fra Canada, Europa og USA, og hvor 93 % hadde kardiovaskulær sykdom eller høy risiko for dette (de øvrige hadde historie av adenom i tykk/endetram) viste:

- En grensesignifikant økt forekomst av kreft i gruppen som fikk folsyretilskudd sammenlignet med placebogruppen: Relativ risiko på 1,07 (95% CI 1,00-1,14). Dette kan også uttrykkes slik: Det var flere som fikk kreft i folsyregruppen (95 per tusen) enn i placebogruppen (89 per 1000). Syv av de 10 RCTene har en oppfølgingstid  $\geq 5$  år (60-88 måneder), metaanalyse av disse viste også grensesignifikant økt risiko for total kreftforekomst i gruppen som fikk folsyretilskudd sammenlignet med placebogruppen (RR på 1,09 95 % KI 1,00 til 1,18). Vi har vurdert dokumentasjonen til å ha høy kvalitet, dvs vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Tre av de 10 RCTene har en oppfølgingstid <5 år (20-38 måneder), en metaanalyse av disse viste ingen forskjell mellom gruppene. Vi vurderte kvaliteten av denne dokumentasjonen som middels, dvs effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.

- Sensitivitetsanalyser viste at det var en signifikant økt risiko for total kreftforekomst i gruppen som fikk folsyretilskudd sammenlignet med placebogruppen for gruppene som inkluderte mer enn 30 % røykere (RR på 1,19 95 % KI 1,02-1,38) og gruppene med en folsyredose fra 0,4 til 1 mg (RR 1,21 95 % KI 1,06 til 1,38). For gruppene som inkluderte mer enn 70 % menn var det grensesignifikant økt risiko for total kreftforekomst i gruppen som fikk folsyretilskudd sammenlignet med placebogruppen. Vi vurderte kvaliteten på dokumentasjonen som inkluderte de med mer enn 30 % røykere for høy, dokumentasjonen for de andre gruppene ble vurdert til middels. Årsakene til at kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert som den ble kan sees i fotnotene i tabellen over.
- Det var registrert 3515 krefttilfeller blant de 38 233 deltagerne i disse studiene.
- Analysen viste ingen heterogenitet mellom studiene ( $I^2 = 0\%$ ).
- Funnplotet for denne analysen var tilnærmet symmetrisk, vi har derfor ingen indikasjon for publikasjonsbias.

En fullstendig oversikt over alle analyser kan sees i vedlegg 6 (RevMan) og vedlegg 7 (GRADE).

---

## Forekomst av ulike kreftformer

---

Forekomst av organspesifikk kreftforekomst var rapportert i ni RCTer (2;3;15;23;24;27-30) og i syv observasjonsstudier (en kaskontroll (37) og seks kohortstudier (31-36)).

### RCTene

Studiene var utført i Canada, Europa, Kina og USA og inkluderte totalt 32 595 personer. Studiene hadde en oppfølgingstid fra 36-88 måneder. Gjennomsnittsalder var over 57 år i alle studiene. Det var flere menn enn kvinner (63 % menn). Én RCT inkluderte utelukkende kvinner. Andel røykere var over 30 % i to av RCTene (1;17), ellers fra 7-15 %. Åtte av ni RCTene rapporterte også total kreftforekomst. Studien som kun rapporterte forekomst av ulike kreftformer (30) var med en populasjon med atrofisk gastritt.

### Observasjonsstudiene

De syv observasjonsstudiene var alle utført i USA. Tre av studiene rapporterte på brystkreft (her var kun kvinner inkludert  $\geq 40$  år), to med bukspyttkjertelkreft, en tykk/endetarmskreft og en lungekreft (de siste fire inkluderte både kvinner og menn fra 30-67 år). Observasjonsstudiene hadde en oppfølgingstid fra 4,9-14 år. For mer informasjon om observasjonsstudiene se tabell 2 og 3.

## Rådata versus justerte data

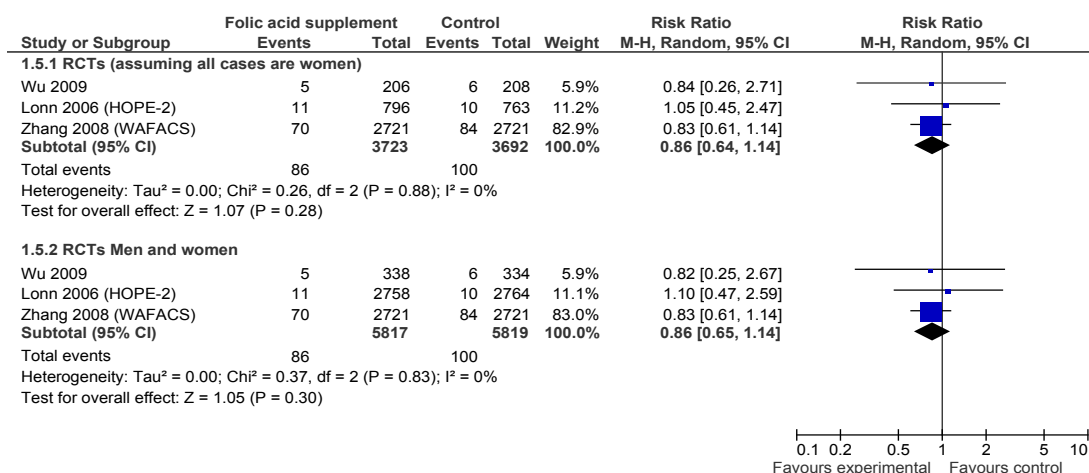
Metanalysene for forekomst av brystkreft, tykk/endetarmskreft, lungekreft og prostatakreft ble utført både med rådata og med justerte data. Resultatene fra de justerte analysene var i alle tilfeller tilsvarende som dem fra rådata. Metaanalysene med de justerte data finnes i vedlegg 6.

## Forekomst av brystkreft

### RCTene

Tre av de inkluderte RCTene (24;27;28) rapporterte forekomst av brystkreft. Studiepopulasjonene var hovedsakelig personer med kardiovaskulær sykdom (94 %), representert i to studier, de resterende fra en studie med personer med historie av adenoma i tykk/endetarm. Oppfølgingstiden var fra 60-88 måneder. To av studiene inkluderte både kvinner og menn, en studie inkluderte kun kvinner (27). Totalt var det 11 636 deltagere, med en kvinneandel på 64 %. Andel røykere var fra 7-11% i intervensjonsgruppene og fra 7 til 12 % i kontrollgruppene. Alkoholinntak var bare oppgitt i to av studiene (24;27) og var for disse tilsvarende i intervensjon-og kontrollgruppene.

Vi har gjort metaanalyse av disse tre RCTene, se figur 6. Det er gjort to metaanalyser, en hvor vi antar at alle tilfellene av brystkreft var hos kvinner, og en hvor vi har inkludert hele populasjonen, både menn og kvinner i analysen. Dette ga ingen forskjell i resultatene:

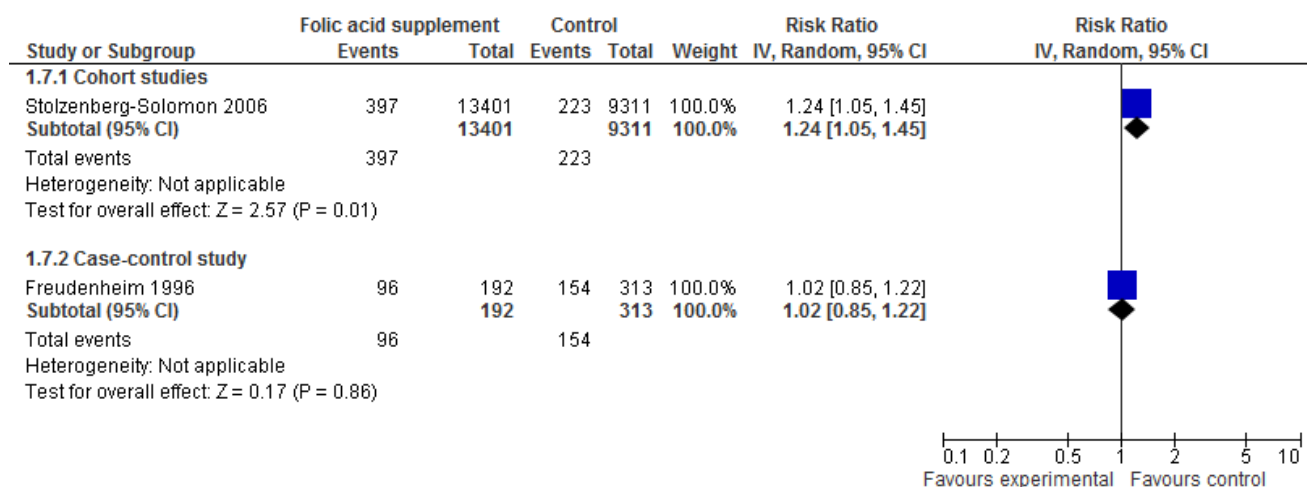


Figur 6. Metaanalyser av RCTene med utfall forekomst av brystkreft

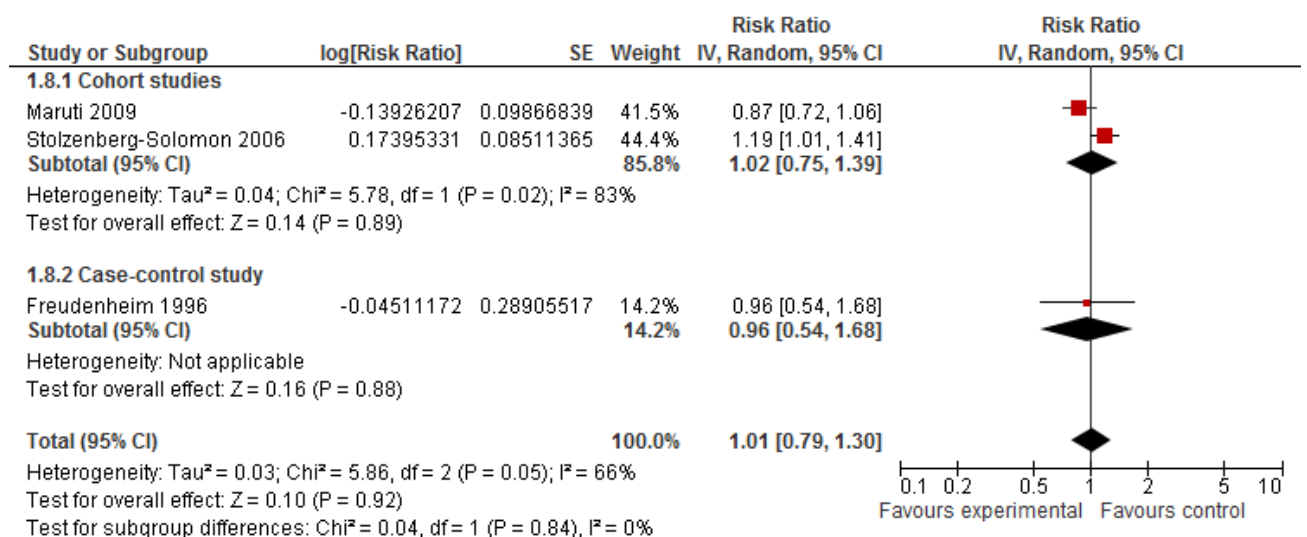
### Observasjonsstudier

Vi inkluderte tre observasjonsstudier, hvorav to kohortstudier med postmenopausale kvinner (31;32) og en kaskontroll (37) med premenopausale kvinner  $\geq 40$  år med brystkreft. Oppfølgingstiden var i gjennomsnitt ca 5 år. For

Maruti et al ble det ikke oppgitt antall hendelser, kun RR. Vi har derfor først analysert rådata, figur 7. I figur 8 har vi brukt de justerte tallene, denne analysen inkluderer derfor også Maruti 2009. For mer informasjon om studiene se tabell 2 og 3.



**Figur 7.** Analyse av kohort- og kauskontrollstudiene med utfall forekomst av brystkreft



**Figur 8.** Analyse av kohort- og kauskontrollstudiene med utfall forekomst av brystkreft, justerte

Det samlede resultatet av de to kohortstudiene (31;32) viste ingen signifikant forskjell i antall tilfeller med brystkreft mellom gruppene. Tilsvarende var det heller ingen forskjell mellom gruppene i kauskontrollstudien.

## Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av brystkreft

Vi brukte GRADE for en oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av brystkreft, tabell 8.

**Tabell 8.** Oppsummeringstabell av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av brystkreft.

**Inkluderer de 3 RCTene og de 3 observasjonstudiene med utfall forekomst av brystkreft**

**Pasientpopulasjon:**

**RCTene:** Personer med kardiovaskulær sykdom eller med historie av adenom i tykk/endetarm (andel med kardiovaskulær sykdom 94%). Andel kvinner 64 %; andel røykere 7-11%. Gjennomsnittsalder ca 65 år.

**Observasjonsstudier:** Premenopausale  $\geq 40$  år og postmenopausale kvinner 50-76 år.

**Setting:** Studiene ble utført i Europa, Canada og USA.

**Intervensjon:** Folsyre i doser  $\geq 0,4$  mg/dag

**Kontroll:** RCT: Placebo

Utfall	Illustrativ sammenlignende risiko (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Uten folsyretilskudd	Korresponderende risiko Med folsyretilskudd				
Forekomst av brystkreft fra RCTene (antar alle tilfellene er hos kvinner) Oppfølging: 60-88 måneder	27 per 1000	23 per 1000 (17 til 31)	RR 0,86 (0,64 til 1,14)	7415 (3 studier)	⊕⊕⊕⊖ middels <sup>4</sup>	
Forekomst av brystkreft fra RCTene (menn og kvinner) Oppfølging: 60-88 måneder	17 per 1000	15 per 1000 (11 til 19)	RR 0,86 (0,65 til 1,14)	11636 (3 studier)	⊕⊕⊕⊖ middels <sup>4</sup>	
Forekomst av brystkreft fra kohortstudie Oppfølging: Median 60 måneder	24 per 1000	30 per 1000 (25 til 35)	RR 1,24 (1,05 til 1,45)	22712 (1 studie)	⊕⊖⊖⊖ svært lav <sup>5</sup>	
Forekomst av brystkreft fra kasuskontrollstudie	492 per 1000	502 per 1000 (418 til 600)	RR 1,02 (0,85 til 1,22)	505 (1 studie)	⊕⊖⊖⊖ svært lav <sup>4,6</sup>	
Forekomst av brystkreft fra kohortestudier, justert Oppfølging: Gjennomsnitt 60 måneder	Se kommentar	Se kommentar	RR 1,02 (0,75 til 1,39)	(2 studier)	⊕⊖⊖⊖ svært lav <sup>1,11</sup>	Kan ikke beregnes, da vi kun har RR fra studien
Forekomst av brystkreft fra kasuskontrollstudie, justert	Se kommentar	Se kommentar	RR 0,96 (0,54 til 1,68)	(1 studie)	⊕⊖⊖⊖ svært lav <sup>1,7</sup>	Kan ikke beregnes, da vi kun har RR fra studien

<sup>1</sup> En eller flere av studiene har relativ kort oppfølgingsperiode (<5 år) med kreft som utfall

<sup>2</sup> Få hendelser, og en eller flere av studiene har relativ kort oppfølgingsperiode (<5 år) med kreft som utfall

<sup>4</sup> Få hendelser

<sup>5</sup> En studie med relativt kort oppfølgingsperiode (<5 år) med kreft som utfall

<sup>6</sup> Uklar mhp: om gruppene var like mhp konfondere; om kontrollgruppen var fri for brystkreft

<sup>7</sup> Mistenker heterogenitet

## Hva sier dokumentasjonen?

- Kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget fra RCTene er middels, og for observasjonsstudiene er dokumentasjonsgrunnlaget av svært lav kvalitet. Årsakene til at kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert som den ble kan sees i fotnotene i tabellen over.
- Resultatene fra RCTene viste ingen signifikant forskjell i forekomst av brystkreft mellom de som fikk folsyretilskudd eller de som fikk placebo. Med middels kvalitet på dokumentasjonen betyr dette at vi har middels tillit til resultatet, dvs effektestimater ligger sannsynligvis

nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.

---

## **Forekomst av kreft i bukspyttkjertelen**

---

### **RCTen**

Vi har inkludert én RCT med utfallet kreftforekomst i bukspyttkjertell (27). Dette er en studie fra USA (WAFACS, The Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study) med 5442 deltagere. Alle var kvinner med kardiovaskulær sykdom, gjennomsnittsalder  $63 \pm 9$  år for begge gruppene, andel røykere var henholdsvis 11 % og 12 % i intervensjons- og kontrollgruppen.

### **Observasjonsstudier**

Vi inkluderte to kohortstudier (34;55). For beskrivelse av disse se tabell 3. Kvaliteten på utfallet var svært lav.

### **Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av kreft i bukspyttkjertelen**

Tabell 9 viser det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for utfallet kreft i bukspyttkjertel.

**Tabell 9.** Oppsummeringstabell av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av bukspyttkjertelkreft.

Inkluderer 1 RCT og 2 kohortstudier med utfall kreft i bukspyttkjertel

**Pasientpopulasjon:**

**RCT:** Kvinner med kardiovaskulær sykdom, gjennomsnittsalder 63±9 år hvorav 11% var røykere.

**Observasjonsstudier:** Personer med bukspyttkjertelkreft fra kohortene The Nurse Health Study (kvinner) og The Health Professionals Follow-up study (menn); samt menn og kvinner fra The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Screening Trial. Totalt 592 personer med bukspyttkjertelkreft fra totalt 3 kohorter på 282.405 personer. Alder 30-74 år.

**Setting:** Studiene ble utført i USA.

**Intervensjon:** Folsyre i doser ≥0,4 mg/dag

**Kontroll:** RCT: Placebo

Utfall	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95% KI)		Relative effekt (95% KI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko Uten folsyretilskudd	Tilsvarende risiko Med folsyretilskudd				
<b>Forekomst av kreft i bukspyttkjertelen RCT</b> Oppfølging: Gjennomsnitt 88 måneder	1 per 1000	2 per 1000 (0 til 5)	RR 1,5 (0,42 til 5,31)	5442 (1 studie)	⊕⊕⊕⊖ middels <sup>9</sup>	
<b>Forekomst av kreft i bukspyttkjertelen kohortstudier, justerte, kvinner</b> Oppfølging: 78-168 måneder	Se kommentarer	Se kommentarer	RR 1,03 (0,72 til 1,47)	(2 studier)	⊕⊕⊖⊖ lav	Kan ikke beregnes, da vi kun har RR fra studien
<b>Forekomst av kreft i bukspyttkjertelen kohortstudier, justerte, menn</b> Oppfølging: 78-168 måneder	Se kommentarer	Se kommentarer	RR 1,20 (0,89 til 1,61)	(2 studier)	⊕⊕⊖⊖ lav	Kan ikke beregnes, da vi kun har RR fra studien

<sup>9</sup>Svært få hendelser, brede konfidensintervall på begge sider av 1.

### Hva sier dokumentasjonen?

- Dokumentasjonen viste ingen forskjell mellom de som fikk folsyretilskudd og de som fikk placebo med hensyn på forekomst av kreft i bukspyttkjertelen. Dokumentasjonsgrunnlaget er av middels kvalitet for den ene RCTen og av lav kvalitet for de to observasjonsstudiene. Årsakene til at kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert som den ble kan sees i fotnotene i tabellen over.

### Forekomst av tykk/endetarmskreft

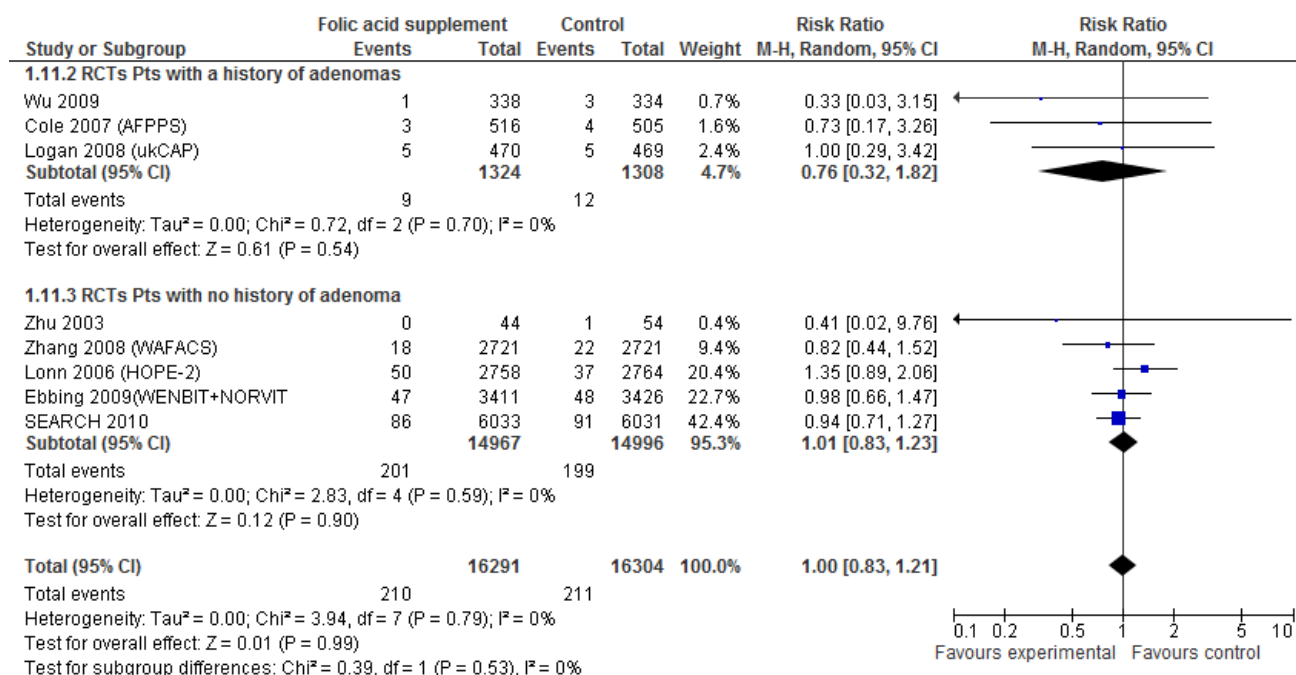
#### RCTene

Ni RCTer med total 32 595 personer (de fleste menn: 63 %) (2;3;15;23;24;27-30) rapporterte forekomst av tykk/endetarmskreft. Studiepopulasjonene var hovedsakelig personer med kardiovaskulær sykdom (92 %), de resterende var fra tre studier med personer som hadde hatt adenom i tykk/endetarm tidligere (fjernet før randomisering) (15;23;24), og en RCT hvor populasjonen var personer med

atrofisk gastritt (30). I de seks RCTene hvor populasjonen var personer med kardiovaskulær sykdom ble det rapportert for kreft i tykk/endetarm hos personer uten historie av adenom (2;3;27-30). Det var ingen forskjell i andel røykere i intervensjons-og kontrollgruppene, hhv fra 7-38 % og fra 7-41 %. Oppfølgingstiden i RCTene var fra 36-88 måneder.

Metaanalyse av disse ni RCTene er vist i figur 9. Det er gjort tre metaanalyser, en med studier som inkluderte pasienter med historie av adenom, en med studier uten historie av adenom, samt en hvor vi har samlet alle med studier med pasienter med tykk/endetarmskreft.

Ingen av analysene viste signifikante forskjeller mellom gruppene:



**Figur 9.** Metaanalyser av RCTene med utfall forekomst av tykk/endetarmskreft, henholdsvis med historie av adenom, uten historie av adenom og totalt.

## Observasjonsstudiene

Vi inkluderte en kohortstudier (33) som omfattet 97 personer med ulcerøs kolitt, kun personer med høy risiko ble inkludert. For mer beskrivelse av studien se tabell 3 og vedlegg 6 for analysen.

## Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av tykk/endetarmskreft

Tabell 10 viser det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av tykk/endetarmskreft.

**Tabell 10.** Oppsummeringstabell av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av kolo-  
rektalkreft.

Inkluderer 9 RCTer og 1 kohortstudie med utfall kreft i tykk/endetarm



**Pasientpopulasjon:**

**RCT:** Hovedsakelig personer (63 % menn) med kardiovaskulær sykdom (92 %), de resterende fra tre studier med personer med historie av adenom i tykk/endetarm og en hvor populasjonen var personer med atrofisk gastritt. I intervensjonsgruppen var andel røykere fra 7-38 %; og i kontrollgruppen fra 7-41%.

**Observasjonsstudier:** Personer med ulcerøs kolitt, kun personer med høy risiko ble inkludert. Totalt 4 personer med kreft i tykk/endetarm fra en kohort på 97.

**Setting:** Studiene ble utført i Canada, Europa, USA og Kina.

**Intervensjon:** Folsyre i doser  $\geq 0,4$  mg/dag

**Kontroll:** RCT: Placebo

Utfall	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko				
	Uten folsyretilskudd	Med folsyretilskudd				
<b>Forekomst av tykk/endetarmskreft, alle studiene</b> <b>RCTer</b> Oppfølging: 36-88 måneder	13 per 1000	13 per 1000 (11 til 16)	<b>RR 1,00</b> (0,83 til 1,21)	32595 (9 studier)	⊕⊕⊕⊖ <b>middels</b> <sup>1</sup>	
<b>Forekomst av tykk/endetarmskreft</b> <b>RCTer</b> <b>Pasienter med historie av adenom</b> Oppfølging: 36-75 måneder	9 per 1000	7 per 1000 (3 til 17)	<b>RR 0,76</b> (0,32 til 1,82)	2632 (3 studier)	⊕⊕⊖⊖ <b>lav</b> <sup>10</sup>	
<b>Forekomst av tykk/endetarmskreft</b> <b>RCTer</b> <b>Pasienter uten historie av adenom</b> Oppfølging: 60-88 måneder	13 per 1000	13 per 1000 (11 til 16)	<b>RR 1,01</b> (0,83 til 1,23)	29963 (6 studier)	⊕⊕⊕⊕ <b>høy</b>	
<b>Forekomst av tykk/endetarmskreft</b> <b>Kohortstudie</b> Oppfølging: gj.snitt. 6 måneder	52 per 1000	26 per 1000 (3 til 237)	<b>RR 0,5</b> (0,05 til 4,59)	97 (1 studie)	⊕⊖⊖⊖ <b>svært lav</b> <sup>11</sup>	
<b>Forekomst av tykk/endetarmskreft</b> <b>Kohortstudie, justert</b> Oppfølging: gj.snitt. 6 måneder	Se kommentarer	Se kommentarer	<b>RR 0,45</b> (0,05 til 3,92)	(1 studie)	⊕⊖⊖⊖ <b>svært lav</b> <sup>11</sup>	Kan ikke beregnes, da vi kun har RR fra studien

<sup>1</sup> En eller flere av studiene har relativ kort oppfølgingsperiode (<5 år) med kreft som utfall

<sup>10</sup> Svært få hendelser, alle RR på venstre side av 1, og en eller flere av studiene har relativ kort oppfølgingsperiode (<5 år) med kreft som utfall

<sup>11</sup> Svært få hendelser, brede konfidensintervall på begge sider av 1, en studie med relativ kort oppfølgingsstid (usikker 6 måneder?) med cancer som utfall

## Resultat fra oppdateringsøket

Vi fant en kohortstudie (56) som tilfredstilte våre inklusjonskriterier. Denne omhandlet tilskudd av folsyre før og etter at folsyreberikning av mel startet i USA. Vi kunne kun nyttegjøre oss data for folsyretilskudd fra perioden før berikning, fordi for perioden etter kjenner vi ikke dosen av folsyretilskudd. Studien viste at det ikke var forskjell i risiko for tykk/endetarmskreft mellom gruppen som fikk folsyretilskudd  $\geq 0,4$  mg daglig og gruppen som ikke fikk slik tilskudd. En meta-analyse av data fra denne studien og den kohortstudien (33) vi hadde inkludert fra det opprinnelige søket endret ikke vår konklusjon om at det ikke var forskjell mellom gruppene RR 0,98 (0,67-1,44).

## Hva sier dokumentasjonen?

- Dokumentasjonen viste ingen forskjell mellom de som fikk folsyretilskudd og de som fikk placebo med hensyn på forekomst av tykk/endetarmskreft. Dette gjaldt for hele gruppen, samt gruppen uten historie av adenom. Dokumentasjonsgrunnlaget for hele gruppen var av middels kvalitet og for gruppen uten historie av adenom var dokumentasjonsgrunnlaget av høy kvalitet.
- Vi kan ikke konkludere for gruppen med historie av adenom, da det her var lav kvalitet (kun 21 hendelser).
- Observasjonsstudiene var av svært lav kvalitet så her kan vi ikke konkludere.

Årsakene til at kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert som den ble kan sees i fotnotene i tabellen over.

---

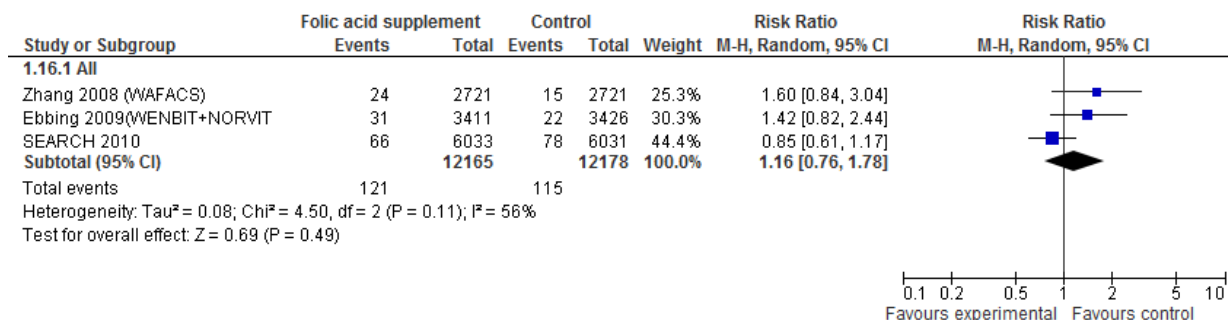
## Forekomst av hematologisk kreft

---

### RCTene

Vi inkluderte fire RCTer med totalt 24 343 personer (de fleste menn: 62 %) (2;3;27;29) som rapporterte forekomst av hematologisk kreft. Studiepopulasjonen i alle de fire RCTene var personer med kardiovaskulær sykdom. I intervensjonsgruppene var andel røykere fra 11 til 38 %, og i kontrollgruppene fra 12 til 41 %.

Figur 10 viser metaanalyse av disse fire RCTene. Denne viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene, men på grunn av få hendelser og sprikende resultater er det ikke grunnlag for å konkludere.



**Figur 10.** Metaanalyse av RCTene med utfall forekomst av hematologiskkreft.

## Observasjonstudiene

Det ble ikke inkludert noen observasjonsstudier med dette utfallet.

## Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av hematologiskkreft

Tabell 11 viser det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av hematologiskkreft.

**Tabell 11.** Oppsummeringstabell av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av hematologisk kreft

### Inkluderer 4 RCTer med utfall forekomst av hematologisk kreft

**Pasientpopulasjon:** Personer med kardiovaskulær sykdom (62 % menn). I intervensjonsgruppene var andel røykere fra 11-38 %, og i kontrollgruppene fra 12-41%.

**Setting:** Studiene ble utført i Storbritannia, Norge og USA

**Intervensjon:** Folsyre i doser  $\geq 0,4$  mg/dag

**Kontroll:** RCT: Placebo

Utfall	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Uten folsyretilskudd	Med folsyretilskudd				
Forekomst av hematologisk kreft RCTer Oppfølging: 77-88 måneder	9 per 1000	11 per 1000 (7 til 17)	RR 1,16 (0,76 til 1,78)	24343 (3 studier)	⊕⊕⊖⊖ lav <sup>4,12</sup>	

<sup>4</sup> Få hendelser.

<sup>12</sup> Mistanke om heterogenitet I<sup>2</sup>=56 %

## Hva sier dokumentasjonen?

Dokumentasjonsgrunnlaget var av lav kvaliteten, dvs vi har begrenset tillit til resultatet.

Årsakene til at kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert som den ble kan sees i fotnotene i tabellen over.

---

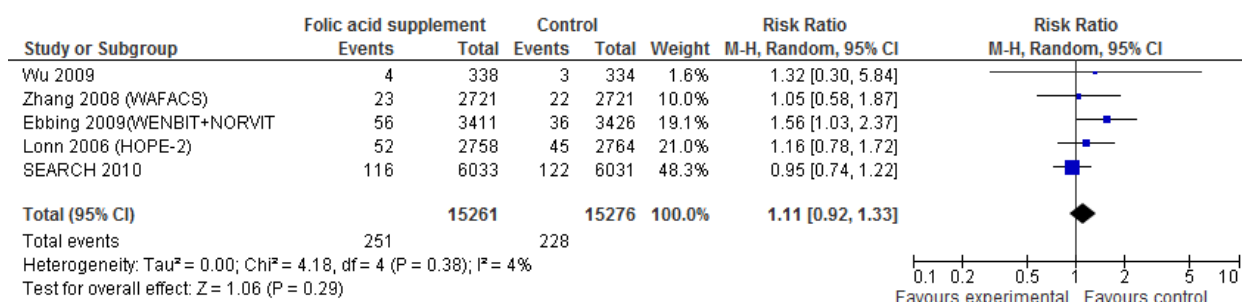
## Forekomst av lungekreft

---

### RCTene

Vi inkluderte seks RCTer med totalt 30 537 personer (de fleste menn: 63 %) (2;3;24;27-29) som rapporterte forekomst av lungekreft. Studiepopulasjonene var i hovedsak (98 %) personer med kardiovaskulær sykdom (fem av 6 RCTer), den siste var med personer med historie av adenom i tykk/endetarm (24). I intervensjonsgruppene var andel røykere fra 7-38 %, og i kontrollgruppene fra 7 til 41%.

Vi har gjort metaanalyse av disse seks RCTene, figur 11. Denne viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene.



**Figur 11.** Metaanalyse av RCTene med utfall forekomst av lungekreft.

### Observasjonsstudiene

Vi inkluderte en kohortstudie (36) med utfallet forekomst av lungekreft. Denne omfattet totalt 521 personer med lungekreft fra en kohort på 77 721 fra VITAL studien. Det var omtrent like mange menn som kvinner, henholdsvis 57% og 48 % menn i gruppen med lungekreft og i gruppen uten lungekreft. Alder var henholdsvis gjennomsnittlig 67 og 62 år og andel røykere var henholdsvis 30 og 8 % i gruppen med lungekreft og i gruppen uten lungekreft.

### Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst lungekreft

Tabell 12 viser det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av lungekreft.

**Tabell 12.** Oppsummeringstabell av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av

**Inkluderer de 6 RCTene og 1 kohortstudie med utfall forekomst av lungekreft**

**Pasientpopulasjon:**

**RCTene:** 98 % av studiepopulasjonen var personer med kardiovaskulær sykdom (1 RCT hvor personene hadde historie av adenom i tykk/endetarm). 63 % menn. I intervensjonsgruppene var andel røykere fra 7-38 %, og i kontrollgruppene fra 7-41%.

**Kohortstudie:** 521 personer med lungekreft fra en kohorte på 77.721 fra VITAL studien. Det var omtrent like mange menn som kvinner i gruppen med lungekreft og i gruppen uten lungekreft. Alder var henholdsvis gjennomsnittlig 67 og 62 år og andel røykere var henholdsvis 30 og 8 % i gruppen med lungekreft og i gruppen uten lungekreft.

**Setting:** Studiene ble utført i Canada, Europa og USA

**Intervensjon:** Folsyre i doser  $\geq 0,4$  mg/dag

**Kontroll:** RCT: Placebo

Utfall	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko				
	Uten folsyretilskudd	Med folsyretilskudd				
<b>Forekomst av lungekreft RCTer</b> Oppfølging: 60-88 måneder	<b>15 per 1000</b>	<b>17 per 1000</b> (14 til 20)	<b>RR 1,11</b> (0,92 til 1,33)	30537 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ <b>høy</b>	
<b>Forekomst av lungekreft Kohortstudie</b> Oppfølging: mean 48 måneder	<b>7 per 1000</b>	<b>7 per 1000</b> (6 til 9)	<b>RR 1,02</b> (0,82 til 1,26)	46013 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ <b>svært lav</b> <sup>5</sup>	
<b>Forekomst av lungekreft Kohortstudie, justert</b> Oppfølging: mean 48 måneder	Se kommentarer	Se kommentarer	<b>RR 0,99</b> (0,79 til 1,24)	46013 (1 study)	⊕⊖⊖⊖ <b>svært lav</b> <sup>5</sup>	Kan ikke beregnes, da vi kun har RR fra studien

<sup>5</sup> En studie med relativ kort oppfølgingsperiode (<5 år) med kreft som utfall

**Hva sier dokumentasjonen?**

- Kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget fra de seks RCTene er høy, og for observasjonsstudiene var dokumentasjonsgrunnlaget av svært lav kvalitet. Vi velger å tolke våre resultater utifra RCTene.
- Resultatene fra RCTene viste at det ikke var noen signifikant forskjell i forekomst av lungekreft mellom de som fikk folsyretilskudd eller de som fikk placebo. Med høy kvalitet på dokumentasjonsgrunnlaget betyr dette at vi har stor tillit til resultatet.

Årsakene til at kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert som den ble kan sees i fotnotene i tabellen over.

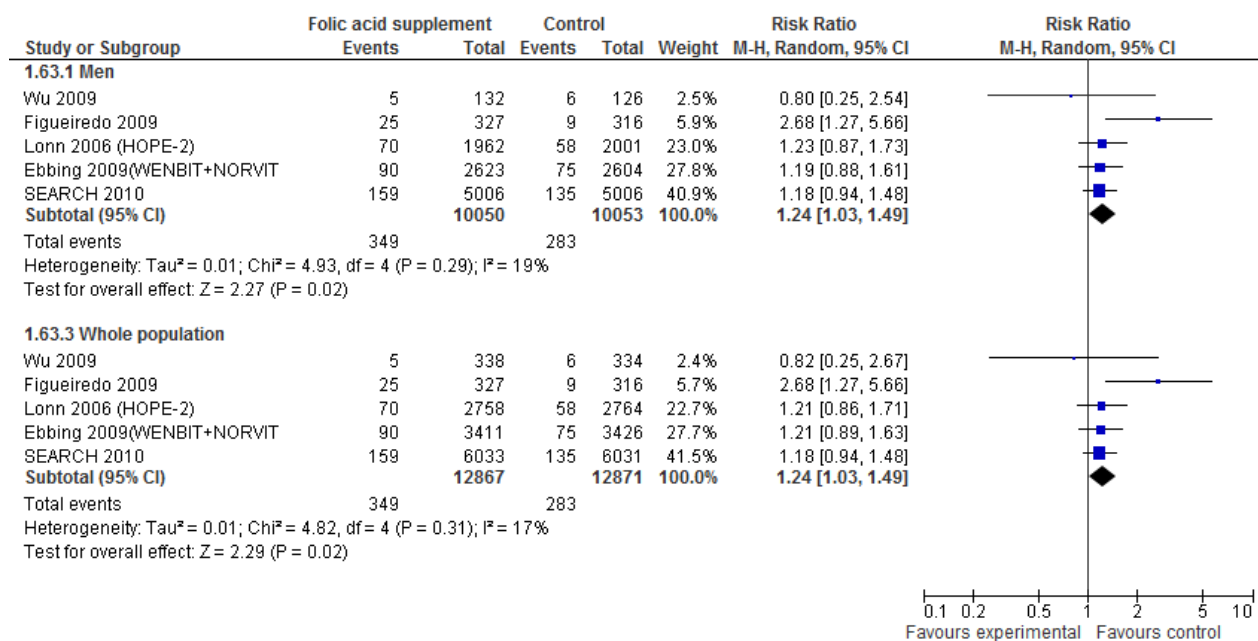
**Forekomst av prostatakreft**

**RCTene**

Vi inkluderte seks RCTer (2;3;19;24;28;29) med totalt 25738 personer (20 517 menn) med gjennomsnittsalder over 60 som rapporterte forekomst av prostatakreft. Studiepopulasjonene var i hovedsak (94 %) personer med

kardiovaskulær sykdom (fire av de 6 RCTene), de to andre var med personer med historie av adenom i tykk/endetarm (19;24). Studiene ble utført i Canada, Europa og USA. I intervensjonsgruppene var andel røykere fra 7-38%, og i kontrollgruppene fra 7-41%.

Vi har gjort metaanalyse av disse seks RCTene, figur 12. Vi analyserte både for hele gruppen (for ikke å bryte randomiseringen, da vi ikke viste om studiene var stratifisert på kjønn), samt for kun den mannlige populasjonen. Begge analysene viste en signifikant større forekomst av prostatakraft i gruppen som fikk folsyretilskudd sammenlignet med placebogruppen (RR på 1,24, 95% KI 1,03-1,49).



**Figur 12.** Metaanalyse av RCTene med utfall forekomst av prostatakraft.

## Observasjonstudiene

Det ble ikke inkludert noen observasjonsstudier med dette utfallet.

## Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av prostatakraft

Tabell 13 viser det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av prostatakraft.

**Tabell 13.** Oppsummeringstabell av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av prostatakraft

### Inkluderer 6 RCTer med utfall prostatakraft

**Pasientpopulasjon:** Menn med gjennomsnittsalder over 60 år, i hovedsak personer med kardiovaskulær sykdom (94 %), resten var personer med historie av adenom i tykk/endetarm. I intervensjonsgruppene var andel røykere fra 7-38 %, og i kontrollgruppene fra 7-41%.

**Setting:** Studiene ble utført i Canada, Europa og USA

**Intervensjon:** Folsyre i doser  $\geq 0,4$  mg/dag

**Kontroll:** Placebo

Utfall	Sammenligning av risiko i de to	Relativ	Antall	Kvaliteten på	Kommentarer
--------	---------------------------------	---------	--------	---------------	-------------

	gruppene (95 % KI)		effekt (95 % KI)	deltagere (studier)	dokumentasjonen (GRADE)
	Antatt risiko <b>Uten folsyretilskudd</b>	Tilsvarende risiko <b>Med folsyretilskudd</b>			
<b>Forekomst av prostatakraft (bruker kun den mannlige populasjonen) RCTer</b> Oppfølging: 60-84 måneder	<b>28 per 1000</b>	<b>35 per 1000</b> (29 til 42)	<b>RR 1.24</b> (1,03 til 1,49)	20103 (6 studier)	⊕⊕⊕⊕ <b>høy</b>
<b>Forekomst av prostatakraft (bruker hele populasjonen) RCTer</b> Oppfølging: 60-84 måneder	<b>22 per 1000</b>	<b>27 per 1000</b> (23 til 33)	<b>RR 1.24</b> (1,03 til 1,49)	20103 (6 studier)	⊕⊕⊕⊕ <b>høy</b>

### Hva sier dokumentasjonen?

Folsyretilskudd i daglige doser på  $\geq 0,4$  mg sammenlignet med placebo for utfallet forekomst av prostatakraft i en populasjon på totalt 25738 (20 517 menn) med gjennomsnittsalder over 60 år i seks RCTer fra Canada, Europa og USA og hvor 94 % av populasjonen hadde kardiovaskulær sykdom eller høy risiko for dette (de øvrige hadde historie av adenom i tykk/endetarm) viste:

- Kvaliteten på tilgjengelig forskning er høy, dvs vi har stor tillit til resultatet.
- Det var en signifikant økt risiko for forekomst av prostatakraft i gruppen som fikk folsyretilskudd sammenlignet med placebogruppen: Relativ risiko på 1,24 (95% KI 1,03-1,49). Dette kan også uttrykkes slik: Det var flere som fikk prostatakraft i folsyregruppen (27 per tusen) enn i placebogruppen (22 per 1000).
- Det var totalt 632 forekomster av prostatakraft hos de 25738 deltagerne.
- Analysen viste lav heterogenitet mellom studiene ( $I^2 = 17\%$ ).
- Funneltplotet for denne analysen viste ingen tegn til publikasjons-skjevhet.

### Resultater fra oppdateringssøket

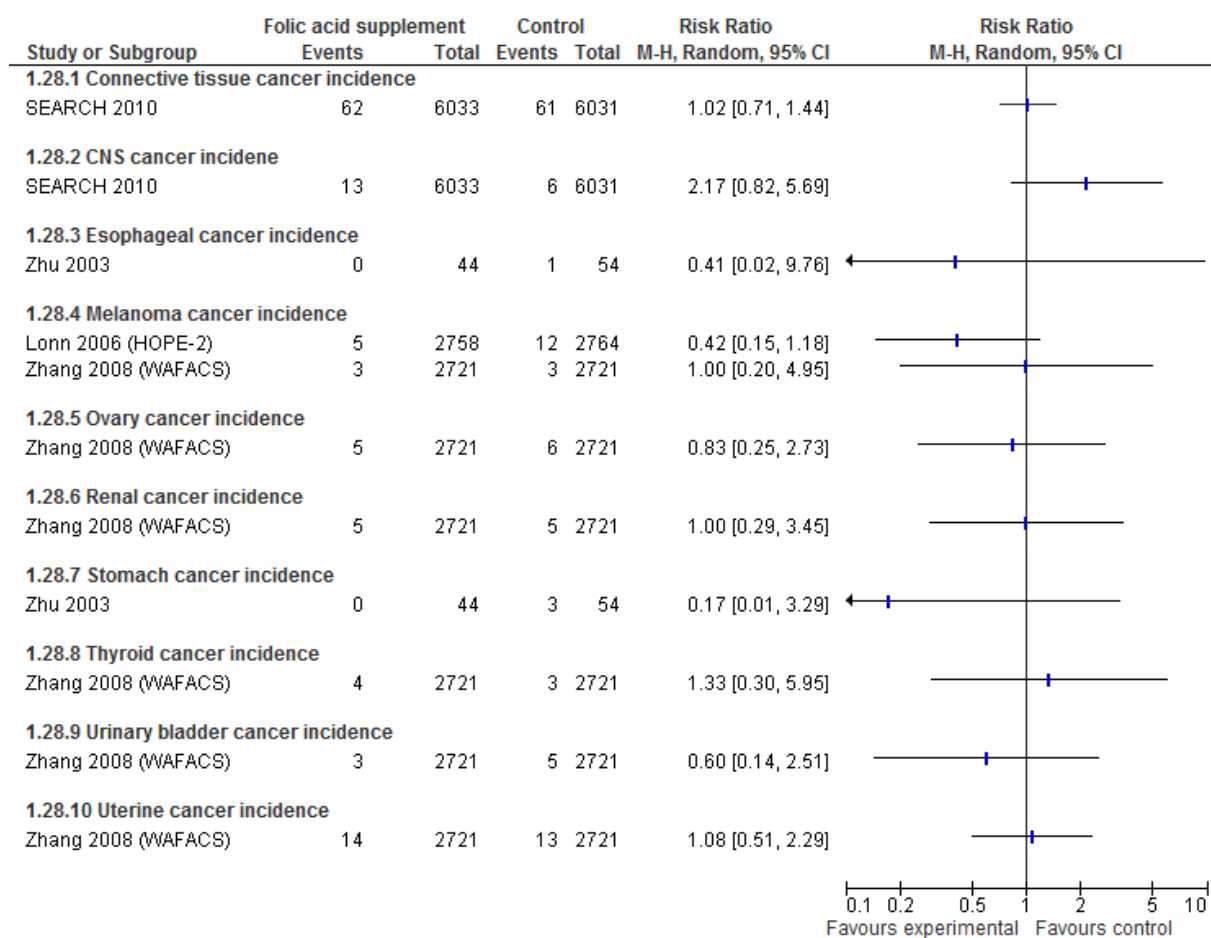
Vi fant tre kohortestudier med resultater for forekomst av kreft for ulike kreftformer (22;57;58) etter inntak av folsyretilskudd, dette var henholdsvis for magekreft (22), blærekreft (57) og hematologiske maligniteter (58). Ingen av studiene viste statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene som fikk folsyretilskudd og de som ikke fikk slik tilskudd.

## Forekomst av andre kreftformer

### RCTene

Andre kreftformer ble rapportert i fire av RCTene. Bindevevskreft (29), kreft i sentralnervesystemet (29), kreft i eggstokkene (27), livmorkreft (27), melanom (27;28), nyrer (27), skjoldbruskkjertel (27), spiserør-og magekreft (30) og kreft i urinblære (27). Studiene er beskrevet tidligere (i tabell 1).

Figur 13 viser analysene av disse. Ingen av disse andre kreftformene viste signifikante forskjeller mellom gruppene som fikk folsyretilskudd og dem som fikk placebo.



**Figur 13.** Analyse av RCTene med forekomst av andre kreftformer.

Vi har ikke vurdert kvaliteten på disse utfallene.

### Observasjonsstudiene

Vi fant ingen observasjonstudier med ”andre kreftformer” i det opprinnelige søket.



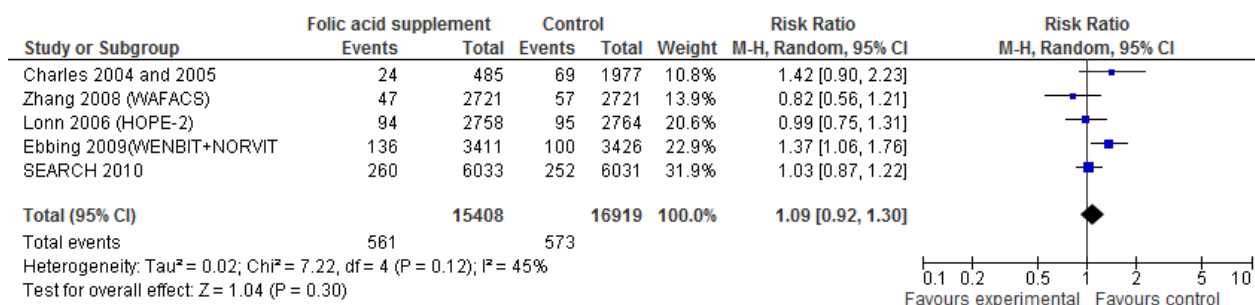
# Kreftdødelighet

Kreftdødelighet var rapportert i seks RCTer og ingen observasjonsstudier.

## Kreftdødelighet

Total kreftdødelighet ble rapportert i alle de seks RCTene som inkluderte totalt 32 327 personer (59 % menn) (2;3;17;27-29). Studiepopulasjonene var i hovedsak (92 %) personer med kardiovaskulær sykdom (fem av de seks RCTene), den siste var en populasjon med gravide kvinner (17). Gjennomsnittsalder var henholdsvis over 63 år i folsyregruppen og over 62 år i kontrollgruppen for alle studiene bortsett fra studien med gravide kvinner hvor gjennomsnittsalderen var 26 år i begge gruppene. I intervensjonsgruppene var andel røykere fra 11-45 %, og i kontrollgruppene fra 12-46 %. Foruten studien til Ebbing 2009 som hadde henholdsvis 38 og 41 % røykere, var det en høy andel røykere i studien med gravide kvinner, henholdsvis 45 og 46 % i intervensjon-og kontrollgruppen. Studiene ble utført i Canada, Europa og USA. Total kreftdødelighet ble rapportert i alle seks RCTene, brystkreftdødelighet i en studie (17), dødelighet pga henholdsvis tykk/endetarmskreft, hematologiskkreft, lungekreft og prostatakreft ble alle rapportert fra de to RCTene beskrevet i kombinasjonsanalysen til Ebbing 2009.

Metaanalysen av de seks RCTene er vist i forestplottet i figur 14. Det var ingen signifikant forskjell mellom folsyregruppen og placebogruppen.



**Figur 14.** Metaanalyse av RCTene med totalkreftdødelighet.

### Rådata versus justerte data

Vi utførte også metaanalysen for totalkreftdødelighet med justerte data, denne ga en RR på 1,12 (95% KI 0,92-1,37) (se vedlegg 9), dvs tilsvarende som for rådataene.

## Sensitivitetsanalyser totalkreftdødelighet

Vi gjorde sensitivitetsanalyser på studienivå (vi hadde ikke individuelle data) og fant signifikant økt risiko for totalkreftdødelighet etter folsyretilskudd sammenlignet med placebo i studiene med mer enn 30 % røykere (RR 1,38; 95% KI 1,10-1,72).

Kvaliteten på dette utfallet var imidlertid lav, slik at vi har begrenset tillit til effektestimatet.

Sensitivitetsanalyser på kjønn, alder, komorbiditet, folsyredose eller oppfølgingstid ga ingen signifikant økning i noen av gruppene.

## Totaldødelighet

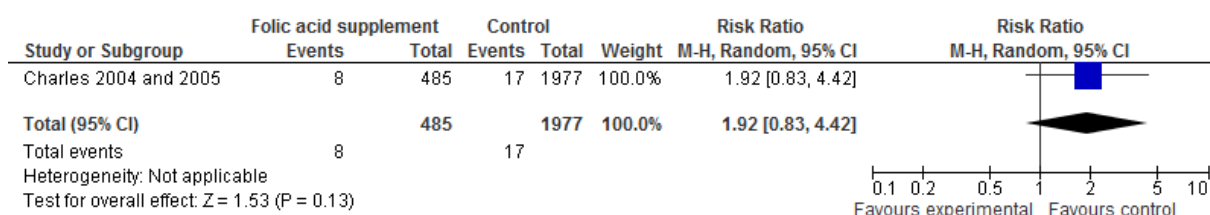
Vi har gjort en metaanalyse for totaldødelighet av alle studiene som inngikk i kreftdødelighet. Totaldødelighet var ikke et forhåndsdefinert utfall. Vi fant at det ikke var noen forskjell i totaldødelighet mellom gruppen som fikk folsyretilskudd og de som fikk placebo, RR 1,06; 95% KI 0,96 til 1,16. Forskjell i totaldødelighet skiller seg altså ikke fra forskjell i kreftdødelighet.

---

## Dødelighet av brystkreft

---

Dødelighet av brystkreft ble rapportert i en RCT med totalt 2462 gravide kvinner. Gjennomsnittsalder var 26 år i begge gruppene, og andel røykere var henholdsvis 45 og 46 % i folsyregruppen og i placebogruppen. Studien ble utført i Skottland, den startet i 1966 og hadde en 36 års oppfølgingsperiode. Analysen av resultatene er vist i forestplottet i figur 15. Det var ingen signifikant forskjell mellom folsyregruppen og placebogruppen.



**Figur 15.** Analyse av RCTen med dødelighet av brystkreft.

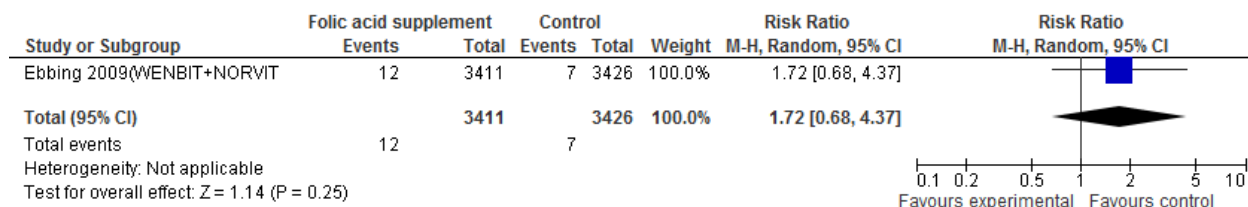
---

## Dødelighet av hematologisk kreft

---

Dødelighet av hematologisk kreft ble rapportert i Ebbings kombinasjonsanalyse (1) av to RCTer (WENBIT (3) og NORVIT (2)). Denne inkluderte totalt 6837 personer (77 % menn) med kardiovaskulær sykdom. Gjennomsnittsalder var henholdsvis 63 og 62 år i folsyregruppen og i kontrollgruppen, og andel røykere var

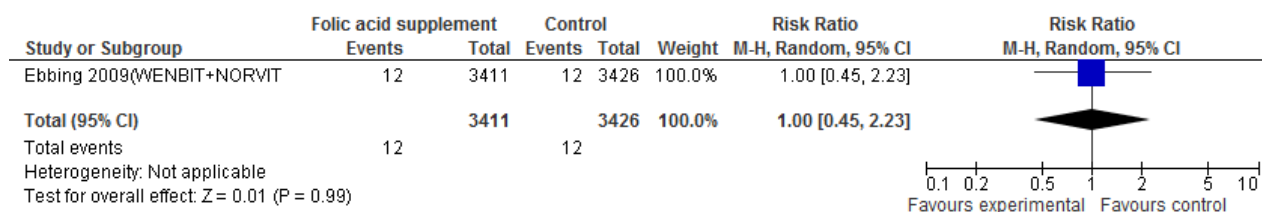
henholdsvis 39 og 41 %. Studiene ble utført i Norge. Analysen av resultatene er vist i forestplottet i figur 16. Det var ingen signifikant forskjell mellom folsyregruppen og placebogruppen.



**Figur 16.** Analyse av RCTen med dødelighet av hematologisk kreft.

## Dødelighet av tykk/endetarmskreft

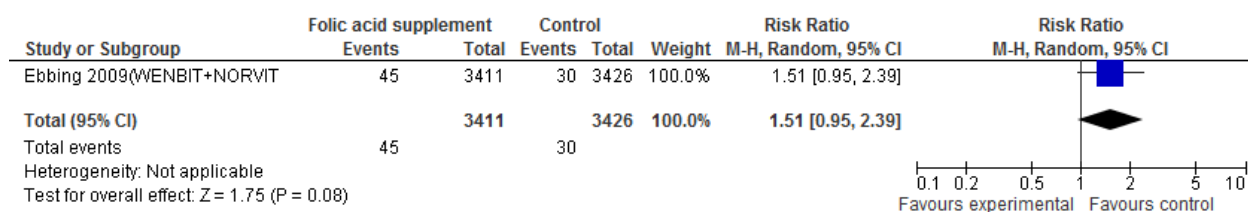
Dødelighet av tykk/endetarmskreft ble rapportert i Ebbings kombinasjonsanalyse som er beskrevet over. Analysen av resultatene er vist i forestplottet i figur 17. Det var ingen signifikant forskjell mellom folsyregruppen og placebogruppen.



**Figur 17.** Analyse av RCTen med dødelighet av tykk/endetarmskreft

## Dødelighet av lungekreft

Dødelighet av lungekreft ble rapportert i Ebbings kombinasjonsanalyse som er beskrevet over. Analysen av resultatene er vist i forestplottet i figur 18. Det var ingen signifikant forskjell mellom folsyregruppen og placebogruppen.



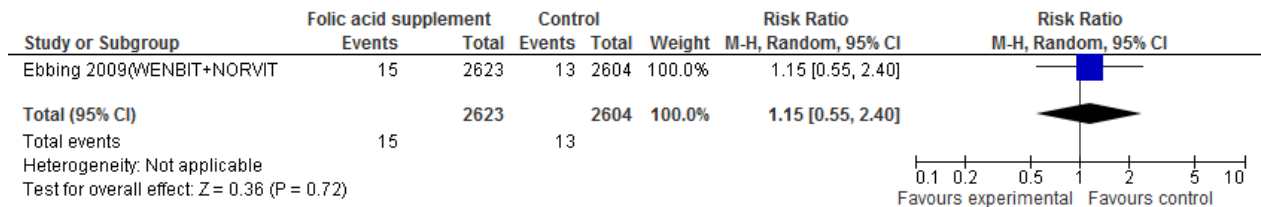
**Figur 16.** Analyse av RCTen med dødelighet av lungekreft.

---

## Dødelighet av prostatakreft

---

Dødelighet av prostatakreft ble rapportert i Ebbings kombinasjonsanalyse som er beskrevet over. Analysen av resultatene er vist i forestplottet i figur 19. Det var ingen signifikant forskjell mellom folsyregruppen og placebogruppen.



**Figur 19.** Analyse av RCTen med dødelighet av prostatakreft

## Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for kreftdødelighet

En oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for kreftdødelighet gis i tabell 15.

**Tabell 15.** Oppsummeringstabell av dokumentasjonsgrunnlaget for kreftdødelighet

Inkluderer de 6 RCTene med utfall kreftdødelighet					
Utfall	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95% KI)		Relative Antall effekt (95% KI)	Kvaliteten på deltagere (studier) (GRADE)	Kommentarer
	Uten folsyretilskudd	Med folsyretilskudd			
<b>Total kreftdødelighet</b> Oppfølging: 60-432 måneder	<b>34 per 1000</b>	<b>37 per 1000</b> (31 til 44)	<b>RR 1,09</b> (0,92 til 1,3)	32327 (6 studier)	⊕⊕⊕⊖ <b>middels</b> <sup>3</sup>
<b>sensitivitetsanalyser dødelighet mindre enn 30% røykere</b> Oppfølging: Gj.snitt 60-88 måneder	<b>46 per 1000</b>	<b>46 per 1000</b> (38 til 54)	<b>RR 0,99</b> (0,83 til 1,17)	20264 (3 studier)	⊕⊕⊕⊕ <b>middels</b> <sup>4</sup>
<b>sensitivitetsanalyser dødelighet med mer 30% røykere</b> Oppfølging: Gj.snitt 77-432 måneder	<b>31 per 1000</b>	<b>43 per 1000</b> (34 til 54)	<b>RR 1,38</b> (1,1 til 1,72)	9299 (3 studier)	⊕⊕⊕⊕ <b>middels</b> <sup>8</sup>
<b>Dødelighet av brystkreft</b> Oppfølging: Gj.snitt 432 måneder	<b>9 per 1000</b>	<b>17 per 1000</b> (7 til 38)	<b>RR 1,92</b> (0,83 til 4,42)	2462 (1 study)	⊕⊕⊖⊖ <b>lav</b> <sup>8,9</sup>
<b>Dødelighet av tykk/endetarmskreft</b> Oppfølging: median 77 måneder	<b>4 per 1000</b>	<b>4 per 1000</b> (2 til 8)	<b>RR 1</b> (0,45 til 2,23)	6837 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ <b>middels</b> <sup>9</sup>
<b>Dødelighet av hematologisk kreft</b> Oppfølging: median 77 måneder	<b>2 per 1000</b>	<b>4 per 1000</b> (1 til 9)	<b>RR 1,72</b> (0,68 til 4,37)	6837 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ <b>middels</b> <sup>9</sup>
<b>Dødelighet av lungekreft</b> Oppfølging: median 77 måneder	<b>9 per 1000</b>	<b>13 per 1000</b> (8 til 21)	<b>RR 1,51</b> (0,95 til 2,39)	6837 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ <b>middels</b> <sup>4</sup>
<b>Dødelighet av prostatakreft</b> Oppfølging: median 77 måneder	<b>5 per 1000</b>	<b>6 per 1000</b> (3 til 12)	<b>RR 1,15</b> (0,55 til 2,4)	5227 (2 studier)	⊕⊕⊕⊕ <b>middels</b> <sup>9</sup>

<sup>3</sup>Mulighet for for heterogenitet

<sup>4</sup>Få hendelser

<sup>8</sup>Inadekvat generering av fordelingssekvens; inadekvat beskrivelse av skjult allokering; uklart om blindet i Charles.

<sup>9</sup>Svært få hendelser, brede konfidensintervall på begge sider av 1

### Hva sier dokumentasjonen?

- Det var ingen signifikante forskjeller mellom folsyregruppen og placebogruppen med hensyn på kreftdødelighet. Kvaliteten på dette utfallet er middels.

- En sensitivitetsanalyse for studiene med mer enn 30 % røykere viste en økt risiko for av kreftdødelighet etter folsyretilskudd sammenlignet med placebo (RR 1.38; 95% CI 1.10-1.72). Kvaliteten på dette utfallet er middels.
- Dødelighet av ulike kreftformer viste ingen signifikante forskjeller for folsyregruppen sammenlignet med placebo. Kvaliteten på tilgjengelig forskning er middels for dødelighet av lungekreft, tykk/endetarmskreft, hematologiskkreft og prostatakraft, og lav for dødelighet av brystkreft.

Årsakene til at kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert som den ble kan sees i fotnotene i tabellen over.

# Kreftforstadier

Forekomst av kreftforstadier var rapportert i 12 RCTer (15;23;24;27;30;38-41;43-45) og i to kohortstudier (33;46). Fire av RCTene (15;23;24;30); og en av kohortstudiene (33) rapporterte også på forekomst av kreft.

Forstadier til livmorhalskreft var utfall i 3 av RCTene, forstadier til lungekreft i en RCT og en kohortstudie, forstadier til mage-og spiserørskreft i 2 RCTer, forstadier til tykk-og endetarmskreft i 6 RCTer og en kohortstudie.

I RCTene inngikk totalt 3369 personer. For mer informasjon om studiene se tabell 4 og 5 foran i resultatavsnittet.

Der det var mulig gjorde vi utregninger både for antall hendelser og for endring i skår. Dette gjaldt for forstadier til lungekreft og for livmorhalskreft. For de øvrige ble det brukt antall hendelser.

Tabell 16 viser en oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for kreftforstadier. Forestplottene kan sees i vedlegg 6.

**Tabell 16.** Oppsummeringstabell av dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av kreftforstadier

Utfall	Sammenligning av risiko i de to gruppene (95% KI)		Relative Antall effekt deltakere (95% KI) (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko Uten folsyretilskudd	Tilsvarende risiko Med folsyretilskudd			
<b>Ethvert adenom i tykk/endetarm RCT</b> Oppfølging: 12-64 måneder	<b>291 per 1000</b>	<b>283 per 1000</b> (242 til 332)	<b>RR 0.97</b> 2889 (0.83 til 1.14) (6 studier)	⊕⊕⊕⊖ <b>middels</b> <sup>1</sup>	
<b>Avanserte lesjoner i tykk/endetarm RCT-Uten kreft</b> Oppfølging: 33-64 måneder	<b>76 per 1000</b>	<b>87 per 1000</b> (68 til 113)	<b>OR 1,17</b> 2632 (0,89 til 1,56) (3 studier)	⊕⊕⊖⊖ <b>lav</b> <sup>2</sup>	
<b>Ethvert adenom i tykk/endetarm Observasjonsstudie</b> Oppfølging: Gj.snitt 6 måneder	<b>339 per 1000</b>	<b>231 per 1000</b> (119 til 454)	<b>RR 0.68</b> 98 (0.35 til 1.34) (1 studie)	⊕⊖⊖⊖ <b>svært lav</b> <sup>16</sup>	
<b>Lung/bronkierl RCT</b> Oppfølging: Gj.snitt 4 måneder	<b>324 per 1000</b>	<b>195 per 1000</b> (88 til 438)	<b>RR 0.6</b> 73 (0.27 til 1.35) (1 studie)	⊕⊕⊖⊖ <b>lav</b> <sup>17</sup>	
<b>Lung/bronkier score - RCT</b> Oppfølging: Gj.snitt 4 måneder		The mean Lung/bronchial score - RCTin the intervention groups was	73 (1 studie)	⊕⊕⊖⊖ <b>lav</b> <sup>17</sup>	SMD 1.94 (1.38 til 2.5)

		<b>1.94 standard deviations higher</b> (1.38 til 2.5 higher)			
<b>Lung/bronkier score - Observasjonsstudie</b> Oppfølging: Gj.snitt 3 måneder		The mean Lung/bronchial score - Observational in the intervention groups was <b>1.67 standard deviations lower</b> (2.52 til 0.82 lower)	30 (1 studie)	⊕⊖⊖⊖ <b>svært lav</b> <sup>17</sup>	SMD -1.67 (-2.52 til -0.82)
<b>Livmorhalslesjoner RCT</b> Oppfølging: 3-6 måneder	<b>246 per 1000</b>	<b>274 per 1000</b> (192 til 387)	<b>RR 1.11</b> (0.78 til 1.57)	293 (2 studier)	⊕⊖⊖⊖ <b>svært lav</b> <sup>18,19</sup>
<b>Livmorhalslesjoner RCTscore</b> Oppfølging: 3-6 måneder		The mean Cervical lesions RCTscore in the intervention groups was <b>0.09 lower</b> (0.11 til 0.06 lower)		282 (2 studier)	⊕⊖⊖⊖ <b>svært lav</b> <sup>2,18</sup>
<b>Spiserørslesjoner</b> Oppfølging: Gj.snitt 12 måneder	<b>143 per 1000</b>	<b>100 per 1000</b> (24 til 407)	<b>RR 0.7</b> (0.17 til 2.85)	58 (1 studie)	⊕⊖⊖⊖ <b>svært lav</b> <sup>20,21</sup>
<b>Magelesjoner</b> Oppfølging: Gj.snitt 12-73 måneder	<b>119 per 1000</b>	<b>106 per 1000</b> (42 til 271)	<b>RR 0.89</b> (0.35 til 2,27)	58 (2 studier)	⊕⊖⊖⊖ <b>svært lav</b> <sup>22,23</sup>

<sup>1</sup> En eller flere av studiene har relativ kort oppfølgingsperiode (<5 år) med kreft som utfall

<sup>2</sup> Få hendelser, og en eller flere av studiene har relativ kort oppfølgingsperiode (<5 år) med kreft som utfall

<sup>16</sup> Få hendelser, og en studie med relativ kort oppfølgingsperiode (usikkert 6 måneder+) med kreft som utfall

<sup>17</sup> Få hendelser, og en studie med relativ kort oppfølgingsperiode (<5 år) med kreft som utfall med kreft som utfall

<sup>18</sup> Ufullstendig oppfølging av utfallsdata

<sup>19</sup> Få hendelser, konfidensintervall på begge sider av 1, og en eller flere av studiene har relativ kort oppfølgingsperiode (<5 år) med kreft som utfall

<sup>20</sup> Alle punkter i Chang hadde uklar beskrivelse (Kinesisk artikkel, engelsk abstrakt).

<sup>21</sup> Svært få hendelser, brede konfidensintervall på begge sider av 1, og en studie med relativ kort oppfølgingsperiode (<5 år) med kreft som utfall med kreft som utfall

<sup>22</sup> Alle punkter i Chang hadde uklar beskrivelse (Kinesisk artikkel, engelsk abstrakt); randomiseringsmetode ikke beskrevet i Zhu

<sup>23</sup> Svært få hendelser, brede konfidensintervall på begge sider av 1, og en eller flere av studiene har relativ kort oppfølgingsperiode (<5 år) med kreft som utfall

## Hva sier dokumentasjonen?

- **Ethvert adenom i tykk/endetarm:** Ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Dokumentasjonsgrunnlaget fra de seks RCTene var av middels kvalitet, dvs vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Resultatet fra observasjonsstudien hadde svært lav kvalitet, så her kan vi ikke konkludere.
- **Avanserte skader i tykk/endetarm, uten kreft:** Ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Dokumentasjonsgrunnlaget fra de tre RCTene var imidlertid av lav kvalitet, dvs vi har begrenset tillit til effektestimater.
- **Forstadie til lungekreft:** Usikkert. Her kan vi ikke konkludere fordi: En RCT hvor bruk av antall hendelser ikke ga noen signifikant forskjell mellom gruppene, mens ved bruk av endring i skår var det signifikant forskjell mellom gruppene. Kvaliteten på utfallet var lav. En observasjonsstudie med svært lav kvalitet kan ikke brukes til å trekke konklusjon for dette utfallet.



- *Forstadier til livmorhalskreft:* Vi kan ikke konkludere da kvaliteten på utfallet var av svært lav kvalitet.
- *Forstadier til spiserørskreft og forstadier til magekreft:* Vi kan ikke konkludere da kvaliteten på utfallet var av svært lav kvalitet.

Årsakene til at kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert som den ble kan sees i fotnotene i tabellen over.

---

# Diskusjon

Dokumentasjonsgrunnlaget for å vurdere om tilskudd av folsyre  $\geq 0,4$  mg kan knyttes til økt risiko for kreftforekomst og/eller kreftdødelighet sammenlignet med kontroll bygger på 12 RCTer og syv observasjonsstudier (seks kohortstudier og en kaskontrollstudie). Dokumentasjonsgrunnlaget for å undersøke forekomst av kreftforstadier kommer fra 12 RCTer (4 av disse hadde også kreftforekomst som utfall) og to kohortstudier (1 av disse hadde også kreftforekomst som utfall).

---

## Diskusjon av hovedfunn

---

### Forekomst av totalkreft

Dokumentasjonsgrunnlaget kom fra 10 RCTer fra Canada, Europa og USA med oppfølgingstid fra 20-88 måneder som totalt inkluderte 38 233 personer. Studiepopulasjonen besto i hovedsak av eldre menn med kardiovaskulær sykdom. Da vi anser oppfølgingstiden å være av betydning for kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget trakk vi kvaliteten ned for studier med mindre enn 5 års oppfølgingstid. Da vi ikke fant andre ting å trekke for endte studiekvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget for studier med oppfølgingstid  $\geq 5$  år på høy kvalitet og på middels der dokumentasjonen kom fra studier med mindre enn 5 års oppfølgingstid. Av de 10 RCTene hadde 7 oppfølgingstid  $\geq 5$  år, dette betyr at vi stoler på resultatet som viste en grensesignifikant økt forekomst av kreft i gruppen som fikk folsyretilskudd sammenlignet med kontrollgruppen. Majoriteten av studiepopulasjonen var eldre menn med kardiovaskulær sykdom, dermed kan ikke resultatene uten videre overføres til den generelle populasjonen. Med en studiepopulasjon av hovedsakelig eldre (gjennomsnittsalder over 57 år i begge gruppene) og syke personer (de fleste hadde hjertesykdom) kan en forvente stort frafall. Frafallet varierte mellom 0,7 % og 32,1 %, men gjennomsnittlig frafall var likt i gruppen som fikk folsyretilskudd og i placebogruppen (3,6 %). Vi hadde i vår metode valgt å bruke ITT som analysemetode, vi har allikevel beregnet worst case scenario (antar at alle som går ut av studien hadde kreft). Dette resulterte i en liten forskyvning i retning av ingen effekt (RR 1,05; 95% CI 0,98 til 1,12). Vi har ikke studert, og derfor kan ikke uttale oss, om kjønn, røyking, dose eller oppfølgingstid eller noen andre urapporterte faktorer er den (eller de) faktoren(e) som bidrar til denne negative effekten av folsyre.

## **Forekomst av ulike kreftformer**

Dokumentasjonsgrunnlaget for forekomst av ulike kreftformer kom fra ni RCTer og syv observasjonsstudier (en kasekontroll og seks kohortstudier). Studiene var utført i Canada, Europa, Kina og USA og inkluderte utfall for brystkreft, bukspyttkjertelkreft, tykk/endetarmskreft, hematologiskkreft, lungekreft, prostatakreft samt enkelte andre kreftformer som var studert i en og to studier. RCTene inkluderte totalt 32.595 personer, vesentlig eldre menn med hjertesykdom. Observasjonsstudiene inkluderte både kvinner og menn fra 30-67 år og hadde en oppfølgingstid på 4,9-14 år. Prostatakreft var den eneste kreftformen som viste forskjell mellom gruppene. Vi vurderte dokumentasjonsgrunnlaget til å ha høy kvalitet, dvs vi stoler på resultatet som viste signifikant høyere forekomst i gruppen som hadde fått folsyretilskudd. Dokumentasjonsgrunnlaget for de andre kreftformene hadde fra lav til høy kvalitet for RCTene og fra lav til svært lav kvalitet for observasjonsstudiene. Hovedårsakene til middels og lav kvalitet i RCTene var oppfølgingstid <5 år, få hendelser og brede konfidensintervall.

## **Kreftdødelighet**

Dokumentasjonsgrunnlaget for totalkreftdødelighet kom fra seks RCTer utført i Canada, Europa og USA med totalt 32 327 personer (59 % menn). Gjennomsnittsalder var henholdsvis over 63 år i folsyregruppen og over 62 år i kontrollgruppen for alle studiene bortsett fra studien med gravide kvinner hvor gjennomsnittsalderen var 26 år i begge gruppene. Oppfølgingstiden var fra 60-432 måneder. Det var ingen statistisk signifikant økning i kreftdødelighet i gruppen som fikk folsyretilskudd sammenlignet med kontrollene. Kvaliteten på denne dokumentasjonen vurderte vi til middels, dvs effektestimater ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Årsakene til hvorfor kvaliteten ble vurdert som den ble var skyldes få hendelser, brede konfidensintervall, dårlig eller manglende beskrivelse av randomiseringsprosedyre, uklarhet vedrørende blinding av studien og mulighet for heterogenitet mellom studiene. Forekomst av kreftdødelighet var ikke undersøkt i observasjonsstudiene. Med en studiepopulasjon av hovedsakelig eldre hjertesykepasienter kan en forvente en relativ høy dødelighet. Vi har derfor gjort en metaanalyse for totaldødelighet av alle studiene som inngikk i kreftdødelighet. Vi fant da at det ikke var noen forskjell i totaldødelighet mellom gruppen som fikk folsyretilskudd og de som fikk placebo. Forskjell i totaldødelighet skiller seg altså ikke fra forskjell i kreftdødelighet.

## **Forekomst av kreftforstadier**

Dokumentasjonsgrunnlaget var data fra 12 RCTer og to kohortstudier. Oppfølgingstiden i RCTene var fra 3-73 måneder og fra 3-6 måneder + (usikkert hvor lenge) i observasjonsstudiene. Vi fant ingen forskjell mellom gruppene.

Kvaliteten på dokumentasjonen fra RCTene var fra lav til middels kvalitet og fra observasjonsstudiene var dokumentasjonsgrunnlaget av svært lav kvalitet. Årsakene til hvorfor kvaliteten ble vurdert som den ble var skyldes i hovedsak få hendelser, oppfølgingstid < 5 år og ufullstendig oppfølging av data.

---

## Sammenligning med andre studier

---

I motsetning til vår analyse, ble det i en nyere metaanalyse av Clarke et al i "The B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration" (11) med individuelle pasientdata ikke funnet noen økt kreftrisiko i noen subgrupper. Clarke et al utførte en metaanalyse av 8 RCTer med hensyn på kreftforekomst og kreftdødelighet hos personer med økt risiko for kardiovaskulære hendelser som hadde fått henholdsvis Bvitamin supplement inneholdende folsyre eller placebo. Vår analyse skiller seg fra Clarkes ved at vår er en systematisk oversikt som inkluderer flere studier og også en bredere populasjon. I vår metaanalyse av total kreftforekomst har vi inkludert ytterligere 3 studier hvor pasientene hadde adenom i tykk/endetarm (15;23;24). Dessuten for to RCTer som var inkludert både i metaanalysen til Clarke et al og i vår metaanalyse, NORVIT og WENBIT, inkluderte vi data fra kombinasjonsanalysen publisert i 2009 (1) med lengre oppfølgingstid, mens Clarke et al kun inkluderte kreftdata fra de originale publikasjonene (2;3) som hadde kortere oppfølgingstid. Det er fordelaktig med en lengre oppfølgingstid da en potensiell økt kreftrisiko etter folsyretilskudd muligens ikke vises ved en kort oppfølgingsperiode.

Vårt funn av ingen fordel, men en mulig negativ effekt av folsyretilskudd på kreftforekomst er i overensstemmelse med rapporterte resultater fra kontrollerte kliniske studier med næringsmiddeltilskudd som inkluderer E-vitamin, beta-karoten (forløper til A-vitamin) eller selen som alle viste ingen eller en negativ effekt av tilskudd på kreftutvikling (59;60). I våre sensitivitetsanalyser av RCT studiene med høyest andel av røykere var det en økt risiko for kreftforekomst og kreftdødelighet i gruppene som fikk folsyretilskudd. Røyking er en velkjent risikofaktor for mange krefttyper. Ytterligere, i motsetning til folsyretilskudd, synes folat fra diett å være beskyttende for kreftutvikling (61). Mange røykere har dårlige diettvaner og folatinntak er vist å være omvendt assosiert med varighet av røyking (62). Nylig fant en stor observasjonsstudie "The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition" (EPIC) en lavere risiko for å utvikle lungekreft hos tidligere og nåværende røykere for personer i den høyeste kvartil av serumfolat sammenliknet med den laveste (OR 0,68; 95% KI 0,51-0,90) (63). Det ble ikke vist noen effekt hos dem som aldri hadde røyket (OR 0,84; 95% CI 0,43-1,65) eller for risiko for kreft i tykk/endetarm (64). Interessant, og på linje med en mulig negativ effekt av folsyretilskudd, antyder en annen rapport fra EPIC-studien en U-formet sammenheng mellom plasmafolat og risiko for kreft i bukspyttkjertel hos både menn og kvinner, med høyest risiko for de laveste og de høyeste serumkvintilnivåer (65).

En stor svensk prospektiv studie fant at det var redusert risiko for kreft i bukspyttkjertelen hos mennesker som hadde en diett rik på folat fra mat, men ikke fra tilskudd (66). Dette er i overensstemmelse med andre observasjonsstudier som indikerer en kildespesifikk effekt av folat med at diettfolat synes beskyttende og folsyretilskudd muligens har økt eller ingen effekt på kreftrisiko (67-70). I en av RCTene som var inkludert i vår oversikt (19) ga folsyretilskudd på 1 mg/dag økt risiko for prostatakreft, mens høyere diettfolat og plasmafolatnivåer blant dem som ikke brukte vitaminer reduserte risikoen for prostatakreft (71).

Det har blitt spekulert i om folat kan være fordelaktig ved primær forebygging av kreft, men potensielt skadelig ved tilstedeværelse av tidlig kreft (4). Tilsvarende, er antifolatmidlet metotreksat et effektivt cytostatika og brukes som standard behandling av flere krefttyper. Vi utførte sensitivitetsanalyser for populasjonen med kreft i tykk/endetarm med en historie av adenom og populasjonen uten slik historie. Vår analyse viste ingen signifikant økt risiko i noen av gruppene. Vi har imidlertid ikke data for å understøtte eller svekke den interessante hypotesen om at tidspunktet for folsyretilskudd kan være av betydning for kreftutvikling. Den relative korte latenstiden fra eksponering (folsyretilskudd) til kreftutvikling rapportert fra de nyere norske RCTene (1) antyder en effekt på sen karsinogenese, da denne korte tiden indikerer at en pre-cancersituasjon kan ha vært tilstede under intervensjonsperioden med folsyretilskudd.

I våre sensitivitetsanalyser av RCTene ble studiene med doseintervallet 0,4-1 mg daglig forbundet med høyere kreftrisiko enn studier med doser over 1 mg daglig, med relativ risiko på henholdsvis 1,21 (1,06-1,38) og 1,03 (0,96-1,11). Vårt systematiske søk hadde ingen dosebegrensing, dette tillot oss derfor å lete på alle doseområder, selv om vårt inklusjonskriterium spesifiserte doser  $\geq$  0,4 mg daglig. Når vi gjorde dette fant vi ingen RCTer, men 11 observasjonsstudier med doser under 0,4 mg daglig som rapporterte kreftforekomst. Dette tillot oss post hoc å evaluere et mulig dose-responsemønster for observasjonsstudiene ved at vi inkluderte doser under 0,4 mg daglig. Seks av disse studiene var allerede inkludert i vår oversikt, da de også inneholdt grupper med daglig inntak  $\geq$  0,4 mg (31;32;34-37), og fem var ekskludert fra vår hovedanalyse fordi daglig folsyredose var under 0,4 mg (67;68;72-74). Det var ikke funnet noen økt risiko i metaanalysene med doser under 0,4 mg daglig, relativ risiko var 1,07; 95% KI 0,92-1,26 for kohortestudiene (31;32;34-36;67;68;72;74) og 1,17 (0,95% KI 0,58-2,33) for kaskontrollstudiene (37;73). Våre analyser indikerte derfor ikke noe dose-responsemønster mellom folsyredosen og kreftforekomst.

Årsaken for økt kreftforekomst i doseintervallet 0,4-1mg daglig har ikke blitt klarlagt i vår studie, og vi kan ikke utelukke at andre karakteristika i disse studiene kan være konfondere. Selv om røykere er randomisert og jevnt fordelt mellom folsyre og placebogruppene, kan en spekulere i at en mulig negativ effekt av folsyre hos røykere ville komme tydeligere frem i studier med høyere andel røykere.

Et høyt alkoholinntak er forbundet med høyere forekomst av flere krefttyper inkludert pre- og post-menopausal brystkreft (61). Fولاتinntak eller blodfolat synes ikke å påvirke risikoen for brystkreft, men adekvat folat kan redusere den økte risikoen forbundet med alkoholinntak (75). En tilsvarende assosiasjon mellom alkoholinntak og folatinntak er rapportert i en prospektiv kohortstudie fra *the Nurses Health Study on oral cancer risk in women* (76). I vår oversikt, var det ikke mulig å evaluere effekten av alkoholinntak på kreftutvikling etter folsyretilskudd, dette skyldes begrenset/manglende informasjon om alkoholinntak i originalartiklene.

Når vi vurderte ulike kreftformer var prostatakreft den krefttypen som i de samlede analysene hadde signifikant økt risiko etter folsyretilskudd sammenlignet med placebo. I overensstemmelse med våre resultater, konkluderer en nylig metaanalyse på serumfolat og prostatakreft (77) at høye folatnivåer var forbundet med økt risiko for prostatakreft. Vi kan spekulere i om det er en spesifikk effekt av folsyren på prostatavev heller enn på kreftutvikling generelt, hvilket kan skyldes forskjeller i vev- og celledensitivitet overfor folsyreeffekter. For å kartlegge en molekylær forståelse for slik ulik vevseffekt er det behov for videre utforskning av slike potensielle vev-og celledensifikke forskjeller av folsyreeffektene på cellebiologien.

Kvinner i fruktbar alder utgjør en stor gruppe som i dag anbefales å ta folsyretilskudd. Anbefalingen er å ta folsyretilskudd siste måned før befruktning og i de første tre månedene av svangerskapet for å forebygge nevralkrøsedefekter hos fosteret. Kun en av studiene i vår oversikt var utført med en populasjon med gravide kvinner. Dette var den 36 års-oppfølgingen etter en RCT med skotske kvinner som tok folsyretilskudd under graviditeten (17). Denne studien viste en signifikant økt risiko for totalkreftmortalitet (RR= 1,70; 95% KI 1,06-2,72) hos gravide kvinner med folsyretilskudd i gruppen som tok den høyeste dosen av folsyre, 5 mg daglig, men ikke i gruppen som tok 0,2 mg daglig (RR=1,20, 95% KI 0,71-2,02). I vår meta-analyse av totalkreftmortalitet hvor Charles et al ble analysert sammen med fem andre studier fant vi imidlertid ingen signifikant økning i totalkreftmortalitet (1,09; 95% KI 0,92-1,30). Daglig dose på 5 mg folsyre er en meget høyere tilskuddsdose enn hva som i dag anbefales til kvinner i fertil alder (0,4 g/dag). Det er også verdt å merke seg at andel kvinner som røykte var høy i denne studien (>40%), hvilket reflekterer røykevanene i 1960-årene da denne studien ble utført. En annen studie som undersøkte krefteffekter etter folsyretilskudd under svangerskapet viste en redusert risiko for barneleukemi (ALL) hos barna (78). Vi inkluderte imidlertid ikke denne studien i vår oversikt da dosen av folsyretilskudd til de gravide ikke var oppgitt i studien.

I alminnelighet er anbefalingene om å ta folsyretilskudd i hensikt å redusere risikoen for nevralkrøse skade dårlig oppfulgt av kvinner i fertil alder, kun få kvinner starter med inntak av folsyretilskudd før graviditeten (79;80). Flere land, slike som Canada og USA, har startet med folatberikning (fortification) av maten (kornvarer) i den hensikt

å øke inntak av folsyre før befruktning med det mål å redusere forekomst av nevralkarier. Denne mattilsetningsstrategien har vist å effektivt redusere forekomsten av åpne nevralkarier i Canada (81). Andre land, slike som Norge (82) og Storbritannia har ikke valgt denne strategien med generell folatberikning av maten. Dette skyldes i hovedsak de ukjente effektene ved økt folsyreinntak på den generelle befolkningen utenom målgruppen av fertile kvinner. Slike effekter kan være maskering av vitamin B12-mangel i den eldre befolkningen og en mulig risiko for kreftutvikling. Longitudinale studier på kreftutvikling i land som har introdusert folatberikning av matvarer kan indikere om folatberikning medfører tilsvarende økt risiko for kreft som det synes å være tilfelle for folsyretilskudd. Per i dag er det ingen studier som indikerer at den nåværende anbefalingen om folsyretilskudd (med den nåværende anbefalte moderate dose) til fertile kvinner har noen negative effekter på kvinnens eller barnets fremtidige helse.

---

### **Styrker og svakheter i denne systematiske oversikten**

---

Vår oversikt har flere styrker. Vårt brede systematiske litteratursøk gjør det sannsynlig at vi har funnet alle relevante studier som har rapportert kreft som et av sine viktige utfall (les: indeksert kreft som emneord, eller kreft-ordet i tittel og/eller sammendrag). Det fins imidlertid mange flere studier på folsyre enn de som har rapportert kreft som viktige utfall. Hvis man i en studie samler inn informasjon om mange forskjellige utfall, er det rimelig å anta at man kun rapporterer såkalte ”primærutfall” og eventuelt spesielt interessante funn som viktig utfall, det kan allikevel være at kreftutfall er rapportert i selve studien. Denne typen studier kan man ha mistet ved dette søket. Det kan også være at en større andel av studiene som finner forskjeller for kreftutfall rapporterer dette, sammenlignet med studier der man ikke finner noen forskjell. Dette kan føre til publikasjonsskjevhet. Begge disse mulige årsakene kan være medvirkende til at funnelplottet i figur 4 ser noe skjevt ut. Det er imidlertid liten grunn til å anta at dette ville påvirket resultatene nevneverdig. Selv om plottet i figur 4 muligens er noe skjevt, er det i tilfelle relativt små studier som ”mangler”, og det påvirker vanligvis ikke et samleestimat i stor grad. Det er allikevel verdt å merke seg at ”mangelen” er på høyre side, altså studier som eventuelt støtter en hypotese om økt risiko for kreft med folsyre.

I tillegg er de fleste inkluderte RCTene av høy metodisk kvalitet, med en lav risiko for bias. Dette betyr generelt at vi kan være trygge på at de ulike studiegruppene ble adekvat randomisert..

En hovedbegrensning i vår oversikt er den begrensede oppfølgingstiden for de fleste RCTene, dette fordi tidsrammen for å utvikle kreft kan overskride oppfølgingstiden i mange av RCTene. Vi kan ha vært for konservative når vi i denne oversikten estimerte langtidskreftrisiko forbundet med folsyretilskudd, fordi vanligvis har RCTer en kort oppfølgingstid. Dette er også støttet av vår sensitivitetsanalyse hvor subgruppene av studier med lengre oppfølgingstid viste økt kreftrisiko med

folsyretilskudd sammenlignet med placebo, mens de med kortere oppfølgingstid ikke viste dette. Vi har imidlertid også inkludert observasjonsstudier for å utvide dokumentasjonsgrunlaget og mulig oppfølgingstiden. Dette ga ingen ytterligere risikoforskjeller mellom gruppene.

En annen begrensning i vår studie er mangel på informasjon om diettmønstre i de undersøkte populasjonene. Dette fordi det kan være at effekten av tilskudd kan variere i henhold til folatstatusen. Dette er imidlertid ikke antatt å variere innen en enkel studie (RCT), men kan variere mellom studier og land. Enkelte land som USA har innført folsyreberikning av mel og kornprodukter, slik at hele befolkningen gis tilskudd av folsyre gjennom kosten. I en studie fra 2011 (83) så på inntak av folsyre før og etter berikning av matvarer. De fant ingen signifikant forskjell mellom tidsperiodene med hensyn til risiko for tykk-og endetarmskreft.

En annen viktig begrensning i vår oversikt er de begrensende populasjonene som RCTene ble utført på, dermed kan ikke resultatene uten videre overføres til den generelle populasjonen. De fleste deltagerne som var inkludert i studiene ble behandlet i sekundær forebygging av kardiovaskulær sykdom og adenomer. Disse kan ha økt risiko for kreft, røyking er for eksempel en felles risikofaktor for kreft og kardiovaskulær sykdom. Den ene studien med gravide kvinner hadde en høyere andel av røykere enn hva som er vanlig i dag (17).

I henhold til prosjektplanen skulle det gjøres en nytte/risiko vurdering dersom det viste seg å være en økt kreftrisiko. Dette ble imidlertid ikke gjort da det ikke er mulig fra våre resultater å generalisere til de ulike gruppene som tar folsyre. Dette fordi vårt dokumentasjonsgrunnlag hovedsakelig var fra en begrenset populasjon, dvs hovedsakelig eldre menn med eksisterende hjertesykdom.

Bestiller ønsket en nytte/risiko vurdering for følgende populasjoner:

- 1) Kvinner som planlegger graviditet
- 2) Pasienter med revmatologiske sykdommer/inflammatorisk tarmsykdom som bruker metotreksat (antifolat)
- 3) Pasienter som bruker antiepileptika
- 4) Pasienter med malabsorpsjon
- 5) Premature/dysmature

Vi hadde ingen populasjonsbegrensning i vårt søk (populasjonen var alle som får folsyretilskudd), allikevel fant vi ingen studier som omfattet de overfor nevnte populasjonene.

Våre resultater må tolkes ut i fra den populasjonen som faktisk ble inkludert.

Dette betyr at når det gjelder krefforekomst så er populasjonen i RCTene i hovedsak eldre menn med hjertesykdom.

Vår oversikt har ikke undersøkt folat fra diett, og vi kan ikke konkludere på mulige kildespesifikke effekter. En pågående Cochrane review vil omtale dette.



---

# Konklusjon

- Metaanalyser av ti RCTer viste en grensesignifikant økt forekomst av kreft i folsyregruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Dokumentasjonsgrunnlaget for totalkreft er av høy kvalitet for studier med oppfølgingstid  $\geq 5$  år, og av middels kvalitet for studier med oppfølgings-tid  $< 5$  år. Totalforekomst av kreft var ikke undersøkt i observasjonsstudiene.
- Ved analyse av de ulike kreftformene var prostatakreft den eneste kreftfor-men hvor det var funnet en økt kreftrisiko ved folsyretilskudd. Dokumenta-sjonsgrunnlaget for prostatakreft var av høy kvalitet. Det ble ikke funnet noen økt forekomst av kreft i de syv observasjonsstudiene.
- Resultatene kom fra en populasjon som i hovedsak besto av eldre menn med hjertesykdom.
- Det er ikke grunnlag for å konkludere om kreftrisiko av folsyretilskudd for kvinner i fruktbar alder som anbefales å ta folsyretilskudd siste måned før planlagt graviditet og i første trimester for å forebygge nevrالرørsdefekt.

Da vi kun har undersøkt effekten av folsyretilskudd og med en daglig dose på  $\geq 0,4$  mg, skal våre funn ikke overføres til potensielle effekter av folat fra dietten, for eksempel grønnsaker.

---

## Behov for videre forskning

---

Det er behov for å avklare mulige faktorer som kan påvirke effekten av folsyretilskudd, som alder, røyking, dose og organspesifisitet, samt studier med lang nok oppfølgingstid til å avsløre kreftdannelse.

Studier i dette feltet som inkluderer gravide kvinner bør være epidemiologiske studier, RCTer er ikke egnet på grunn av folsyrens effekt som forebyggelse av nevrالرørsdefekt.

---

## Kliniske implikasjoner

---

Vi fant at grensesignifikant økt forekomst av kreft i folsyregruppen sammenlignet med kontrollgruppen, samt en signifikant økt forekomst av prostatakreft i gruppen som fikk folsyre sammenlignet med kontrollgruppen. Dette var funnet i en populasjon som hovedsakelig besto av eldre menn med hjertesykdom.

Folsyretilskudd har vært mye prøvet ut til pasienter med kardiovaskulær sykdom, fordi folsyre nedsetter nivået av homocystein. Økt plasmahomocystein har vært forbundet med økt risiko for kardiovaskulære hendelser (10). Nyere data fra metaanalyser har imidlertid ikke vist noen fordel av folsyretilskudd med hensyn på risiko for kardiovaskulære hendelser (11-13). Våre funn viser at folsyretilskudd til denne gruppen ikke er gunstig.

Kvinner i fertil alder er en stor gruppe som bruker folsyretilskudd. Statens ernæringsråd har for å forebygge nevralkrøstdefekter siden 1998 anbefalt tilskudd av folsyre 0,4 mg daglig til kvinner i siste måned før planlagt graviditet og første trimester (8). Høyere dose (4 mg daglig) anbefales til kvinner som har økt risiko for å føde barn med nevralkrøstdefekt.

Vår oversikt gir ikke grunnlag for å konkludere om kreftrisiko av folsyretilskudd for kvinner i fruktbar alder som anbefales å ta folsyretilskudd siste måned før planlagt graviditet og i første trimester for å forebygge nevralkrøstdefekt. Dette betyr at denne oversikten ikke gir grunnlag for å endre nåværende anbefalinger og praksis når det gjelder folsyretilskudd til denne pasientgruppen.

---

# Referanser

## Reference List

1. Ebbing M, Bonna KH, Nygard O, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2009;302(19):2119-26.
2. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354(15):1578-88.
3. Ebbing M, Bleie O, Ueland PM, Nordrehaug JE, Nilsen DW, Vollset SE, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(7):795-804.
4. Kim YI. Folate and colorectal cancer: An evidence-based critical review. *Molecular Nutrition & Food Research* 2007;51(3):267-92.
5. Avdeling for legemiddelepidemiologi Divisjon for epidemiologi Nasjonalt folkehelseinstitutt. Drug consumption in Norway 2005-2009. <http://www.legemiddelforbruk.no/>. [Oppdatert 2010; Lest 17 Mar 2011]  
Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelforbruk.no/>
6. SBU. Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter . *SBU* 2007;(138):1-168.
7. Legemiddelverket. Legemiddelverket. [Oppdatert 2011; ]  
Tilgjengelig fra: [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)
8. Statens ernæringsråd. Anbefalinger og virkemidler for økt folatinntak blant kvinner i fertil alder. Oslo: Statens Ernæringsråd; 1998. (Rapport Nr. 1).
9. De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD007950.
10. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277(22):1775-81.
11. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170(18):1622-31.
12. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled

- trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006;296(22):2720-6.
13. Lee M, Hong KS, Chang SC, Saver JL. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic Acid in stroke prevention: a meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2010;41(6):1205-12.
  14. Courtney EDJ, Melville DM, Leicester RJ. Review article: Chemoprevention of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(1):1-24.
  15. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007;297(21):2351-9.
  16. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten 2009. <http://www.kunnskapssenteret.no>. [Oppdatert 22 Sep 2009; Lest 9 Apr 2011]
- Tilgjengelig fra: <http://www.kunnskapssenteret.no/Verkt%C3%B8y/2139.cms>
17. Charles D, Ness AR, Campbell D, Smith GD, Hall MH. Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer. *BMJ* 2004;329:1375-6.
  18. Charles DH, Ness AR, Campbell D, Smith GD, Whitley E, Hall MH. Folic acid supplements in pregnancy and birth outcome: re-analysis of a large randomised controlled trial and update of Cochrane review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005;19(2):112-24.
  19. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, Sandler RS, Summers RW, Bresalier RS, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(6):432-5.
  20. Hotaling JM, Wright JL, Pocobelli G, Bhatti P, Porter MP, White E. Long-term use of supplemental vitamins and minerals does not reduce the risk of urothelial cell carcinoma of the bladder in the VITamins And Lifestyle study. *J Urol* 2011;185(4):1210-5.
  21. Walter RB, Brasky TM, Milano F, White E. Vitamin, mineral, and specialty supplements and risk of hematologic malignancies in the prospective VITamins and lifestyle (VITAL) study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2011;20(10):2298-308.
  22. Epplein M, Shu X-O, Xiang Y-B, Chow W-H, Yang G, Li H-L, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of distal gastric cancer in the Shanghai Women's and Men's Health studies. *Am J Epidemiol* 2010;172(4):397-406.
  23. Logan RFA, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR. Aspirin and Folic Acid for the Prevention of Recurrent Colorectal Adenomas. *Gastroenterology* 2008;134(1):29-38.
  24. Wu K, Platz EA, Willett WC, Fuchs CS, Selhub J, Rosner BA, et al. A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma. *The American journal of clinical nutrition* 2009;90(6):1623-31.
  25. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD, et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298(10):1163-70.
  26. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent

- recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(5):565-75.
27. Zhang SM, Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Buring JE, Manson JE. Effect of combined folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 on cancer risk in women: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2008;300(17):2012-21.
  28. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006;354(15):1567-77.
  29. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA* 2010;303(24):2486-94.
  30. Zhu S, Mason J, Shi Y, Hu Y, Li R, Wahg M, et al. The effect of folic acid on the development of stomach and other gastrointestinal cancers. *Chin Med J (Engl)* 2003;116(1):15-9.
  31. Stolzenberg-Solomon RZ, Chang S-C, Leitzmann MF, Johnson KA, Johnson C, Buys SS, et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr* 2006;83(4):895-904.
  32. Maruti SS, Ulrich CM, White E. Folate and one-carbon metabolism nutrients from supplements and diet in relation to breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2009;89(2):624-33.
  33. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, Knesebeck A, Brzezinski A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112(1):29-32.
  34. Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci EL, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, et al. A prospective study of folate intake and the risk of pancreatic cancer in men and women. *Am J Epidemiol* 2004;160(3):248-58.
  35. Oaks BM, Dodd KW, Meinhold CL, Jiao L, Church TR, Stolzenberg-Solomon RZ. Folate intake, post-folic acid grain fortification, and pancreatic cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *The American journal of clinical nutrition* 2010;91(2):449-55.
  36. Slatore CG, Littman AJ, Au DH, Satia JA, White E. Long-term use of supplemental multivitamins, vitamin C, vitamin E, and folate does not reduce the risk of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(5):524-30.
  37. Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE, Laughlin R, Brasure JR, Swanson MK, et al. Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(6):340-8.
  38. Butterworth CE, Hatch KD, Gore H, Mueller H, Krumdieck CL. Improvement in cervical dysplasia associated with folic acid therapy in users of oral contraceptives. *The American journal of clinical nutrition* 1982;35(1):73-82.
  39. Butterworth CE, Hatch KD, Soong SJ, Cole P, Tamura T, Sauberlich HE, et al. Oral folic acid supplementation for cervical dysplasia: a clinical intervention trial. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(3):803-9.

40. Childers JM, Chu J, Voigt LF, Feigl P, Tamimi HK, Franklin EW, et al. Chemoprevention of cervical cancer with folic acid: a phase III Southwest Oncology Group Intergroup study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 1995;4(2):155-9.
41. Heimburger DC, Alexander CB, Birch R, Butterworth CE, Bailey WC, Krumdieck CL. Improvement in bronchial squamous metaplasia in smokers treated with folate and vitamin B12. Report of a preliminary randomized, double-blind intervention trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1988;259(10):1525-30.
42. Chang Z-W, Wang L-D, Ren J-L, Song X, Guo T, Feng C-W, et al. Effect of folate supplementation on esophageal and gastric cardia precancerous lesions. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment* 2008;15(9):641-3+647.
43. Paspatis GA, Karamanolis DG. Folate supplementation and adenomatous colonic polyps. *Dis Colon Rectum* 1994;37(12):1340-1.
44. Kim YI, Baik HW, Fawaz K, Knox T, Lee YM, Norton R, et al. Effects of folate supplementation on two provisional molecular markers of colon cancer: a prospective, randomized trial. *The American journal of gastroenterology* 2001;96(1):184-95.
45. Jaszewski R, Misra S, Tobi M, Ullah N, Naumoff JA, Kucuk O, et al. Folic acid supplementation inhibits recurrence of colorectal adenomas: a randomized chemoprevention trial. *World journal of gastroenterology : WJG* 2008;14(28):4492-8.
46. Guo X-P, Shao G-G, Wang T-C. Role of folic acid and vitamin B<sub>12</sub> in the treatment of precancerous lesions of bronchial atypical hyperplasia. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 1997;24(2):122-4.
47. Piyathilake CJ. Folic Acid Clinical Trial for the Prevention of Cervical Cancer. *ClinicalTrials gov* 2010;
48. Giovannucci EL. Folic Acid in Preventing Colorectal Polyps in Patients With Previous Colorectal Polyps. *ClinicalTrials gov* 2009;
49. Mason J. High-Dose Folic Acid in Preventing Colorectal Cancer in Patients Who Have Had Polyps Surgically Removed. *ClinicalTrials gov* 2010;
50. Ebbing M. NORVIT and WENBIT - Long-term Follow-up (NORVIT-WENBIT) . *ClinicalTrials gov* 2010;
51. Dhonukshe-Rutten RAM. Vitamin B12 and Folic Acid Supplementation for Preventing Fractures in Elderly People . *WHO ICTRP* 2011;
52. The Effects of Vitamin B-6 Status on Homocysteine, Oxidative Stress, One-carbon Metabolism and Methylation: Cross-section, Case-control, Intervention and Follow-up Studies in Colorectal Cancer. 2011;
53. Follow-up Study of Late Effects of Periconceptional Folic Acid in Mothers and Offspring in the Community Intervention Program Population: The Chinese Children and Families Study. 2011;
54. High Dose Folic Acid Supplementation Throughout Pregnancy for Preeclampsia Prevention. 2011;

55. Oaks B, Dodd KW, Meinhold CL, Jiao L, Church TR, Stolzenberg-Solomon RZ. Folate intake post-folic acid grain fortification and pancreatic cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *FASEB J* 2010;Conference(var.pagings)
56. Gibson TM, Weinstein SJ, Pfeiffer RM, Hollenbeck AR, Subar AF, Schatzkin A, et al. Pre- and postfortification intake of folate and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Clin Nutr* 2011;94(4):1053-62.
57. Hotaling JM, Wright JL, Pocobelli G, Bhatti P, Porter MP, White E. Long-term use of supplemental vitamins and minerals does not reduce the risk of urothelial cell carcinoma of the bladder in the VITamins And Lifestyle study. *J Urol* 2011;185(4):1210-5.
58. Walter RB, Brasky TM, Milano F, White E. Vitamin, mineral, and specialty supplements and risk of hematologic malignancies in the prospective VITamins and lifestyle (VITAL) study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2011;20(10):2298-308.
59. Klein EA, et al. Vitamin E and the Risk of Prostata Cancer. The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306(14):1549-56.
60. The Alpha-Tocopherol BCCPSG. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330(15):1029-35.
61. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Washington DC: American Institute for Cancer Research [Oppdatert 2007; ]  
Tilgjengelig fra:  
<http://www.dietandcancerreport.org/?p=er&JServSessionIdr004=jvchfng982.app244a>
62. Glynn SA, Albanes D, Pietinen P, Brown CC, Rautalahti M, Tangrea JA, et al. Colorectal cancer and folate status: a nested case-control study among male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5(7):487-94.
63. Johansson M, Relton C, Ueland PM, Vollset SE, Middtun O, Nygard O, et al. Serum B vitamin levels and risk of lung cancer. *JAMA* 2010;303(23):2377-85.
64. Eussen SJ, Vollset SE, Igland J, Meyer K, Fredriksen A, Ueland PM, et al. Plasma folate, related genetic variants, and colorectal cancer risk in EPIC. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(5):1328-40.
65. Chuang SC, Stolzenberg-Solomon R, Ueland PM, Vollset SE, Middtun O, Olsen A, et al. A U-shaped relationship between plasma folate and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Cancer* 2011;
66. Larsson SC, Hakansson N, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake and pancreatic cancer incidence: a prospective study of Swedish women and men. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(6):407-13.
67. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Dragsted LO, Overvad K, Tjønneland A. Source-specific effects of micronutrients in lung cancer prevention. *Lung Cancer* 2010;67(3):275-81.

68. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Dragsted LO, Overvad K, Tjønneland A. Micronutrient intake and risk of colon and rectal cancer in a Danish cohort. *Cancer Epidemiology* 2010;34(1):40-6.
69. Kim J, Kim DH, Lee BH, Kang SH, Lee HJ, Lim SY, et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer in a Korean population. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(9):1057-64.
70. Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Mandel JS, Mott LA, Greenberg ER. Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(1):57-62.
71. Figueiredo JC, Levine AJ, Grau MV, Barry EL, Ueland PM, Ahnen DJ, et al. Colorectal adenomas in a randomized folate trial: the role of baseline dietary and circulating folate levels. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2008;17(10):2625-31.
72. Tjønneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Nissen SB, Overvad K, et al. Folate intake, alcohol and risk of breast cancer among postmenopausal women in Denmark. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(2):280-6.
73. Shannon J, Phoutrides E, Palma A, Farris P, Peters L, Forester A, et al. Folate intake and prostate cancer risk: a case-control study. *Nutr Cancer* 2009;61(5):617-28.
74. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Dragsted LO, Overvad K, Tjønneland A. Micronutrient Intake and Risk of Urothelial Carcinoma in a Prospective Danish Cohort. *Eur Urol* 2009;56(5):764-70.
75. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(1):64-76.
76. Shanmugham JR, Zavras AI, Rosner BA, Giovannucci EL. Alcohol-folate interactions in the risk of oral cancer in women: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(10):2516-24.
77. Collin SM, Metcalfe C, Refsum H, Lewis SJ, Zuccolo L, Smith GD, et al. Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(6):1632-42.
78. Thompson JR, Fitz GP, Willoughby MLN, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: A case-control study. *Lancet* 2001;358(9297):1935-40.
79. Brække K, Staff AC. Periconceptional use of folic acid supplements in Oslo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(7):620-7.
80. Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, Magnus P, Meltzer HM, Haugen M, et al. Patterns and predictors of folic acid supplement use among pregnant women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84(5):1134-41.
81. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DE. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet* 2002;360(9350):2047-8.



82. Smeland S, Holven K, Løken EB, Staff AC, Vollset SE. Helsemessige gevinster av økt folatinntak. Hvordan nå ut til ønsket målgruppe? Norwegian Directorate of Health. Oslo: Nasjonalt råd for ernæring [Oppdatert 19 Jun 2007; Lest 29 May 11 A.D.]  
Tilgjengelig fra: <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/helsemessige-gevinster-av-okt-folatinntakhvordan-na-ut-til-onsket-malgruppe/Sider/default.aspx>
83. Gibson TM, Weinstein SJ, Pfeiffer RM, Hollenbeck AR, Subar AF, Schatzkin A, et al. Pre- and postfortification intake of folate and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Clin Nutr* 2011;94(4):1053-62.

---

# Vedlegg

---

## Vedlegg 1 Begrepsforklaringer

---

Begrep	Forkortelse	Forklaring
Blinding		I et kontrollert forsøk: prosessen som hindrer at de som er involvert i forsøket, vet hvilken gruppe én deltaker tilhører. Risikoen for skjevhet blir redusert når så få personer som mulig vet hvem som mottar eksperimentelt tiltak (tiltak) og hvem som er i kontrollgruppen. Deltakere, helsepersonell, forsker (utfallsmåler) og den som gjør analysene, er alle kandidater for blinding.
Effektestimat		En statistisk beregnet (oppsummert fra de inkluderte studiene) verdi som representerer vårt beste estimat
Faktorielt design		I faktorielt design undersøkes to eller flere variable samtidig
Forest plot		En grafisk presentasjon av individuelle resultater fra hver studie som er inkludert i en statistisk analyse, sammen med resultatet av analysen. Plottet lar leseren bedømme heterogeniteten i resultatene fra studiene. Resultatene fra hver individuell studie blir vist som kvadrater rundt hver studies punkt-estimat. En horisontal linje går gjennom hvert kvadrat og viser studiens konfidensintervall. I en meta-analyse vises det overordnede estimatet med konfidensintervall nederst i grafen som en diamant. Midten av diamanten er det sammenslåtte punkttestimatet, mens den horisontale linjen i diamanten viser konfidensintervallet.
Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	GRADE	En metode for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen (for hvert utfall) og styrken på anbefalinger. Følgende fire kriterier blir vurdert:: studietype, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studier) og direktehet (hvor like studiedeltakerne, tiltakene og utfallsmålene i de inkluderte studiene er i for-

		hold til de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av).
Frafall		Frafall fra studiene vurderes etter hvor stort frafallet er i relasjon til antallet hendelser som måles.
Grensesignifikant		Vi har i denne kunnskapsoppsummeringen valgt å definere grensesignifikant (borderline significance) som analyser som i RevMan 5 enten har p-verdi rapportert som 0,05 eller konfidensintervall som har null effekt som en av grensene (RR=1,00). Dette gjelder imidlertid kun dersom den oppgitte Z-verdien er mindre enn eller lik 1,96 (altså signifikant)
Intention-to-treat-analyse (ITT-analyse)		En statistisk strategi for å analysere data fra randomiserte kontrollerte studier. Alle deltakerne i en studie inkluderes i analysen i den behandlingsgruppen de ble randomisert til, uavhengig av om de deltok i eller fullførte den behandlingen som var foreskrevet, eller ikke. Bruk av ITT-analyse reduserer risikoen for frafallsskjevhet, noe som kan endre baseline-likheten (opnådd ved randomisering) og/eller reflektere etterlevelse av protokollen.
Kvalitet på dokumentasjonen		En rangering av kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget som uttrykker i hvilken grad en kan stole på konklusjonene. Instrumentet GRADE brukes ofte for dette formålet.
Konfidensintervall	KI	Feilmargin rundt et resultat som uttrykker usikkerhet pga tilfeldig variasjon. Med en viss sikkerhet (vi bruker 95 %) rommer intervallet den sanne verdi i populasjonen
Kasuskontrollstudie		Studie som inkluderer individer (kasus) med et utfall, som oftest sykdom, og individer i en passende kontrollgruppe som ikke har dette utfallet. De to gruppene sammenliknes med hensyn til frekvens og grad av eksposisjon av bestemte risikoforhold. Oftest brukt for å identifisere årsak(er) til et utfall (f.eks. sykdom) eller for å finne om et tiltak eller en behandling gir skader eller bivirkninger.
Kohortstudie		En form for longitudinell undersøkelse av en bestemt gruppe individer. Studien følger en gruppe mennesker (kohort) over tid for å identifisere subgrupper av personer som er, har vært, eller blir eksponert for en eller flere faktorer som hypotetisk påvirker sannsynligheten for sykdom eller andre utfall. Over tid observeres i hvilken grad sykdom eller andre utfall forekommer i ulike eksposisjonsgrupper.

Meta-analyse		En statistisk metode for å sammenstille resultatene fra flere studier som måler det samme utfallet for å gi et samlet effektestimat
Observasjonsstudie		En studie hvor forskerne ikke forsøker å intervensere, men simpelthen observerer hva som skjer. Forandringer eller forskjeller i en variabel (for eksempel dose av folsyretilskudd) blir studert i forhold til forandringer eller forskjeller i andre variabler (for eksempel forekomst av kreft), uten noen innblanding fra forskeren. Det er en større risiko for seleksjonsskjevhet i en slik studie enn i en eksperimentell studie. De mest vanlige observasjonsstudiedesign er kohort- og kauskontrollstudier
Randomisering		Den prosess som tilfeldig fordeler deltakere til en av armene i en kontrollert studie. Det er to komponenter i randomisering: generering av en tilfeldig sekvens, og dens implementering, ideelt på en måte slik at de som inkluderer deltakere i en studie, ikke er klar over sekvensen (skjult allokering). En god randomiseringsmåte er typisk en metode hvor deltakere allokeres til en gruppe fra et sentralt senter (for eksempel via telefon eller e-post), og sekvensen genereres av en tilfeldighetsgenerator på en datamaskin.
Randomisert kontrollert studie	RCT	Studiedesign hvor deltagerne er tilfeldig fordelt (randomisert) til intervensjons- eller kontrollgruppen.
Relativ risiko	RR	Sannsynligheten for at et endepunkt/hendelse skjer i en intervensjonsgruppe dividert med sannsynligheten for det samme i en kontrollgruppe. Hvis RR (med CI) er større enn 1 er risikoen større i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen. Hvis RR (med CI) er mindre enn 1 er risikoen større i kontrollgruppen enn i intervensjonsgruppen. Hvis CI (tilhørende RR) krysser 1 er det usikkert hvilken gruppe som har størst risiko, eller om det er noen forskjell mellom gruppene.
Sensitivitetsanalyse		En analyse brukt for å vurdere hvor følsomme resultatene fra en analyse studie eller en systematisk oversikt er overfor endringer i

	hvordan studien ble gjort.
Sjult allokering	En prosess for å sikre at den personen som beslutter å inkludere en deltaker i en randomisert kontrollert studie, ikke vet hvilken gruppe deltakeren vil bli allokert til. Dette atskiller seg fra blinding, og målet er å forebygge seleksjonsskjevhet. Noen metoder for skjult allokering er mer utsatt for manipulasjon enn andre, og metoden brukt for å skjule allokering benyttes som et element ved vurdering av en studies kvalitet.
Statistisk heterogenitet	<sup>12</sup> Grad av variasjon i effektestimaterne i studiene i en metaanalyse utover det som kan forventes på grunn av tilfeldig variasjon.

---

## Vedlegg 2 Søkestrategier for kreftrisiko ved folsyretilskudd

---

### Søk 1 utført: 16.-18.03.2010

Databaser: EMBASE (Ovid), Ovid MEDLINE, Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination, NHS Evidence, Clinical Evidence, ISI Web of Knowledge, AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessments (HTA)), Dacehta (Danish Centre of HTA), Finohhta (Finish Office for HTA), SBU (Swedish Council on HTA)

Studiefilter: Systematiske oversikter (SR):  
 EMBASE: "reviews (2 or more terms min difference)"  
 Medline: "reviews (optimized)"  
 Kontrollerte studier:  
 EMBASE: "treatment (2 or more terms min difference)"  
 MEDLINE: "therapy (optimized)"

### Søk 2 utført: 06.05.2010

Databaser: Embase, Ovid Medline, Cochrane Library

Studiefilter: Filter for kontrollerte studier (Kunnskapscenterets EPOC-filter basert på studiefilter utviklet av Cochrane-gruppen EPOC (Effective Practice and Organisation of Care Group))

Antall treff totalt: 3628 (4104 inkludert dubletter)

Kommentar: Det systematiske søket ble utført i to omganger, henholdsvis mars og mai 2010. I det siste søket ble det brukt et bredere studiefilter for å identifisere flere typer kontrollerte studier, videre ble det brukt færre tekstord enn emneord for *cancer* (linje 6), fordi vi kun er interessert i *cancer* og *precancer*, ikke alle typer svulster og stadier.

**Søkestrategier:**

**EMBASE (Ovid) 1980 to 2010 Week 17**

1	folic acid/	22468
2	folic acid*.tw.	7816
3	folat*.tw.	12816
4	1 or 2 or 3	27744
5	neoplasm/ or malignant neoplastic disease/ or mixed tumor/ or "neoplasms of uncertain behavior"/ or "precancer and cancer-in-situ"/	34274
6	(neoplasm* or precanc* or cancer*).tw.	689414
7	5 or 6	707430
8	4 and 7	3452
9	limit 8 to "reviews (2 or more terms min difference)"	989
10	limit 8 to "treatment (2 or more terms min difference)"	413
11	9 or 10	1225
12	limit 11 to human	1154
13	randomized controlled trial/ (linje 13-30: EPOC-filter)	186761
14	(randomised or randomized).tw.	244500
15	experiment*.tw.	814257
16	Time Series Analysis/	9892
17	(time adj series).tw.	7990
18	(pre test or pretest or post test or posttest).tw.	8280
19	impact.tw.	263920
20	intervention?.tw.	294461
21	chang*.tw.	1311444
22	evaluat*.tw.	1329583
23	effect?.tw.	2396168
24	compar*.tw.	2203719
25	control*.tw.	1625333
26	or/13-25	6114513
27	nonhuman/	3406387
28	26 not 27	4051360
29	8 and 28	1817

**Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950 to week 17**

1	folic acid/	17135
2	folic acid*.tw.	11030
3	folat*.tw.	15432
4	1 or 2 or 3	27460
5	neoplasm/ or malignant neoplastic disease/ or mixed tumor/ or "neoplasms of uncertain behavior"/ or "precancer and cancer-in-situ"/	217558
6	(cancer or neoplasm* or precanc*).tw.	804693
7	5 or 6	906942
8	4 and 7	2844
9	limit 8 to "reviews (optimized)"	740
10	limit 9 to "therapy (optimized)"	69
11	9 or 10	740
12	limit 11 to humans	714
13	from 12 keep 1	1
14	randomized controlled trial.pt. (linje 14-25: EPOC-filter)	290642
15	random*.tw.	506410
16	((intervention* or evaluat*) and (study or trial)).tw.	830930
17	control*.tw.	1954921
18	time serie?.tw.	10173
19	or/14-18	2855079
20	Animals/	4555553
21	Humans/	11193017
22	20 not (20 and 21)	3388828
23	19 not 22	2201319
24	8 and 23	938
25	24 not 12	769

**Cochrane Library 2010 Week 10**

Dato: 17.03.10

**Antall treff: 886**

#1 MeSH descriptor <b>Folic Acid</b> explode all trees	1777
#2 (folic acid):ti,ab,kw or (folat*):ti,ab,kw	1882
#3 (#1 OR #2)	2662
#4 MeSH descriptor <b>Neoplasms</b> explode all trees	40110
#5 (cancer or neoplasm* or precanc*):ti,ab,kw	55225
#6 (#4 OR #5)	60559
#7 (#3 AND #6)	935

### **CRD (Centre for Reviews and Disseminations)**

Dato: 18.03.10

Antall treff: 12

# 1 MeSH Folic Acid EXPLODE 1	80
# 2 "folic acid" OR folat*	85
# 3 #1 or #2	136
# 4 MeSH Neoplasms EXPLODE 1	6296
# 5 cancer OR neoplasm* OR precanc*	5998
# 6 #4 or #5	7832
# 7 #3 and #6	55

### **Håndسøk på nettsider:**

**Alle søk utført:** 18.03.10

### **INAHTA**

Dato:

Søk: Folic acid, Disease category: neoplasms

Antall treff: : 2

### **Clinical evidence**

Søk: 'folic acid cancer systematic review'

Antall treff: 5, ingen relevante

### **BMJ Best practice**

Antall treff: 2, ingen relevante



### **ISI Web of Knowledge**

Topic=(folic acid) AND Topic=(cancer) AND Document Type=(Review)

Timespan=All Years. Databases=SCI-EXPANDED, SSCI.

Antall treff: 113

### **NHS Evidence**

Søk: folic acid cancer

Current search filters: Systematic review NIHR HTA

Antall treff: 15 treff

**AHRQ** (Agency for Healthcare Research and Quality)

Antall treff: 2

**SBU** (Statens beredning för medicinsk utvärdering )

Antall treff: 1

### **Finohta**

Search words: folic AND acid AND cancer AND (systematic OR review)

Antall treff: 0

### **Dacehta**

Antall treff: 0

---

## **Vedlegg 3 Søkestrategier for pågående studier**

---

Databaser: WHO's International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

ClinicalTrials.gov

Søk utført: 10.02.2011

Studiedesign: Pågående/ fullførte studier

Søkeord: Intervention: "Folic acid"

Antall treff: 5 relevante (av ICTRP: 258 records/ ClinicalTrials: 1160 studies)

Søk utført av: Ingrid Harboe, forskningsbibliotekar

---

## **Vedlegg 4 Sjekkliste for å anslå risiko for systematiske feil i studiene**

---

## Randomiserte studier

<b>Domene/område/ kriterium/ sjekklisterpunkt</b>	<b>Beskrivelse</b>	<b>Bedømmelse</b>
<b>Generering av fordelingssekvens</b>	Beskriv tilstrekkelig nøyaktig den metoden som er brukt for å generere allokeringsssekvensen slik at det er mulig å vurdere om den kan ha gitt sammenlignbare grupper.	Ble allokeringsssekvensen generert på en adekvat måte? JA / NEI / UKLART
<b>Skjult allokering</b>	Beskriv tilstrekkelig nøyaktig den metoden som ble brukt for å skjule allokeringsssekvensen slik at det er mulig å vurdere om allokeringen kunne ha vært forutsett før eller under innrulleringen.	Ble allokeringen skjult på en adekvat måte? JA / NEI / UKLART
<b>Blinding av deltakere, personell og dem som målte utfallene</b> <i>Bedømmelsen bør gjøres for hvert primærutfall (eller for hver klasse av utfall)</i>	Beskriv alle tiltak som eventuelt ble brukt for å blinde studiedeltakerne, personellet og målerne for kunnskap om hvilket tiltak en deltaker fikk. Gi om mulig informasjon om den tilsluttede blindingen var effektiv.	Ble kunnskap om den tilordnede intervensjonen forhindret på en adekvat måte under studien? JA / NEI / UKLART
<b>Ufullstendig oppfølging av utfallsdata</b> <i>Bedømmelsen bør gjøres for hvert primærutfall (eller for hver klasse av utfall)</i>	Beskriv fullstendigheten av utfallsdataene for hvert hovedutfall, inkludert frafall og eksklusjoner fra analysen. Fastslå om frafall og eksklusjoner ble rapportert, antallet i hver intervensjonsgruppe (sammenliknet med totalt antall randomiserte deltakere), grunner for frafall/eksklusjon der dette er rapportert, og alle reinklusjoner i analysene forfatterne utførte.	Ble ufullstendige data behandlet på en adekvat måte? JA / NEI / UKLART
<b>Selektiv rapportering</b>	Fastslå hvordan muligheten for selektiv utfallsrapportering ble undersøkt av oversiktsforfatterne, og hva som ble funnet.	Er rapporteringen av studien fri for indikasjoner på selektiv utfallsrapportering? JA / NEI / UKLART
<b>Andre typer systematiske feil</b>	Fastslå andre mulige viktige bekymringer for systematiske feil som ikke ble vurdert i de andre områdene i verktøyet. Hvis spesielle spørsmål ble forhåndsdefinert i oversiktens protokoll, burde svar gis for hvert spørsmål.	Var studien tilsynelatende fri for andre problemer som kunne gjøre den utsatt for høy risiko for systematiske feil? JA / NEI / UKLART

## Kohorte studier

<b>SJEKKLISTE FOR KOHORTSTUDIER</b> Sjekkliste for kohortstudier*	Ja	Uklart	Nei
<b>1</b>		Var gruppene (de eksponerte og ikke-eksponerte i kohorten) sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?	
<i>Kommentar:</i>			
<b>2</b>		Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/ populasjon?	
<i>Kommentar:</i>			
<b>3</b>		Ble den ikke-eksponerte gruppen valgt fra den samme befolkningsgruppen/ populasjonen som de eksponerte?	
<i>Kommentar:</i>			
<b>4</b>		Var studien prospektiv?	
<i>Kommentar:</i>			
<b>5</b>		Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene?	
<i>Kommentar:</i>			
<b>6</b>		Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp?	
<i>Kommentar:</i>			
<b>7</b>		Er det utført en frafallsanalyse som redegjør for om de som har falt fra skiller seg fra dem som er fulgt opp?	
<i>Kommentar:</i>			
<b>8</b>		Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall?	
<i>Kommentar:</i>			
<b>9</b>		Er det tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer (konfoundere) i studiens design/og eller analyse?	
<i>Kommentar:</i>			
<b>10</b>		Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for hvem som var eksponert og hvem som ikke var eksponert?	
<i>Kommentar:</i>			

## Kasus-kontrollstudier

<b>SJEKKLISTE FOR KASUS-KONTROLLSTUDIER</b> Sjekkliste for kasus-kontrollstudier*	Ja	Uklart	Nei
<b>1</b>			
		<b>Var kasus- og kontrollpersoner hentet fra sammenliknbare befolkningsgrupper?</b>	
<i>Kommentar:</i>			
<b>2</b>			
		<b>Er gruppene (kasus og kontroll) sammenliknbare i forhold til viktige forvekslingsfaktorer (konfoundere)?</b>	
<i>Kommentar:</i>			
<b>3</b>			
		<b>Er kasusgruppens tilstand tilstrekkelig beskrevet og/eller diagnosen validert?</b>	
<i>Kommentar:</i>			
<b>4</b>			
		<b>Er det tydelig at kontrollgruppen var fri for den aktuelle tilstanden?</b>	
<i>Kommentar:</i>			
<b>5</b>			
		<b>Har forfatterne tatt hensyn til viktige forvekslingsfaktorer i studiens design og/eller analyse?</b>	
<i>Kommentar:</i>			
<b>6</b>			
		<b>Er eksponering for fare/skade/tiltak målt og gradert på samme måte i kasus- og kontrollgruppen?</b>	
<i>Kommentar:</i>			
<b>7</b>			
		<b>Var den som målte eksposisjonen blindet mht. hvem som var kasus eller kontroll (og spiller det ev. noen rolle om forskeren var blindet eller ikke)?</b>	
<i>Kommentar:</i>			
<b>8</b>			
		<b>Var responsraten (svarprosenten) tilstrekkelig i begge grupper?</b>	
<i>Kommentar:</i>			

## Vedlegg 5 Ekskluderte studier med årsak til eksklusjon

### A) Feil intervensjon

#### i. Ikke folsyretilskudd

Dette brukes som eksklusjonskriterie når tilskudd (supplement) av folsyre ikke er nevnt i det hele tatt i artikkelen, eller det står spesifikt nevnt i teksten at tilskudd ikke er brukt eller ikke er tatt hensyn til i beregningene. De fleste av disse artiklene fokuserer på folat i kost.

Med tilskudd menes tilskudd av folsyre i tablett- eller miksturform.

Studie Første forfatter, år (referanse nummer)	Krefttype	Studiedesign	Studiepopulasjon fra
Bardia 2008 ()	Alle	Systematisk oversikt	Europa, Asia, USA
Benito 1991 ()	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Spania
Bertuccio 2009 ()	Mage	Kasuskontroll	Italia
Bidoli 2003 ()	Strupehode (larynx)	Kasuskontroll	Italia og Sveits
Bingham 2006 ()	Tykk- og endetarm	Kohort	Europa, (EPIC studien: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)
Bingham 2005 ()	Tykk- og endetarm	Kohort	Europa (EPIC studien)
Boccia 2009 ()	Lunge, hode/hals	Metaanalyse	Europa, Asia, USA
Bollschweiler 2002 ()	Spiserør	Kasuskontroll	Tyskland
Bosetti 2006 ()	Nyre	Kasuskontroll	Italia
Boutron Ruault 1996 ()	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Frankrike
Brock 1988	Livmorhals	Kasuskontroll	Australia
Brown 1988	Spiserør	Kasuskontroll	USA
Buckley 1992 ()	Livmorhals	Kasuskontroll	USA
Chen 2002 ()	Spiserør/ Mage	Kasuskontroll	USA
Choi 2006 ()	Mage	Kasuskontroll	Korea
Chou 2006()	Bryst	Kasuskontroll	Kina
DeVogel 2008 ()	Tykk- og endetarm	Kohort	Nederland
Edefonti 2008 ()	Bryst, eggstokk	Kasuskontroll	Italia
Edefonti 2010 ()	Strupehode (larynx)	Kasuskontroll	Italia
Ferraroni 1994 ()	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Italia
Franceschi 2000 ()	Spiserør	Kasuskontroll	Italia

<b>Freng 1998 ()</b>	Øvre luftveier	Kasuskontroll	Norge
<b>Freudenheim 1991 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	USA
<b>Ghosh 2008 ()</b>	Livmorhals	Kasuskontroll	USA
<b>Galeone 2006 ()</b>	Spiserør	Kasuskontroll	Sveits og Italia
<b>Galvan-Portillo 2009 ()</b>	Mage	Kasuskontroll	Mexico
<b>Galvan-Portillo 2010 ()</b>	Mage	Kohort	Mexico
<b>Gao 2009 CJPMED, (kinesisk) ()</b>	Bryst	Kasuskontroll	Kina
<b>Gao 2009 JHG (engelsk)</b>	Bryst	Kasuskontroll	Kina
<b>Gonzalez 1994 ()</b>	Mage	Kasuskontroll	Spania
<b>Graham 1991</b>	Bryst	Kasuskontroll	USA
<b>Harrison 1997 ()</b>	Mage	Kasuskontroll	USA
<b>Ishihara 2007 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	Japan
<b>Jain 2000 ()</b>	Livmor	Kohort	Canada
<b>Jaskiewicz 1988 ()</b>	Spiserør	?	Sør Afrika
<b>Jiang 2005 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Kina
<b>Kabat 2008 ()</b>	Alle	Kohort	Canada
<b>Kasperzyk 2009 ()</b>	Prostata	Kohort	Sverige
<b>Kelley 2003 ()</b>	Lunge	Oversikt	Ikke oppgitt, artikkel fra USA
<b>Keszei 2009 ()</b>	Bukspyttkjertel	Kohort	Nederland
<b>Konings 2002 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	Nederland
<b>Kune 2006 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Australia
<b>La Vecchia 1994 ()</b>	Mage	Kasuskontroll	Italia
<b>La Vecchia 1998 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Italia
<b>La Vecchia 2002</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Italia
<b>Lajous 2006 ()</b>	Bryst	Kasuskontroll	Mexico
<b>Larsson 2005 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	Sverige
<b>Levi 2000 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Sveits
<b>Levi 2001 ()</b>	Bryst	Kasuskontroll	Sveits
<b>Lewis 2009</b>	Prostata	Kasuskontroll	USA
<b>Lissowska 2004</b>	Mage	Kasuskontroll	Polen
<b>Lopez-Carrillo 1999</b>	Mage	Kasuskontroll	Mexico
<b>Ma 2009</b>	Bryst	Kasuskontroll	Japan
<b>Ma 2009</b>	Bryst	Kasuskontroll	Brasil
<b>McCann 2000</b>	Livmor	Kohort	USA
<b>Mehta 2005 ()</b>	Spiserør	Oversikt, ikke systematisk	Ikke oppgitt, artikkel fra Storbritannia

<b>Negri 2000 ()</b>	Munnhule - og Oro-pharynx	Kasuskontroll	Italia
<b>Nomura 2003 ()</b>	Mage	Kasuskontroll	USA
<b>Otani 2005 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Japan
<b>Otani 2008 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Japan
<b>Pelucchi 2005 ()</b>	Eggstokk	Kasuskontroll	Italia
<b>Pelucchi 2005 ()</b>	Prostata	Kasuskontroll	Italia
<b>Polesel 2007 ()</b>	Lymfom	Kasuskontroll	Italia
<b>Potischman 1993</b>	Livmor	Kasuskontroll	USA
<b>Prasad 1992 ()</b>	Spiserør	Kasuskontroll	India
<b>Qin 2008 ()</b>	Spiserør	Kasuskontroll	Kina
<b>Ravasco 2005 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Portugal
<b>Rohan 2000</b>	Bryst	Kohort	Canada
<b>Ronco 1999 ()</b>	Bryst	Kasuskontroll	Uruguay
<b>Rossi 2006</b>	Alle	Kohort	Australia
<b>Senesse 2005</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Frankrike
<b>Shannon 2002</b>	Livmorhals	Kasuskontroll	Thailand
<b>Sharp 2002</b>	Bryst	Kasuskontroll	Storbritannia, Skottland
<b>Shrubsole 2001</b>	Bryst	Kasuskontroll	Kina
<b>Thorand 1998 ()</b>	Bryst	Kasuskontroll	Tyskland
<b>Van den Donk 2005 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Nederland
<b>VanEenwyk 1992 ()</b>	Livmorhals	Kasuskontroll	USA
<b>Voorrips 2000 ()</b>	Lunge	Kohort	Nederland
<b>Wang 2007 ()</b>	Livmorhals	Kasuskontroll	Kina
<b>Weinstein 2001 ()</b>	Livmorhals	Kasuskontroll	USA
<b>Weinstein 2002 ()</b>	Oral	Kasuskontroll	Puerto Rico
<b>White 1997 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	USA
<b>Zhang 1997 ()</b>	Spiserør og mage	Kasuskontroll	USA

## ii. Folsyretilskudd <400 µg/døgn

Dette brukes som eksklusjonskriterie når inntak av folsyretilskudd er spesifisert og mindre enn 400 µg/døgn

<b>Studie</b> Første forfatter, år (referanse- nummer)	<b>Krefttype</b>	<b>Studiedesign</b>	<b>Studiepopulasjon fra</b>
<b>Larsson 2006</b>	Bukspyttkjertel	Kohort	Sverige

<b>Roswall 2009</b>	Blære	Kohort	Danmark
<b>Roswall 2010</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	Danmark
<b>Roswall 2010</b>	Lunge	Kohort	Danmark
<b>Shannon 2009</b>	Prostata	Kasuskontroll	USA
<b>Tjønneland 2006</b>	Bryst	Kohort	Danmark

## B) Manglende data

Dette brukes som eksklusjonskriterie når det står i artikkelen at data om folsyretilskudd er innhentet, men det er enten manglende angivelse av dose folsyretilskudd (a) eller ingen data for risiko knyttet til folsyretilskuddet vi kan nyttiggjøre oss (b).

### i. Dose folsyretilskudd ikke angitt

Dette brukes som eksklusjonskriterie når dosen folsyretilskudd som er inntatt ikke er spesifisert, men det finnes risikoberegninger for kreft iforhold til folsyretilskudd. Inntak av folsyretilskudd angis som ja/nei.

<b>Studie</b> Første forfatter, år (referanse- nummer)	<b>Krefttype</b>	<b>Studiedesign</b>	<b>Studiepopulasjon fra</b>
<b>Anderson 2009</b>	Bukspyttkjertel	Kasuskontroll	Canada
<b>Baron 1998</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	USA
<b>Chen 2005</b>	Bryst	Kasuskontroll	USA
<b>Cui 2007</b>	Bryst	Kohort	USA
<b>Ericson 2007</b>	Bryst	Kohort	Sverige
<b>Lajous 2006</b>	Bryst	Kohort	Frankrike
<b>Larsson 2004</b>	Eggstokk	Kohort	Sverige
<b>Larsson 2010</b>	Bryst	Kohort	Sverige
<b>Lawson 2007</b>	Prostata	Kohort	USA
<b>Lim 2006</b>	Non-Hodgkin lymfom og myelomatose	Kohort	Finland
<b>Michaud 2002</b>	Blære	Kohort	Finland
<b>Schabath 2005</b>	Blære	Kasuskontroll	USA
<b>Shen 2003</b>	Lunge	Kasuskontroll	USA
<b>Stolzenberg-Solomon 2001</b>	Bukspyttkjertel	Kohort	Finland
<b>Sturgeon 1991</b>	Kjønnslepper (vulva)	Kasuskontroll	USA



<b>Thompson 2001</b>	Akutt lymfoblastisk leukemi hos barn	Kasuskontroll	Australia
<b>Wu 1999</b>	Bryst	Kasuskontroll	USA
<b>Xu</b>	Livmor (endometrie)	Kasuskontroll	Kina
<b>Zhang 2009</b>	Prostata	Kasuskontroll	USA
<b>Zhu 2003</b>	Bryst	Kasuskontroll	USA
<b>Ziegler 1990</b>	Livmorhals	Kasuskontroll	USA
<b>Ziegler 1991</b>	Livmorhals	Kasuskontroll	USA

## ii. Mangledne data for kreftisiko ved folsyretilskudd

Dette brukes som eksklusjonskriterie når det ikke angis risiko for kreft i forhold til folsyretilskudd. For eksempel kan risikoberegningene være angitt som relativ risiko for kreft for totalfolat og for diettfolat per kvartil eller kvintil av inntak, men ikke separat for folsyre fra tilskudd.

<b>Studie</b> Første forfatter, år (referanse- nummer)	<b>Krefttype</b>	<b>Studiedesign</b>	<b>Studie-populasjon fra</b>
<b>Adzersen 2003 ()</b>	Bryst	Kasuskontroll	Tyskland
<b>Baglietto 2005 ()</b>	Bryst	Kohort	Australia
<b>Bandera 1997 ()</b>	Lunge	Kasuskontroll	USA
<b>Baghurst 1991</b>	Buksjpyttkjertel	Kasuskontroll	Australia
<b>Bird 1995 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	USA
<b>Boyapati 2004</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	USA
<b>Cho 2003</b>	Bryst	Kohort	USA
<b>Cho 2006</b>	Lunge	Samlet analyse av 8 kohortstudier	USA, Canada, Finland, Nederland
<b>Cho 2007</b>	Bryst	Kohort	USA
<b>Collin 2010 }</b>	Prostata	Kasuskontroll og oversikt	Storbritannia Flere land i oversikten
<b>Connelly-Frost 2009 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	USA
<b>Ericson 2009</b>	Bryst	Kasuskontroll	Sverige
<b>Feigelson 2003</b>	Bryst	Kohort	USA
<b>Figueiredo 2008</b>	Tykk- og endetarm	Randomisert, kontrollert studie. Data på andre B-vitaminer i Aspirin/Folate Polyp Prevention Study	USA

<b>Figueiredo 2008</b>	Tykk- og endetarm	Randomisert, kontrollert studie Baselinedata fra Aspirin/Folate Polyp Prevention Study	USA
<b>Flood 2002</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	USA
<b>Fuchs 2002 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	USA
<b>Garcia-Closas 2007</b>	Blære	Kasuskontroll	Spania
<b>Giovanucci 1993</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	USA
<b>Giovannucci 1995</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	USA
<b>Giovannucci 1998</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	USA
<b>Glynn 1996 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	Finland
<b>Goh 2007 ()</b>	Barnekreft	Systematisk oversikt med metaanalyse	Europa, USA, Canada, Asia, Australia
<b>Gong 2009</b>	Bukspyttkjertel	Kasuskontroll	USA
<b>Guo 2009 ()</b>	Bukspyttkjertel	Kasuskontroll	Kina
<b>Harnack 2002</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	USA
<b>Holick 2005 ()</b>	Blære	Kohort	USA
<b>Jacobs 2001 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	USA
<b>Jiang 2003</b>	Mange typer	Kohort	USA
<b>Kato 1997</b>	Lunge	Randomisert kontrollert studie	Japan
<b>Kato 1999</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	USA
<b>Kelemen 2004</b>	Eggstokk	Kohort	USA
<b>Kim 2005 ()</b>	Mage	Kasuskontroll	Sør-Korea
<b>Kim 2009</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Sør-Korea
<b>Larsson 2006</b>	Mage	Kohort	Sverige
<b>Larsson 2008 ()</b>	Bryst	Kohort	Sverige
<b>Le Marchand 1989 ()</b>	Lunge	Kasuskontroll	USA
<b>Le Marchand 2002</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	USA
<b>Lin 2008</b>	Bryst	Kasuskontroll	USA
<b>Mayne 2001 ()</b>	Spiserør og mage	Kasuskontroll	USA
<b>McEligot 2006</b>	Bryst	Kohort	USA
<b>McLaughlin 1988 ()</b>	Oro-pharynx	Kasuskontroll	USA
<b>Muñoz 2001</b>	Mage	Kasuskontroll	Venezuela
<b>Murtaugh 2007</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	USA
<b>Orjuela 2005 ()</b>	Retinoblastom	Kasuskontroll	Mexico

<b>Potischman 1999</b>	Bryst	Kasuskontroll	USA
<b>Satia-About a</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	USA
<b>Schuz 2007 ()</b>	Barnekreft	Kasuskontroll	Tyskland
<b>Sellers 2001</b>	Bryst	Kohort	USA
<b>Sellers 2002 (Interaction..)</b>	Bryst	Kohort	USA
<b>Sharp 2008</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Storbritannia (Skottland)
<b>Shen 2001 ()</b>	Lunge	Kasuskontroll	USA
<b>Slattery 1997</b>	Tykkertarm	Kasuskontroll	USA
<b>Slattery 1999</b>	Tykkertarm	Kasuskontroll	USA
<b>Speizer 1999</b>	Lunge	Kohort	USA
<b>Stevens 2006</b>	Prostata	Kohort	USA
<b>Stevens 2010</b>	Bryst	Kohort	USA
<b>Stolzenberg-Solomon 1999 ()</b>	Bukspyttkjertel	Kasuskontroll	Finland
<b>Su 2001 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	USA
<b>Terry 2002 ()</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	Canada
<b>Tseng 1996</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	USA
<b>Verreault 1989</b>	Livmorhals	Kasuskontroll	USA
<b>Wei 2004</b>	Tykk- og endetarm	Kohort	USA
<b>Wei 2005</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	USA
<b>Weinstein 2006</b>	Prostata	Kohort	Finland
<b>Weinstein 2008</b>	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Finland
<b>Wideroff 1998</b>	Livmorhals	Kasuskontroll	USA
<b>Zarcone 1996</b>	Livmorhals	RCT	Italia
<b>Zeegers 2001 ()</b>	Blære	Kohort	Nederland
<b>Zhang 1999</b>	Bryst	Kohort	USA
<b>Zhang 2005</b>	Bryst	Kohort	USA
<b>Zhang 2003 ()</b>	Bryst	Kasuskontroll	USA
<b>Zhang 2006</b>			

### C) Andre årsaker til eksklusjon

<b>Studie</b> Første forfatter, år (referanse- nummer)	<b>Årsak til eksklusjon</b>	<b>Krefttype</b>	<b>Studiedesign</b>	<b>Studiepopulasjon fra</b>
---	---------------------------------	------------------	---------------------	---------------------------------

<b>Almadori 2006 ( )</b>	Ikke kontrollert	Strupehode (larynx)	Observasjonsstudie	Italia
<b>Armitage 2007 ( )</b>	Kun protokoll			
<b>Bønaa 2006</b>	Inngår med lengre oppfølgingstid i Ebbing 2009	Alle	Randomisert kontrollert studie	Norge
<b>Carroll 2010</b>	Primærstudiene er dekket	Tykk- og endetarm	Systematisk oversikt av randomiserte kontrollerte studier	Europa, Nord-Amerika, Brasil
<b>Cooper 2010</b>	Primærstudiene er dekket	Tykk- og endetarm	Systematisk oversikt av randomiserte kontrollerte studier	Europa, Nord-Amerika, Brasil, Kina
<b>Davies 2006 ( )</b>	Primærstudiene er dekket	Lunge, tykk- og endetarm, livmorhals, mage	Systematisk oversikt av randomiserte kontrollerte studier	Ikke oppgitt, artikkel fra Storbritannia
<b>Duncan 2000</b>	Oversikt, ikke systematisk	Alle	Oversikt	Ikke oppgitt, artikkel fra USA
<b>Ebbing 2007</b>	Ikke relevant endepunkt	-	Randomisert, kontrollert studie, abstrakt	Norge
<b>Ebbing 2008 }</b>	Inngår med lengre oppfølgingstid i Ebbing 2009	Alle	Randomisert kontrollert studie	Norge
<b>Eichholzer 2001 ( )</b>	Oversikt, ikke systematisk	Bryst, tykk- og endetarm, livmorhals	Oversikt	Europa, USA, Afrika, Sør-Amerika, Canada,
<b>Fairfield 2002</b>	Oversikt, ikke systematisk	Bryst, tykk- og endetarm	Oversikt	Ikke oppgitt, artikkel fra USA
<b>Figueiredo 2010 ( )</b>	Ikke relevant endepunkt	Tykk- og endetarm	Kasuskontroll	Australia, NewZeeland og USA
<b>Giovanucci 2002 ( )</b>	Oversikt, ikke systematisk	Tykk- og endetarm	Oversikt	Ikke oppgitt, artikkel fra USA
<b>Gomez 1991 ( )</b>	Brev til redaktøren	Tykk- og endetarm	"Letter"	-
<b>Ibrahim 2010</b>	Oversikt, ikke systematisk	Tykk- og endetarm	Oversikt	Storbritannia, Hellas, USA
<b>Jatoi 1998 ( )</b>	Ikke kontrollert	Lunge	Tverrsnittsstudie	USA
<b>Kim 2007 ( )</b>	Oversikt, ikke systematisk	Tykk- og endetarm	Oversikt	USA, Canada, Europa
<b>Larsson 2006 ( )</b>	Oversikt, ikke systematisk	Bukspyttkjertel, spiserør, mage	Oversikt, metaanalyse	USA, Asia, Europa, Sør-Amerika

<b>Larsson 2007</b>	Metaanalysene er irrelevante (inkluderer også diettfolat), de relevante originaltudiene er allerede inkludert	Bryst	Systematisk oversikt	USA, Asia, Europa, Sør-Amerika
<b>Lashner 1989</b>	Antar overlappende pasientmateriale med Lashner 1997 som vi har inkludert	Tykkertarm	Kohort	USA
<b>Lewis 2006</b>	Metaanalysene er irrelevante (inkluderer også diettfolat), de relevante originaltudiene er allerede inkludert	Bryst	Systematisk oversikt	USA, Asia, Europa, Sør-Amerika
<b>Männistö 2004 ()</b>	Oversikt, ikke systematisk	Lunge	Oversikt, metaanalyse	USA., Canada, Europa
<b>Mayne 2002 ()</b>	Oversikt, ikke systematisk	Spiserør og mage	Oversikt	USA, Sverige med flere?
<b>Mennen 2004 ()</b>	Kommentar	Alle	Kommentar	-
<b>Pelucchi 2009</b>	Oversikt, ikke systematisk	Alle	Oversikt over kasekontroll studier, metaanalyse	Italia
<b>Potena 2008</b>	Gitt metyl-tetrahydrofolat	Alle	Randomisert kontrollert studie	Italia
<b>Satia-Abouta 2003</b>	Feil design	Alle	Tverrsnittsstudie	USA
<b>Sauer 2009 ()</b>	Oversikt, ikke systematisk	Alle	Oversikt	Ikke oppgitt, artikkel fra USA
<b>Sellers 2002 (High-folate.. )</b>	Som del av høydose-cytostatika-behandling (antifolat behandling)	Bryst	Kohort	USA
<b>Staff 2005</b>	Oversikt, ikke systematisk	Alle	Oversikt	Ikke oppgitt, artikkel fra Norge
<b>Taylor 2005 ()</b>	Oversikt, ikke systematisk	Alle	Oversikt	Ikke oppgitt, artikkel fra USA
<b>Wang 2006 ()</b>	Oversikt, ikke systematisk	Mage/ gastrointestinal	Oversikt	Kinesisk artikkel
<b>Zhang 2004 ()</b>	Oversikt, ikke	Bryst	Oversikt	USA, Canada

	systematisk			
<b>Zhu 2002</b>	Dobbelt- publisering på kinesisk. Vi har inkludert engelsk utgave fra 2003	Mage/ gastrointestinal	Randomisert kontrollert studie	Kina

## Referanseliste for ekskluderte studier

1. Adzersen K-H, Jess P, Freivogel KW, Gerhard I, Bastert G. Raw and Cooked Vegetables, Fruits, Selected Micronutrients, and Breast Cancer Risk: A Case-Control Study in Germany. *Nutr Cancer* 2003;46(2):131-7.  
Ref ID: 3534
2. Almadori G, Bussu F, Navarra P, Galli J, Paludetti G, Giardina B, et al. Pilot phase IIA study for evaluation of the efficacy of folic acid in the treatment of laryngeal leucoplakia. *Cancer* 2006;107(2):328-36.  
Ref ID: 4357
3. Anderson LN, Cotterchio M, Gallinger S. Lifestyle, dietary, and medical history factors associated with pancreatic cancer risk in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 2009;20(6):825-34.  
Ref ID: 801
4. Armitage J, Lewington S, Collins R, Clarke R. Homocysteine-lowering trials for prevention of vascular disease: Protocol for a collaborative meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(12):1575-81.  
Ref ID: 970
5. Baghurst PA, McMichael AJ, Slavotinek AH, Baghurst KI, Boyle P, Walker AM. A case-control study of diet and cancer of the pancreas. *Am J Epidemiol* 1991;134(2):167-79.  
Ref ID: 4837
6. Baglietto L, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. Does dietary folate intake modify effect of alcohol consumption on breast cancer risk? Prospective cohort study. *BMJ* 2005;331(7520):807.  
Ref ID: 4435
7. Bandera EV, Freudenheim JL, Marshall JR, Zielezny M, Priore RL, Brasure J, et al. Diet and alcohol consumption and lung cancer risk in the New York State Cohort (United states). *Cancer Causes Control* 1997;8(6):828-40.  
Ref ID: 3822
8. BARDIA A, et al. Efficacy of Antioxidant Supplementation in Reducing Primary Cancer. Incidence and Mortality: Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008;83(1):23-34.  
Ref ID: 2777
9. Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Mandel JS, Mott LA, Greenberg ER. Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(1):57-62.  
Ref ID: 3817
10. Benito E, Stiggelbout A, Bosch FX, Obrador A, Kaldor J, Mulet M, et al. Nutritional factors in colorectal cancer risk: a case-control study in Majorca. *Int J Cancer* 1991;49(2):161-7.  
Ref ID: 4766

11. Bertuccio P, Edefonti V, Bravi F, Ferraroni M, Pelucchi C, Negri E, et al. Nutrient dietary patterns and gastric cancer risk in Italy. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2009;18(11):2882-6.  
Ref ID: 2924
12. Bidoli E, Bosetti C, La Vecchia C, Levi F, Parpinel M, Talamini R, et al. Micronutrients and laryngeal cancer risk in Italy and Switzerland: A case-control study. *Cancer Causes Control* 2003;14(5):477-84.  
Ref ID: 3568
13. Bingham SA, Norat T, Moskal A, Ferrari P, Slimani N, Clavel-Chapelon F, et al. Is the association with fiber from foods in colorectal cancer confounded by folate intake? *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2005;14(6):1552-6.  
Ref ID: 3409
14. Bingham S. The fibre-folate debate in colo-rectal cancer. *Proc Nutr Soc* 2006;65(1):19-23.  
Ref ID: 186
15. Bird CL, Swendseid ME, Witte JS, Shikany JM, Hunt IF, Frankl HD, et al. Red cell and plasma folate, folate consumption, and the risk of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4(7):709-14.  
Ref ID: 4736
16. Boccia S, Boffetta P, Brennan P, Ricciardi G, Gianfagna F, Matsuo K, et al. Meta-analyses of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and risk of head and neck and lung cancer. *Cancer Lett* 2009;273(1):55-61.  
Ref ID: 40
17. Bollschweiler E, Wolfgarten E, Nowroth T, Rosendahl U, Mönig SP, Hölscher AH. Vitamin intake and risk of subtypes of esophageal cancer in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128(10):575-80.  
Ref ID: 2177
18. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354(15):1578-88.  
Ref ID: 2789
19. Bosetti C, Scotti L, Maso LD, Talamini R, Montella M, Negri E, et al. Micronutrients and the risk of renal cell cancer: a case-control study from Italy. *Int J Cancer* 2007;120(4):892-6.  
Ref ID: 4329
20. Boutron-Ruault MC, Senesse P, Faivre J, Couillaud C, Belghiti C. Folate and alcohol intakes: related or independent roles in the adenoma-carcinoma sequence? *Nutr Cancer* 1996;26(3):337-46.  
Ref ID: 4723
21. Boyapati SM, Bostick RM, McGlynn KA, Fina MF, Roufail WM, Geisinger KR, et al. Folate intake, MTHFR C677T polymorphism, alcohol consumption, and risk for sporadic colorectal adenoma (United States). *Cancer Causes Control* 2004;15(5):493-501.  
Ref ID: 4520
22. Brock KE, Berry G, Mock PA, Maclennan R, Truswell AS, Brinton LA. Nutrients in diet and plasma and risk of in situ cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(8):580-5.  
Ref ID: 4826
23. Brown LM, Blot WJ, Schuman SH, Smith VM, Ershow AG, Marks RD, et al. Environmental factors and high risk of esophageal cancer among men in coastal

- South Carolina. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(20):1620-5.  
Ref ID: 4834
24. Buckley DI, McPherson RS, North CQ, Becker TM. Dietary micronutrients and cervical dysplasia in southwestern American Indian women. *Nutr Cancer* 1992;17(2):179-85.  
Ref ID: 4759
  25. Carroll C, Cooper K, Papaioannou D, Hind D, Tappenden P, Pilgrim H, et al. Meta-analysis: folic acid in the chemoprevention of colorectal adenomas and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(7):708-18.  
Ref ID: 4049
  26. Chen H, Tucker KL, Graubard BI, Heineman EF, Markin RS, Potischman NA, et al. Nutrient intakes and adenocarcinoma of the esophagus and distal stomach. *Nutr Cancer* 2002;42(1):33-40.  
Ref ID: 4603
  27. Chen J, Gammon MD, Chan W, Palomeque C, Wetmur JG, Kabat GC, et al. One-carbon metabolism, MTHFR polymorphisms, and risk of breast cancer. *Cancer Res* 2005;65(4):1606-14.  
Ref ID: 4484
  28. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Zhang SM, Colditz GA, et al. Premenopausal intakes of vitamins A, C, and E, folate, and carotenoids, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2003;12(8):713-20.  
Ref ID: 3571
  29. Cho E, Hunter DJ, Spiegelman D, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, et al. Intakes of vitamins A, C and E and folate and multivitamins and lung cancer: a pooled analysis of 8 prospective studies. *Int J Cancer* 2006;118(4):970-8.  
Ref ID: 183
  30. Cho RC, Cole PD, Sohn K-J, Gaisano G, Croxford R, Kamen BA, et al. Effects of folate and folylpolyglutamyl synthase modulation on chemosensitivity of breast cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics* 2007;6(11):2909-20.  
Ref ID: 3106
  31. Choi S, Lim YJ, Park SK. Risk factor analysis for metaplastic gastritis in Koreans. *World Journal of Gastroenterology* 2006;12(16):2584-7.  
Ref ID: 3304
  32. Chou YC, Wu MH, Yu JC, Lee MS, Yang T, Shih HL, et al. Genetic polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene, plasma folate levels and breast cancer susceptibility: a case-control study in Taiwan. *Carcinogenesis* 2006;27(11):2295-300.  
Ref ID: 4346
  33. Collin SM, Metcalfe C, Refsum H, Lewis SJ, Zuccolo L, Smith GD, et al. Circulating folate, vitamin B12, homocysteine, vitamin B12 transport proteins, and risk of prostate cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(6):1632-42.  
Ref ID: 4838
  34. Connelly-Frost A, Poole C, Satia JA, Kupper LL, Millikan RC, Sandler RS. Selenium, folate, and colon cancer. *Nutr Cancer* 2009;61(2):165-78.  
Ref ID: 4415
  35. Cooper K, Squires H, Carroll C, Papaioannou D, Booth A, Logan RF, et al. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2010;14(32):1-206.  
Ref ID: 4818



36. Cui Y, Page DL, Chlebowski RT, Beresford SA, Hendrix SL, Lane DS, et al. Alcohol and folate consumption and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast. *Int J Cancer* 2007;121(6):1346-51.  
Ref ID: 997
37. Davies AA, Davey SG, Harbord R, Bekkering GE, Sterne JAC, Beynon R, et al. Nutritional interventions and outcome in patients with cancer or preinvasive lesions: Systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(14):961-73.  
Ref ID: 1115
38. De Vogel S, Dindore V, van Engeland M, Goldbohm RA, Van Den Brandt PA, Weijnenberg MP. Dietary folate, methionine, riboflavin, and vitamin B-6 and risk of sporadic colorectal cancer. *J Nutr* 2008;138(12):2372-8.  
Ref ID: 2851
39. Duncan CJ. Nutrition's influence on coronary artery disease, cancer and osteoporosis. *Primary Care Update for Ob/Gyns* 2000;7(1):12-5.  
Ref ID: 3752
40. Ebbing M, Bleie O, Ueland PM, Nordrehaug JE, Nilsen DW, Vollset SE, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(7):795-804.  
Ref ID: 2790
41. Ebbing M. Western Norway B-vitamin intervention trial (WENBIT). *ACC Cardiosource Review Journal* 2007;16(10):65.  
Ref ID: 972
42. Edefonti V, Bravi F, Garavello W, La Vecchia C, Parpinel M, Franceschi S, et al. Nutrient-based dietary patterns and laryngeal cancer: Evidence from an exploratory factor analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2010;19(1):18-27.  
Ref ID: 2936
43. Edefonti V, Decarli A, La Vecchia C, Bosetti C, Randi G, Franceschi S, et al. Nutrient dietary patterns and the risk of breast and ovarian cancers. *Int J Cancer* 2008;122(3):609-13.  
Ref ID: 3092
44. Eichholzer M, Luthy J, Moser U, Fowler B. Folate and the risk of colorectal, breast and cervix cancer: The epidemiological evidence. *Swiss Medical Weekly* 2001;131(37-38):539-49.  
Ref ID: 1557
45. Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B, Olsson H, Wirfalt E. High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmo Diet and Cancer cohort<sup>1-3</sup>. *Am J Clin Nutr* 2007;86(2):434-43.  
Ref ID: 3142
46. Ericson U, Sonestedt E, Ivarsson MIL, Gullberg B, Carlson J, Olsson H, et al. Folate intake, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, and breast cancer risk in women from the Malmo Diet and Cancer cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(4):1101-10.  
Ref ID: 4153
47. Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *JAMA* 2002;287(23):3116-26.  
Ref ID: 408
48. Feigelson HS, Jonas CR, Robertson AS, McCullough ML, Thun MJ, Calle EE. Alcohol, folate, methionine, and risk of incident breast cancer in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiology Biomarkers and*

Prevention 2003;12(2):161-4.  
Ref ID: 3593

49. Ferraroni M, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S, Decarli A. Selected micronutrient intake and the risk of colorectal cancer. *Br J Cancer* 1994;70(6):1150-5.  
Ref ID: 4745
50. Figueiredo JC, Levine AJ, Grau MV, Midttun O, Ueland PM, Ahnen DJ, et al. Vitamins B2, B6, and B12 and risk of new colorectal adenomas in a randomized trial of aspirin use and folic acid supplementation. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2008;17(8):2136-45.  
Ref ID: 1885
51. Figueiredo JC, Levine AJ, Lee WH, Conti DV, Poynter JN, Campbell PT, et al. Genes involved with folate uptake and distribution and their association with colorectal cancer risk. *Cancer Causes Control* 2010;21(4):597-608.  
Ref ID: 4063
52. Flood A, Caprario L, Chatterjee N, Lacey J, J.V, Schairer C, et al. Folate, methionine, alcohol, and colorectal cancer in a prospective study of women in the United States. *Cancer Causes Control* 2002;13(6):551-61.  
Ref ID: 3634
53. Franceschi S, Bidoli E, Negri E, Zambon P, Talamini R, Ruol A, et al. Role of macronutrients, vitamins and minerals in the aetiology of squamous-cell carcinoma of the oesophagus. *Int J Cancer* 2000;86(5):626-31.  
Ref ID: 3742
54. Freng A, Daae LN, Engeland A, Norum KR, Sander J, Solvoll K, et al. Malignant epithelial tumours in the upper digestive tract: a dietary and socio-medical case-control and survival study. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(4):271-8.  
Ref ID: 4696
55. Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Haughey BP, Cholewinski S, Wilkinson G. Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum. *Int J Epidemiol* 1991;20(2):368-74.  
Ref ID: 4764
56. Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. The influence of folate and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2002;11(3):227-34.  
Ref ID: 3651
57. Galeone C, Pelucchi C, Levi F, Negri E, Talamini R, Franceschi S, et al. Folate intake and squamous-cell carcinoma of the oesophagus in Italian and Swiss men. *Ann Oncol* 2006;17(3):521-5.  
Ref ID: 4388
58. Galvan-Portillo MV, Onate-Ocana LF, Perez-Perez GI, Chen J, Herrera-Goepfert R, Chihu-Ampan L, et al. Dietary folate and vitamin B12 intake before diagnosis decreases gastric cancer mortality risk among susceptible MTHFR 677TT carriers. *Nutrition* 2010;26(2):201-8.  
Ref ID: 2940
59. Galvan-Portillo MV, Cantoral A, Onate-Ocana LF, Chen J, Herrera-Goepfert R, Torres-Sanchez L, et al. Gastric cancer in relation to the intake of nutrients involved in one-carbon metabolism among MTHFR 677 TT carriers. *Eur J Nutr* 2009;48(5):269-76.  
Ref ID: 4137
60. Gao CM, Tang JH, Cao HX, Ding JH, Wu JZ, Wang J, et al. MTHFR polymorphisms, dietary folate intake and breast cancer risk in Chinese women. *J Hum Genet*

2009;54(7):414-8.

Ref ID: 4110

61. Garcia-Closas R, Garcia-Closas M, Kogevinas M, Malats N, Silverman D, Serra C, et al. Food, nutrient and heterocyclic amine intake and the risk of bladder cancer. *Eur J Cancer* 2007;43(11):1731-40.  
Ref ID: 4273
62. Ghosh C, Baker JA, Moysich KB, Rivera R, Brasure JR, McCann SE. Dietary intakes of selected nutrients and food groups and risk of cervical cancer. *Nutr Cancer* 2008;60(3):331-41.  
Ref ID: 4213
63. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(4):265-73.  
Ref ID: 3902
64. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Trichopoulos D, Rosner BA, et al. Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(11):875-84.  
Ref ID: 4755
65. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998;129(7):517-24.  
Ref ID: 4683
66. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31(4):925-43.  
Ref ID: 388
67. Glynn SA, Albanes D, Pietinen P, Brown CC, Rautalahti M, Tangrea JA, et al. Colorectal cancer and folate status: a nested case-control study among male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5(7):487-94.  
Ref ID: 4725
68. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of pediatric cancers: a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81(5):685-91.  
Ref ID: 124
69. Gomez G, Lashner BA. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis [7]. *Gastroenterology* 1991;100(6):1789-90.  
Ref ID: 3974
70. Gong Z, Holly EA, Bracci PM. Intake of folate, vitamins B6, B12 and methionine and risk of pancreatic cancer in a large population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2009;20(8):1317-25.  
Ref ID: 4061
71. Gonzalez CA, Riboli E, Badosa J, Batiste E, Cardona T, Pita S, et al. Nutritional factors and gastric cancer in Spain. *Am J Epidemiol* 1994;139(5):466-73.  
Ref ID: 4750
72. Graham S, Hellmann R, Marshall J, Freudenheim J, Vena J, Swanson M, et al. Nutritional epidemiology of postmenopausal breast cancer in western New York. *Am J Epidemiol* 1991;134(6):552-66.  
Ref ID: 4829
73. Guo A-Z, CAI Q-C, Chen Y, Zhu W, Li S-D, Li Z-S. Relationship of folic acid, homocysteine with pancreatic cancer: A case-control study. *Academic Journal of*

Second Military Medical University 2009;30(4):420-3.

Ref ID: 2815

74. Harnack L, Jacobs J, D.R, Nicodemus K, Lazovich D, Anderson K, et al. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer* 2002;43(2):152-8.  
Ref ID: 3603
75. Harrison LE, Zhang ZF, Karpeh MS, Sun M, Kurtz RC. The role of dietary factors in the intestinal and diffuse histologic subtypes of gastric adenocarcinoma: a case-control study in the U. *Cancer* 1997;80(6):1021-8.  
Ref ID: 4706
76. Holick CN, De V, I, Feskanich D, Giovannucci E, Stampfer M, Michaud DS. Intake of fruits and vegetables, carotenoids, folate, and vitamins A, C, E and risk of bladder cancer among women (United States). *Cancer Causes Control* 2005;16(10):1135-45.  
Ref ID: 3339
77. Ibrahim EM, Zekri JM. Folic acid supplementation for the prevention of recurrence of colorectal adenomas: metaanalysis of interventional trials. *Medical oncology (Northwood , London, England)* 2010;27(3):915-8.  
Ref ID: 4846
78. Ishihara J, Otani T, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Low intake of vitamin B-6 is associated with increased risk of colorectal cancer in Japanese men. *J Nutr* 2007;137(7):1808-14.  
Ref ID: 3164
79. Jacobs EJ, Connell CJ, Patel AV, Chao A, Rodriguez C, Seymour J, et al. Multivitamin use and colon cancer mortality in the Cancer Prevention Study II cohort (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12(10):927-34.  
Ref ID: 3665
80. Jain MG, Rohan TE, Howe GR, Miller AB. A cohort study of nutritional factors and endometrial cancer. *Eur J Epidemiol* 2000;16(10):899-905.  
Ref ID: 1586
81. Jaskiewicz K, Marasas WFO, Lazarus C, Beyers AD, Van Helden PD. Association of esophageal cytological abnormalities with vitamin and lipotrope deficiencies in populations at risk for esophageal cancer. *Anticancer Res* 1988;8(4):711-6.  
Ref ID: 3996
82. Jatoi A, Daly BD, Kramer G, Mason JB. A cross-sectional study of vitamin intake in postoperative non-small cell lung cancer patients. *J Surg Oncol* 1998;68(4):231-6.  
Ref ID: 4687
83. Jiang Q, Chen K, Ma X, Li Q, Yu W, Shu G, et al. Diets, polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase, and the susceptibility of colon cancer and rectal cancer. *Cancer Detect Prev* 2005;29(2):146-54.  
Ref ID: 4474
84. Jiang R, Hu FB, Giovannucci EL, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, et al. Joint association of alcohol and folate intake with risk of major chronic disease in women. *Am J Epidemiol* 2003;158(8):760-71.  
Ref ID: 3553
85. Kabat GC, Miller AB, Jain M, Rohan TE. Dietary intake of selected B vitamins in relation to risk of major cancers in women. *Br J Cancer* 2008;99(5):816-21.  
Ref ID: 1846
86. Kasperzyk JL, Fall K, Mucci LA, Hakansson N, Wolk A, Johansson J-E, et al. One-carbon metabolism-related nutrients and prostate cancer survival. *Am J Clin Nutr*

2009;90(3):561-9.

Ref ID: 2910

87. Kato H, Tsuchida T, Saito M. Lung cancer -effect of folic acid and vitamin B12 for bronchial squamous metaplasia with atypia. *Biotherapy* 1997;11(10):1059-63.  
Ref ID: 2332
88. Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, et al. Serum folate, homocysteine and colorectal cancer risk in women: A nested case-control study. *Br J Cancer* 1999;79(11-12):1917-22.  
Ref ID: 3782
89. Kelemen LE, Sellers TA, Vierkant RA, Harnack L, Cerhan JR. Association of folate and alcohol with risk of ovarian cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2004;15(10):1085-93.  
Ref ID: 4492
90. Kelley MJ, McCrory DC. Prevention of lung cancer: Summary of published evidence. *Chest* 2003;123(1 SUPPL.):50S-9S.  
Ref ID: 1456
91. Keszei AP, Verhage BAJ, Heinen MM, Goldbohm RA, Van Den Brandt PA. Dietary folate and folate vitamers and the risk of pancreatic cancer in the Netherlands cohort study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2009;18(6):1785-91.  
Ref ID: 764
92. Kim DH. The interactive effect of methyl-group diet and polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase on the risk of colorectal cancer. *Mutat Res* 2007;622(1-2):14-8.  
Ref ID: 108
93. Kim HJ, Kim MK, Chang WK, Choi HS, Choi BY, Lee SS. Effect of nutrient intake and *Helicobacter pylori* infection on gastric cancer in Korea: a case-control study. *Nutr Cancer* 2005;52(2):138-46.  
Ref ID: 4436
94. Kim J, Kim DH, Lee BH, Kang SH, Lee HJ, Lim SY, et al. Folate intake and the risk of colorectal cancer in a Korean population. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(9):1057-64.  
Ref ID: 4130
95. Konings EJM, Goldbohm RA, Brants HAM, Saris WHM, van den Brandt PA. Intake of dietary folate vitamers and risk of colorectal carcinoma: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer* 2002;95(7):1421-33.  
Ref ID: 4602
96. Kune G, Watson L. Colorectal cancer protective effects and the dietary micronutrients folate, methionine, vitamins B6, B12, C, E, selenium, and lycopene. *Nutr Cancer* 2006;56(1):11-21.  
Ref ID: 1073
97. La Vecchia C. Micronutrients and colorectal cancer. *Medecine Biologie Environnement* 1998;26(2):211-4.  
Ref ID: 3789
98. La Vecchia C, Ferraroni M, D'Avanzo B, Decarli A, Franceschi S. Selected micronutrient intake and the risk of gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(5):393-8.  
Ref ID: 4747
99. La Vecchia C, Negri E, Pelucchi C, Franceschi S. Dietary folate and colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002;102(5):545-7.  
Ref ID: 4595

100. Lajous M, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, Willett W, Romieu I. Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(3):443-8.  
Ref ID: 4384
101. Lajous M, Romieu I, Sabia S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Folate, vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Cancer Causes Control* 2006;17(9):1209-13.  
Ref ID: 4350
102. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Dietary folate intake and incidence of ovarian cancer: the Swedish Mammography Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(5):396-402.  
Ref ID: 4830
103. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Folate intake and risk of breast cancer by estrogen and progesterone receptor status in a Swedish cohort. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2008;17(12):3444-9.  
Ref ID: 2850
104. Larsson SC, Akesson A, Bergkvist L, Wolk A. Multivitamin use and breast cancer incidence in a prospective cohort of Swedish women. *Am J Clin Nutr* 2010;91(5):1268-72.  
Ref ID: 4839
105. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. A prospective study of dietary folate intake and risk of colorectal cancer: modification by caffeine intake and cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(3):740-3.  
Ref ID: 4480
106. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(1):64-76.  
Ref ID: 134
107. Larsson SC, Håkansson N, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake and pancreatic cancer incidence: a prospective study of Swedish women and men. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(6):407-13.  
Ref ID: 4383
108. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake and stomach cancer incidence in a prospective cohort of Swedish women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(7):1409-12.  
Ref ID: 4363
109. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;131(4):1271-83.  
Ref ID: 152
110. Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL, Kane SV, Hanauer SB. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1989;97(2):255-9.  
Ref ID: 4779
111. Lawson KA, Wright ME, Subar A, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and health study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(10):754-64.  
Ref ID: 3152
112. Le Marchand L, Yoshizawa CN, Kolonel LN, Hankin JH, Goodman MT. Vegetable consumption and lung cancer risk: a population-based case-control study in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(15):1158-64.  
Ref ID: 4778

113. Le Marchand L, Donlon T, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR, Seifried A. B-vitamin intake, metabolic genes, and colorectal cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13(3):239-48.  
Ref ID: 4615
114. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 2001;91(2):260-3.  
Ref ID: 4650
115. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Selected micronutrients and colorectal cancer: a case-control study from the Canton of Vaud, Switzerland. *Eur J Cancer* 2000;36(16):2115-9.  
Ref ID: 3725
116. Lewis JE, Soler-Vila H, Clark PE, Kresty LA, Allen GO, Hu JJ. Intake of plant foods and associated nutrients in prostate cancer risk. *Nutr Cancer* 2009;61(2):216-24.  
Ref ID: 4160
117. Lewis SJ, Harbord RM, Harris R, Smith GD. Meta-analyses of observational and genetic association studies of folate intakes or levels and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(22):1607-22.  
Ref ID: 145
118. Lim U, Weinstein S, Albanes D, Pietinen P, Teerenhovi L, Taylor PR, et al. Dietary factors of one-carbon metabolism in relation to non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma in a cohort of male smokers. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2006;15(6):1109-14.  
Ref ID: 3287
119. Lin J, Lee IM, Cook NR, Selhub J, Manson JE, Buring JE, et al. Plasma folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and risk of breast cancer in women. *Am J Clin Nutr* 2008;87(3):734-43.  
Ref ID: 4225
120. Lissowska J, Gail MH, Pee D, Groves FD, Sobin LH, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Diet and stomach cancer risk in Warsaw, Poland. *Nutr Cancer* 2004;48(2):149-59.  
Ref ID: 4836
121. Lopez-Carrillo L, Lopez-Cervantes M, Ward MH, Bravo-Alvarado J, Ramirez-Espitia A. Nutrient intake and gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer* 1999;83(5):601-5.  
Ref ID: 3769
122. Ma E, Iwasaki M, Kobayashi M, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, et al. Dietary intake of folate, vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Japan. *Nutr Cancer* 2009;61(4):447-56.  
Ref ID: 4125
123. Ma E, Iwasaki M, Junko I, Hamada GS, Nishimoto IN, Carvalho SMT, et al. Dietary intake of folate, vitamin B6, and vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Brazilian women. *BMC Cancer* 2009;9:122.  
Ref ID: 4147
124. Mannisto S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Albanes D, Anderson K, van den Brandt PA, et al. Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(1):40-8.  
Ref ID: 317
125. Mayne ST, Navarro SA. Diet, obesity and reflux in the etiology of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in humans. *J Nutr* 2002;132(11 SUPPL.):3467S-

70S.  
Ref ID: 3614

126. Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, Chow WH, Gammon MD, Vaughan TL, et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(10):1055-62.  
Ref ID: 4629
127. McCann SE, Freudenheim JL, Marshall JR, Brasure JR, Swanson MK, Graham S. Diet in the epidemiology of endometrial cancer in western New York (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11(10):965-74.  
Ref ID: 4654
128. McEligot AJ, Largent J, Ziogas A, Peel D, Anton-Culver H. Dietary fat, fiber, vegetable, and micronutrients are associated with overall survival in postmenopausal women diagnosed with breast cancer. *Nutr Cancer* 2006;55(2):132-40.  
Ref ID: 3253
129. McLaughlin JK, Gridley G, Block G, Winn DM, Preston-Martin S, Schoenberg JB, et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(15):1237-43.  
Ref ID: 4788
130. Mehta S, Johnson IT, Rhodes M. Systematic review: The chemoprevention of oesophageal adenocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(9):759-68.  
Ref ID: 1207
131. Mennen L. High alcohol and low folate intake increases risk of major chronic disease in women. *Evidence-Based Healthcare* 2004;8(2):71-3.  
Ref ID: 3458
132. Michaud DS, Pietinen P, Taylor PR, Virtanen M, Virtamo J, Albanes D. Intakes of fruits and vegetables, carotenoids and vitamins A, E, C in relation to the risk of bladder cancer in the ATBC cohort study. *Br J Cancer* 2002;87(9):960-5.  
Ref ID: 2155
133. Muñoz N, Plummer M, Vivas J, Moreno V, De Sanjose S, Lopez G, et al. A case-control study of gastric cancer in Venezuela. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2001;93(3):417-23.  
Ref ID: 4835
134. Murtaugh MA, Curtin K, Sweeney C, Wolff RK, Holubkov R, Caan BJ, et al. Dietary intake of folate and co-factors in folate metabolism, MTHFR polymorphisms, and reduced rectal cancer. *Cancer Causes Control* 2007;18(2):153-63.  
Ref ID: 4319
135. Negri E, Franceschi S, Bosetti C, Levi F, Conti E, Parpinel M, et al. Selected micronutrients and oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 2000;86(1):122-7.  
Ref ID: 4666
136. Nomura AMY, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR, Goodman MT, Stemmermann GN. Case-control study of diet and other risk factors for gastric cancer in Hawaii (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14(6):547-58.  
Ref ID: 4565
137. Orjuela MA, Titievsky L, Liu X, Ramirez-Ortiz M, Ponce-Castaneda V, Lecona E, et al. Fruit and vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2005;14(6):1433-40.  
Ref ID: 3412
138. Otani T, Iwasaki M, Hanaoka T, Kobayashi M, Ishihara J, Natsukawa S, et al. Folate, vitamin B6, vitamin B12, and vitamin B2 intake, genetic polymorphisms of related enzymes, and risk of colorectal cancer in a hospital-based case-control study in



- Japan. *Nutr Cancer* 2005;53(1):42-50.  
Ref ID: 4426
139. Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S, Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Plasma folate and risk of colorectal cancer in a nested case-control study: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Causes Control* 2008;19(1):67-74.  
Ref ID: 4235
140. Pelucchi C, Galeone C, Talamini R, Negri E, Parpinel M, Franceschi S, et al. Dietary folate and risk of prostate cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(4):944-8.  
Ref ID: 4475
141. Pelucchi C, Mereghetti M, Talamini R, Negri E, Montella M, Ramazzotti V, et al. Dietary folate, alcohol consumption, and risk of ovarian cancer in an Italian case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(8):2056-8.  
Ref ID: 4447
142. Pelucchi C, Bosetti C, Rossi M, Negri E, La Vecchia C. Selected aspects of Mediterranean diet and cancer risk. *Nutr Cancer* 2009;61(6):756-66.  
Ref ID: 4067
143. Polesel J, Dal Maso L, La Vecchia C, Montella M, Spina M, Crispo A, et al. Dietary folate, alcohol consumption, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Nutr Cancer* 2007;57(2):146-50.  
Ref ID: 3157
144. Potena L, Grigioni F, Masetti M, Magnani G, Coccolo F, Fallani F, et al. Long-term effect of folic acid therapy in heart transplant recipients: follow-up analysis of a randomized study. *Transplantation* 2008;85(8):1146-50.  
Ref ID: 1864
145. Potischman N, Swanson CA, Brinton LA, McAdams M, Barrett RJ, Berman ML, et al. Dietary associations in a case-control study of endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 1993;4(3):239-50.  
Ref ID: 4754
146. Potischman N, Swanson CA, Coates RJ, Gammon MD, Brogan DR, Curtin J, et al. Intake of food groups and associated micronutrients in relation to risk of early-stage breast cancer. *Int J Cancer* 1999;82(3):315-21.  
Ref ID: 4668
147. Prasad MP, Krishna TP, Pasricha S, Krishnaswamy K, Quereshi MA. Esophageal cancer and diet--a case-control study. *Nutr Cancer* 1992;18(1):85-93.  
Ref ID: 4758
148. Qin Jm, Wang Xm, Chen B, Yang L, Li F, He L, et al. [Study on the ingestion of folate and polymorphism of MTHFR C677T with esophageal cancer in Xinjiang Kazakh]. *Chung-Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih Chinese Journal of Epidemiology* 2008;29(1):30-3.  
Ref ID: 4078
149. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Nutritional risks and colorectal cancer in a Portuguese population. *Nutr Hosp* 2005;20(3):165-72.  
Ref ID: 4460
150. Rohan TE, Jain MG, Howe GR, Miller AB. Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):266-9.  
Ref ID: 4827

151. Ronco A, De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Leborgne F. Vegetables, fruits, and related nutrients and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 1999;35(2):111-9.  
Ref ID: 4675
152. Rossi E, Hung J, Beilby JP, Knuiman MW, Divitini ML, Bartholomew H. Folate levels and cancer morbidity and mortality: prospective cohort study from Busselton, Western Australia. *Ann Epidemiol* 2006;16(3):206-12.  
Ref ID: 4832
153. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Dragsted LO, Overvad K, Tjønneland A. Micronutrient Intake and Risk of Urothelial Carcinoma in a Prospective Danish Cohort. *Eur Urol* 2009;56(5):764-70.  
Ref ID: 2901
154. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Dragsted LO, Overvad K, Tjønneland A. Micronutrient intake and risk of colon and rectal cancer in a Danish cohort. *Cancer Epidemiology* 2010;34(1):40-6.  
Ref ID: 4090
155. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Dragsted LO, Overvad K, Tjønneland A. Source-specific effects of micronutrients in lung cancer prevention. *Lung Cancer* 2010;67(3):275-81.  
Ref ID: 4085
156. Satia-Abouta J, Galanko JA, Martin CF, Potter JD, Ammerman A, Sandler RS. Associations of micronutrients with colon cancer risk in African Americans and whites: results from the North Carolina Colon Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(8):747-54.  
Ref ID: 4567
157. Satia-Abouta J, Kristal AR, Patterson RE, Littman AJ, Stratton KL, White E. Dietary supplement use and medical conditions: the VITAL study. *Am J Prev Med* 2003;24(1):43-51.  
Ref ID: 4587
158. Sauer J, Mason JB, Choi SW. Too much folate: a risk factor for cancer and cardiovascular disease? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2009;12(1):30-6.  
Ref ID: 195
159. Schabath MB, Spitz MR, Lerner SP, Pillow PC, Hernandez LM, Delclos GL, et al. Case-control analysis of dietary folate and risk of bladder cancer. *Nutr Cancer* 2005;53(2):144-51.  
Ref ID: 4423
160. Schuz J, Weihkopf T, Kaatsch P. Medication use during pregnancy and the risk of childhood cancer in the offspring. *Eur J Pediatr* 2007;166(5):433-41.  
Ref ID: 4311
161. Sellers TA, Kushi LH, Cerhan JR, Vierkant RA, Gapstur SM, Vachon CM, et al. Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Epidemiology (Cambridge, Mass )* 2001;12(4):420-8.  
Ref ID: 4828
162. Sellers TA, Alberts SR, Vierkant RA, Grabrick DM, Cerhan JR, Vachon CM, et al. High-folate diets and breast cancer survival in a prospective cohort study. *Nutr Cancer* 2002;44(2):139-44.  
Ref ID: 3599
163. Sellers TA, Vierkant RA, Cerhan JR, Gapstur SM, Vachon CM, Olson JE, et al. Interaction of dietary folate intake, alcohol, and risk of hormone receptor-defined

- breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2002;11(10 I):1104-7.  
Ref ID: 3619
164. Senesse P, Touvier M, Kesse E, Faivre J, Boutron-Ruault M-C. Tobacco use and associations of beta-carotene and vitamin intakes with colorectal adenoma risk. *J Nutr* 2005;135(10):2468-72.  
Ref ID: 3367
165. Shannon J, Thomas DB, Ray RM, Kestin M, Koetsawang A, Koetsawang S, et al. Dietary risk factors for invasive and in-situ cervical carcinomas in Bangkok, Thailand. *Cancer Causes Control* 2002;13(8):691-9.  
Ref ID: 4597
166. Shannon J, Phoutrides E, Palma A, Farris P, Peters L, Forester A, et al. Folate intake and prostate cancer risk: a case-control study. *Nutr Cancer* 2009;61(5):617-28.  
Ref ID: 4402
167. Sharp L, Little J, Schofield AC, Pavlidou E, Cotton SC, Miedzybrodzka Z, et al. Folate and breast cancer: the role of polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Cancer Lett* 2002;181(1):65-71.  
Ref ID: 4596
168. Sharp L, Little J, Brockton NT, Cotton SC, Masson LF, Haites NE, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, intakes of folate and related B vitamins and colorectal cancer: a case-control study in a population with relatively low folate intake. *Br J Nutr* 2008;99(2):379-89.  
Ref ID: 4237
169. Shen H, Spitz MR, Wang LE, Hong WK, Wei Q. Polymorphisms of methylene-tetrahydrofolate reductase and risk of lung cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(4):397-401.  
Ref ID: 4644
170. Shen H, Wei Q, Pillow PC, Amos CI, Hong WK, Spitz MR. Dietary folate intake and lung cancer risk in former smokers: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(10):980-6.  
Ref ID: 4557
171. Shrubsole MJ, Jin F, Dai Q, Shu XO, Potter JD, Hebert JR, et al. Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Res* 2001;61(19):7136-41.  
Ref ID: 4630
172. Slattery ML, Schaffer D, Edwards SL, Ma KN, Potter JD. Are dietary factors involved in DNA methylation associated with colon cancer? *Nutr Cancer* 1997;28(1):52-62.  
Ref ID: 4710
173. Slattery ML, Potter JD, Samowitz W, Schaffer D, Leppert M. Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(6):513-8.  
Ref ID: 4669
174. Speizer FE, Colditz GA, Hunter DJ, Rosner B, Hennekens C. Prospective study of smoking, antioxidant intake, and lung cancer in middle-aged women (USA). *Cancer Causes Control* 1999;10(5):475-82.  
Ref ID: 4852
175. Staff AC, Holven K, Loken EB, Sygnetstveit K, Vollset SE, Smeland S. [Does folic acid have effects on other health problems than neural tube defects?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;125(4):438-41.  
Ref ID: 239

176. Stevens VL, McCullough ML, Sun J, Gapstur SM. Folate and other one-carbon metabolism-related nutrients and risk of postmenopausal breast cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *The American journal of clinical nutrition* 2010;91(6):1708-15.  
Ref ID: 4817
177. Stevens VL, Rodriguez C, Pavluck AL, McCullough ML, Thun MJ, Calle EE. Folate nutrition and prostate cancer incidence in a large cohort of US men. *Am J Epidemiol* 2006;163(11):989-96.  
Ref ID: 4831
178. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Barrett MJ, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Dietary and other methyl-group availability factors and pancreatic cancer risk in a cohort of male smokers. *Am J Epidemiol* 2001;153(7):680-7.  
Ref ID: 3702
179. Stolzenberg-Solomon RZ, Albanes D, Nieto FJ, Hartman TJ, Tangrea JA, Rautalahti M, et al. Pancreatic cancer risk and nutrition-related methyl-group availability indicators in male smokers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(6):535-41.  
Ref ID: 1641
180. Sturgeon SR, Ziegler RG, Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, Gridley G. Diet and the risk of vulvar cancer. *Ann Epidemiol* 1991;1(5):427-37.  
Ref ID: 4761
181. Su LJ, Arab L. Nutritional status of folate and colon cancer risk: Evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2001;11(1):65-72.  
Ref ID: 3712
182. Taylor PR, Greenwald P. Nutritional interventions in cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005;23(2):333-45.  
Ref ID: 1184
183. Terry P, Jain M, Miller AB, Howe GR, Rohan TE. Dietary intake of folic acid and colorectal cancer risk in a cohort of women. *Int J Cancer* 2002;97(6):864-7.  
Ref ID: 1548
184. Thompson JR, Fitz GP, Willoughby MLN, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: A case-control study. *Lancet* 2001;358(9297):1935-40.  
Ref ID: 1555
185. Thorand B, Kohlmeier L, Simonsen N, Croghan C, Thamm M. Intake of fruits, vegetables, folic acid and related nutrients and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Public Health Nutrition* 1998;1(3):147-56.  
Ref ID: 4700
186. Tjønneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Nissen SB, Overvad K, et al. Folate intake, alcohol and risk of breast cancer among postmenopausal women in Denmark. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(2):280-6.  
Ref ID: 1158
187. Tseng M, Murray SC, Kupper LL, Sandler RS. Micronutrients and the risk of colorectal adenomas. *Am J Epidemiol* 1996;144(11):1005-14.  
Ref ID: 4722
188. van den DM, Buijsse B, Van Den Berg SW, Ocke MC, Harryvan JL, Nagengast FM, et al. Dietary intake of folate and riboflavin, MTHFR C677T genotype, and colorectal adenoma risk: A Dutch case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2005;14(6):1562-6.  
Ref ID: 3408

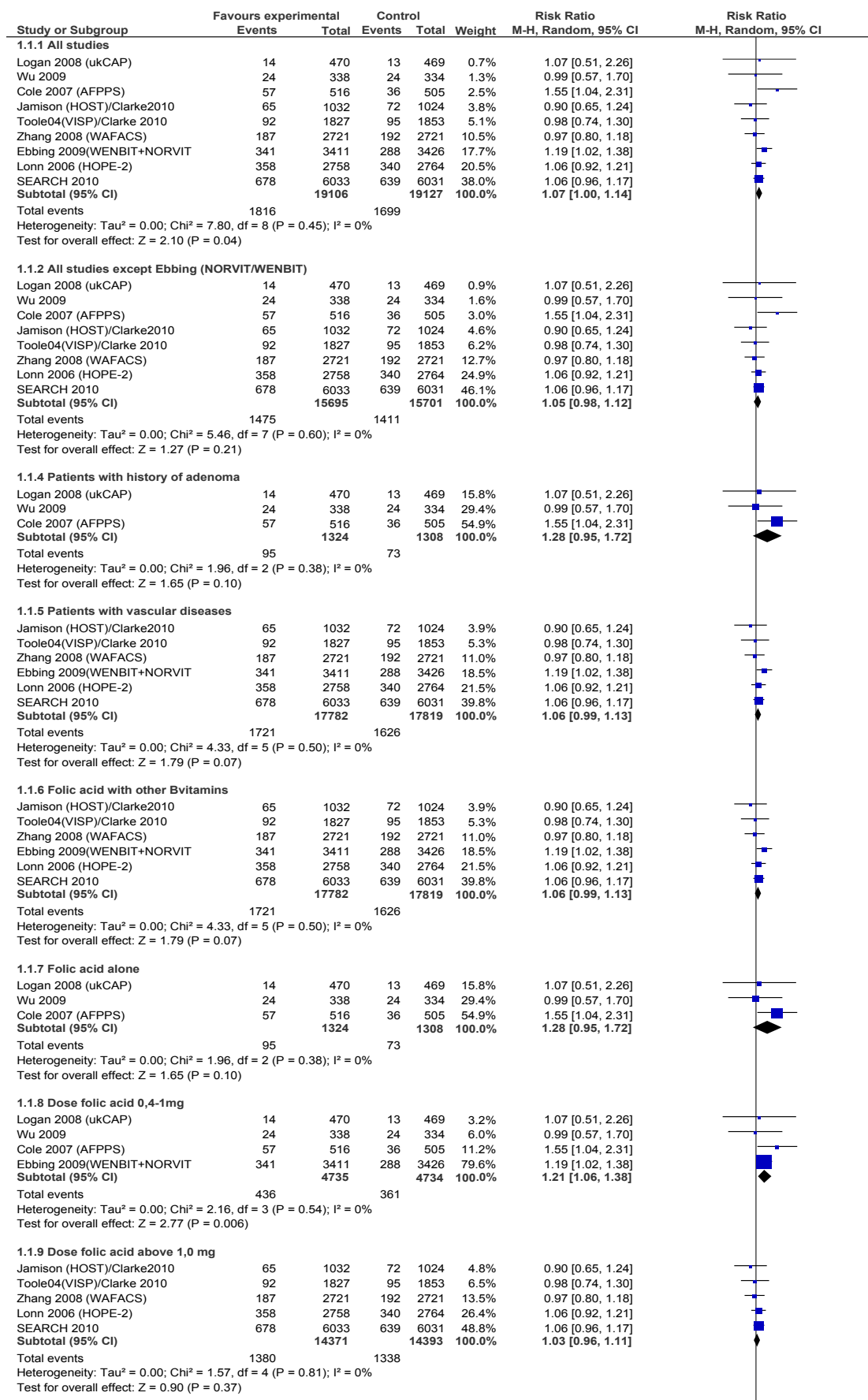
189. VanEenwyk J, Davis FG, Colman N. Folate, vitamin C, and cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1(2):119-24.  
Ref ID: 4757
190. Verreault R, Chu J, Mandelson M, Shy K. A case-control study of diet and invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 1989;43(6):1050-4.  
Ref ID: 1765
191. Voorrips LE, Goldbohm RA, Brants HAM, Van Poppel GAFC, Sturmans F, Hermus RJJ, et al. A prospective cohort study on antioxidant and folate intake and male lung cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2000;9(4):357-65.  
Ref ID: 3741
192. Wang Jt, Ma Xc, Cheng Yy, Ding L, Zhou Q. [A case-control study on the association between folate and cervical cancer]. *Chung-Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih Chinese Journal of Epidemiology* 2006;27(5):424-7.  
Ref ID: 4080
193. Wang L, Chen W, Wang J, Tan Y, Zhou Y, Ding W, et al. Reduced folate carrier gene G80A polymorphism is associated with an increased risk of gastroesophageal cancers in a Chinese population. *Eur J Cancer* 2006;42(18):3206-11.  
Ref ID: 4341
194. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer* 2004;108(3):433-42.  
Ref ID: 3451
195. Wei EK, Giovannucci E, Selhub J, Fuchs CS, Hankinson SE, Ma J. Plasma vitamin B<sub>6</sub> and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(9):684-92.  
Ref ID: 3407
196. Weinstein SJ, Stolzenberg-Solomon R, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Dietary factors of one-carbon metabolism and prostate cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2006;84(4):929-35.  
Ref ID: 3254
197. Weinstein SJ, Ziegler RG, Selhub J, Fears TR, Strickler HD, Brinton LA, et al. Elevated serum homocysteine levels and increased risk of invasive cervical cancer in US women. *Cancer Causes Control* 2001;12(4):317-24.  
Ref ID: 1576
198. Weinstein SJ, Albanes D, Selhub J, Graubard B, Lim U, Taylor PR, et al. One-carbon metabolism biomarkers and risk of colon and rectal cancers. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2008;17(11):3233-40.  
Ref ID: 1868
199. Weinstein SJ, Gridley G, Harty LC, Diehl SR, Brown LM, Winn DM, et al. Folate intake, serum homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T genotype are not associated with oral cancer risk in Puerto Rico. *J Nutr* 2002;132(4):762-7.  
Ref ID: 4619
200. White E, Shannon JS, Patterson RE. Relationship between vitamin and calcium supplement use and colon cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 1997;6(10):769-74.  
Ref ID: 1673
201. Wideroff L, Potischman N, Glass AG, Greer CE, Manos MM, Scott DR, et al. A nested case-control study of dietary factors and the risk of incident cytological abnormalities of

- the cervix. *Nutr Cancer* 1998;30(2):130-6.  
Ref ID: 4694
202. Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Hoffman SC, Nadeau MR, Selhub J. A prospective study on folate, B12, and pyridoxal 5'-phosphate (B6) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(3):209-17.  
Ref ID: 4672
203. Xu WH, Shrubsole MJ, Xiang YB, Cai Q, Zhao Gm, Ruan Zx, et al. Dietary folate intake, MTHFR genetic polymorphisms, and the risk of endometrial cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(2):281-7.  
Ref ID: 4317
204. Zarcone R, Bellini P, Carfora E, Vicinanza G, Raucci F. [Folic acid and cervix dysplasia]. *Minerva ginecologica* 1996;48(10):397-400.  
Ref ID: 2376
205. Zeegers MPA, Goldbohm RA, Van Den Brandt PA. Are retinol, vitamin C, vitamin E, folate and carotenoids intake associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer* 2001;85(7):977-83.  
Ref ID: 3672
206. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA, et al. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *Journal of the American Medical Association* 1999;281(17):1632-7.  
Ref ID: 3780
207. Zhang SM, Hankinson SE, Hunter DJ, Giovannucci EL, Colditz GA, Willett WC. Folate intake and risk of breast cancer characterized by hormone receptor status. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2005;14(8):2004-8.  
Ref ID: 3385
208. Zhang SM, Moore SC, Lin J, Cook NR, Manson JE, Lee IM, et al. Folate, vitamin B6, multivitamin supplements, and colorectal cancer risk in women. *Am J Epidemiol* 2006;163(2):108-15.  
Ref ID: 1961
209. Zhang SM, Willett WC, Selhub J, Hunter DJ, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Plasma folate, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub>, homocysteine, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(5):373-80.  
Ref ID: 3586
210. Zhang SM. Role of vitamins in the risk, prevention, and treatment of breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16(1):19-25.  
Ref ID: 297
211. Zhang Y, Coogan P, Palmer JR, Strom BL, Rosenberg L. Vitamin and mineral use and risk of prostate cancer: the case-control surveillance study. *Cancer Causes Control* 2009;20(5):691-8.  
Ref ID: 4406
212. Zhang ZF, Kurtz RC, Yu GP, Sun M, Gargon N, Karpeh MJ, et al. Adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia: the role of diet. *Nutr Cancer* 1997;27(3):298-309.  
Ref ID: 4714
213. Zhu K, Davidson NE, Hunter S, Yang X, Payne-Wilks K, Roland CL, et al. Methyl-group dietary intake and risk of breast cancer among African-American women: A case-control study by methylation status of the estrogen receptor alpha genes. *Cancer Causes Control* 2003;14(9):827-36.  
Ref ID: 1405

214. Zhu S, Mason J, Shi Y, Hu Y, Li R, Wang M, et al. The interventional effect of folic acid on the development of gastric and other gastrointestinal cancers - Clinical trial and follow-up for seven years. *Chinese Journal of Gastroenterology* 2002;7(2):73-8.  
Ref ID: 2174
215. Ziegler RG, Jones CJ, Brinton LA, Norman SA, Mallin K, Levine RS, et al. Diet and the risk of in situ cervical cancer among white women in the United States. *Cancer Causes Control* 1991;2(1):17-29.  
Ref ID: 4767
216. Ziegler RG, Brinton LA, Hamman RF, Lehman HF, Levine RS, Mallin K, et al. Diet and the risk of invasive cervical cancer among white women in the United States. *Am J Epidemiol* 1990;132(3):432-45.  
Ref ID: 1761

# Vedlegg 6 Alle metaanalyser

## 1.1 Total cancer incidence





**1.1.10 Dose folic acid less than 40 mg**

Logan 2008 (ukCAP)	14	470	13	469	0.7%	1.07 [0.51, 2.26]
Wu 2009	24	338	24	334	1.4%	0.99 [0.57, 1.70]
Cole 2007 (AFPPS)	57	516	36	505	2.6%	1.55 [1.04, 2.31]
Toole04(VISP)/Clarke 2010	92	1827	95	1853	5.3%	0.98 [0.74, 1.30]
Zhang 2008 (WAFACS)	187	2721	192	2721	10.9%	0.97 [0.80, 1.18]
Ebbing 2009(WENBIT+NORVIT)	341	3411	288	3426	18.4%	1.19 [1.02, 1.38]
Lonn 2006 (HOPE-2)	358	2758	340	2764	21.3%	1.06 [0.92, 1.21]
SEARCH 2010	678	6033	639	6031	39.5%	1.06 [0.96, 1.17]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>18074</b>		<b>18103</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.08 [1.01, 1.15]</b>

Total events 1751 1627  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 6.60, df = 7 (P = 0.47); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 2.28 (P = 0.02)

**1.1.11 Folic acid 0.4-1 mg in studies with less than 30% current smokers**

Logan 2008 (ukCAP)	14	470	13	469	15.8%	1.07 [0.51, 2.26]
Wu 2009	24	338	24	334	29.4%	0.99 [0.57, 1.70]
Cole 2007 (AFPPS)	57	516	36	505	54.9%	1.55 [1.04, 2.31]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>1324</b>		<b>1308</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.28 [0.95, 1.72]</b>

Total events 95 73  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 1.96, df = 2 (P = 0.38); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 1.65 (P = 0.10)

**1.1.12 Studies with less than 15% current smokers**

Wu 2009	24	338	24	334	1.9%	0.99 [0.57, 1.70]
Zhang 2008 (WAFACS)	187	2721	192	2721	14.9%	0.97 [0.80, 1.18]
Lonn 2006 (HOPE-2)	358	2758	340	2764	29.2%	1.06 [0.92, 1.21]
SEARCH 2010	678	6033	639	6031	54.0%	1.06 [0.96, 1.17]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>11850</b>		<b>11850</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.04 [0.97, 1.13]</b>

Total events 1247 1195  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.65, df = 3 (P = 0.89); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)

**1.1.13 Studies with more than 15% current smokers**

Cole 2007 (AFPPS)	57	516	36	505	15.6%	1.55 [1.04, 2.31]
Jamison (HOST)/Clarke2010	65	1032	72	1024	20.5%	0.90 [0.65, 1.24]
Toole04(VISP)/Clarke 2010	92	1827	95	1853	24.3%	0.98 [0.74, 1.30]
Ebbing 2009(WENBIT+NORVIT)	341	3411	288	3426	39.6%	1.19 [1.02, 1.38]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>6786</b>		<b>6808</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.12 [0.93, 1.35]</b>

Total events 555 491  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.02; Chi<sup>2</sup> = 5.80, df = 3 (P = 0.12); I<sup>2</sup> = 48%  
Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)

**1.1.14 Studies with less than 30% current smokers**

Wu 2009	24	338	24	334	1.6%	0.99 [0.57, 1.70]
Cole 2007 (AFPPS)	57	516	36	505	3.0%	1.55 [1.04, 2.31]
Jamison (HOST)/Clarke2010	65	1032	72	1024	4.6%	0.90 [0.65, 1.24]
Toole04(VISP)/Clarke 2010	92	1827	95	1853	6.2%	0.98 [0.74, 1.30]
Zhang 2008 (WAFACS)	187	2721	192	2721	12.8%	0.97 [0.80, 1.18]
Lonn 2006 (HOPE-2)	358	2758	340	2764	25.2%	1.06 [0.92, 1.21]
SEARCH 2010	678	6033	639	6031	46.5%	1.06 [0.96, 1.17]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>15225</b>		<b>15232</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.05 [0.98, 1.12]</b>

Total events 1461 1398  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 5.45, df = 6 (P = 0.49); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 1.25 (P = 0.21)

**1.1.15 Studies with more than 30 % current smokers**

Ebbing 2009(WENBIT+NORVIT)	341	3411	288	3426	100.0%	1.19 [1.02, 1.38]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>3411</b>		<b>3426</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.19 [1.02, 1.38]</b>

Total events 341 288  
Heterogeneity: Not applicable  
Test for overall effect: Z = 2.27 (P = 0.02)

**1.1.16 Studies with less than 70% men**

Logan 2008 (ukCAP)	14	470	13	469	4.3%	1.07 [0.51, 2.26]
Wu 2009	24	338	24	334	7.9%	0.99 [0.57, 1.70]
Cole 2007 (AFPPS)	57	516	36	505	14.2%	1.55 [1.04, 2.31]
Toole04(VISP)/Clarke 2010	92	1827	95	1853	26.6%	0.98 [0.74, 1.30]
Zhang 2008 (WAFACS)	187	2721	192	2721	47.0%	0.97 [0.80, 1.18]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>5872</b>		<b>5882</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.05 [0.90, 1.23]</b>

Total events 374 360  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 4.48, df = 4 (P = 0.34); I<sup>2</sup> = 11%  
Test for overall effect: Z = 0.59 (P = 0.56)

**1.1.17 Studies with more than 70% men**

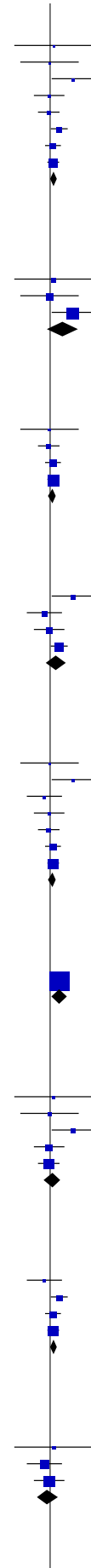
Jamison (HOST)/Clarke2010	65	1032	72	1024	4.9%	0.90 [0.65, 1.24]
Ebbing 2009 Mortality	341	3411	288	3426	22.5%	1.19 [1.02, 1.38]
Lonn 2006 (HOPE-2)	358	2758	340	2764	26.0%	1.06 [0.92, 1.21]
SEARCH 2010	678	6033	639	6031	46.6%	1.06 [0.96, 1.17]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>13234</b>		<b>13245</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.08 [1.00, 1.16]</b>

Total events 1442 1339  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 3.10, df = 3 (P = 0.38); I<sup>2</sup> = 3%  
Test for overall effect: Z = 2.04 (P = 0.04)

**1.1.18 Studies with mean follow up < 5 yrs (60 months)**

Logan 2008 (ukCAP)	14	470	13	469	7.5%	1.07 [0.51, 2.26]
Jamison (HOST)/Clarke2010	65	1032	72	1024	39.4%	0.90 [0.65, 1.24]
Toole04(VISP)/Clarke 2010	92	1827	95	1853	53.1%	0.98 [0.74, 1.30]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>3329</b>		<b>3346</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.95 [0.78, 1.17]</b>

Total events 171 180  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.29, df = 2 (P = 0.87); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 0.46 (P = 0.65)



**1.1.19 Studies with mean follow-up >- 5yrs**

Wu 2009	24	338	24	334	2.0%	0.99 [0.57, 1.70]
Cole 2007 (AFPPS)	57	516	36	505	3.7%	1.55 [1.04, 2.31]
Zhang 2008 (WAFACS)	187	2721	192	2721	13.9%	0.97 [0.80, 1.18]
Ebbing 2009(WENBIT+NORVIT)	341	3411	288	3426	21.1%	1.19 [1.02, 1.38]
Lonn 2006 (HOPE-2)	358	2758	340	2764	23.6%	1.06 [0.92, 1.21]
SEARCH 2010	678	6033	639	6031	35.6%	1.06 [0.96, 1.17]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>15777</b>		<b>15781</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.09 [1.00, 1.18]</b>

Total events 1645 1519  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 6.15, df = 5 (P = 0.29); I<sup>2</sup> = 19%  
Test for overall effect: Z = 2.06 (P = 0.04)

**1.1.20 Studies with mean exposure to folic acid < 5 yrs**

Logan 2008 (ukCAP)	14	470	13	469	3.1%	1.07 [0.51, 2.26]
Jamison (HOST)/Clarke2010	65	1032	72	1024	15.6%	0.90 [0.65, 1.24]
Toole04(VISP)/Clarke 2010	92	1827	95	1853	20.6%	0.98 [0.74, 1.30]
Ebbing 2009(WENBIT+NORVIT)	341	3411	288	3426	60.7%	1.19 [1.02, 1.38]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>6740</b>		<b>6772</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.09 [0.96, 1.24]</b>

Total events 512 468  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 3.22, df = 3 (P = 0.36); I<sup>2</sup> = 7%  
Test for overall effect: Z = 1.29 (P = 0.20)

**1.1.21 Studies with mean exposure to folic acid >- 5 yrs (60 months)**

Wu 2009	24	338	24	334	2.1%	0.99 [0.57, 1.70]
Cole 2007 (AFPPS)	57	516	36	505	3.9%	1.55 [1.04, 2.31]
Zhang 2008 (WAFACS)	187	2721	192	2721	15.7%	0.97 [0.80, 1.18]
Lonn 2006 (HOPE-2)	358	2758	340	2764	29.1%	1.06 [0.92, 1.21]
SEARCH 2010	678	6033	639	6031	49.2%	1.06 [0.96, 1.17]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>12366</b>		<b>12355</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.06 [0.98, 1.15]</b>

Total events 1304 1231  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 4.28, df = 4 (P = 0.37); I<sup>2</sup> = 7%  
Test for overall effect: Z = 1.42 (P = 0.16)

**1.1.22 Folic acid and aspirin**

Logan 2008 (ukCAP)	14	470	13	469	22.3%	1.07 [0.51, 2.26]
Cole 2007 (AFPPS)	57	516	36	505	77.7%	1.55 [1.04, 2.31]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>986</b>		<b>974</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.43 [1.00, 2.03]</b>

Total events 71 49  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.72, df = 1 (P = 0.40); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 1.99 (P = 0.05)

**1.1.23 Folic acid, no aspirin**

Wu 2009	24	338	24	334	1.4%	0.99 [0.57, 1.70]
Jamison (HOST)/Clarke2010	65	1032	72	1024	3.9%	0.90 [0.65, 1.24]
Toole04(VISP)/Clarke 2010	92	1827	95	1853	5.2%	0.98 [0.74, 1.30]
Zhang 2008 (WAFACS)	187	2721	192	2721	10.8%	0.97 [0.80, 1.18]
Ebbing 2009(WENBIT+NORVIT)	341	3411	288	3426	18.3%	1.19 [1.02, 1.38]
Lonn 2006 (HOPE-2)	358	2758	340	2764	21.2%	1.06 [0.92, 1.21]
SEARCH 2010	678	6033	639	6031	39.2%	1.06 [0.96, 1.17]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>18120</b>		<b>18153</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.06 [0.99, 1.13]</b>

Total events 1745 1650  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 4.39, df = 6 (P = 0.62); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 1.78 (P = 0.08)

**1.1.24 All studies, no fortification**

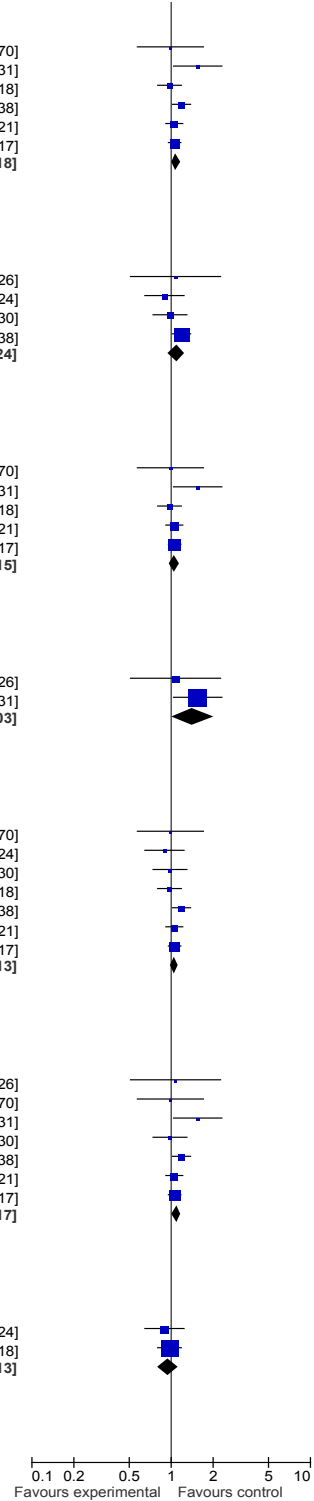
Logan 2008 (ukCAP)	14	470	13	469	0.8%	1.07 [0.51, 2.26]
Wu 2009	24	338	24	334	1.5%	0.99 [0.57, 1.70]
Cole 2007 (AFPPS)	57	516	36	505	2.9%	1.55 [1.04, 2.31]
Toole04(VISP)/Clarke 2010	92	1827	95	1853	5.9%	0.98 [0.74, 1.30]
Ebbing 2009(WENBIT+NORVIT)	341	3411	288	3426	20.6%	1.19 [1.02, 1.38]
Lonn 2006 (HOPE-2)	358	2758	340	2764	23.9%	1.06 [0.92, 1.21]
SEARCH 2010	678	6033	639	6031	44.3%	1.06 [0.96, 1.17]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>15353</b>		<b>15382</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.09 [1.02, 1.17]</b>

Total events 1564 1435  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 5.44, df = 6 (P = 0.49); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 2.50 (P = 0.01)

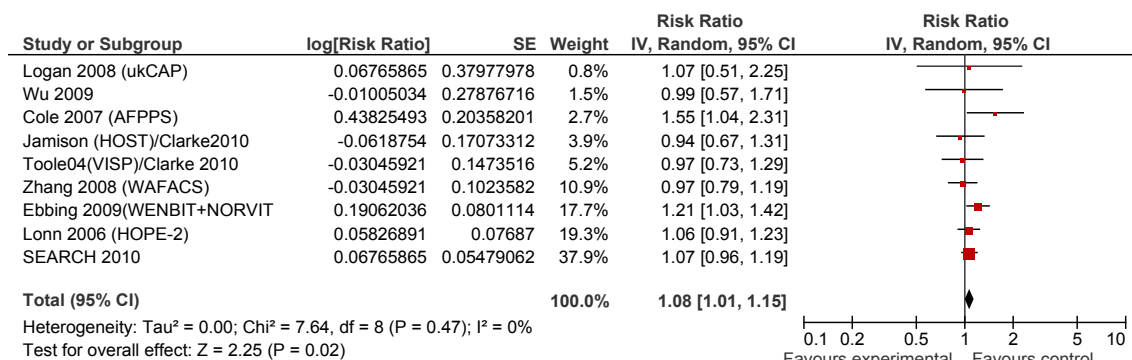
**1.1.25 All studies, fortification**

Jamison (HOST)/Clarke2010	65	1032	72	1024	26.4%	0.90 [0.65, 1.24]
Zhang 2008 (WAFACS)	187	2721	192	2721	73.6%	0.97 [0.80, 1.18]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>3753</b>		<b>3745</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.95 [0.81, 1.13]</b>

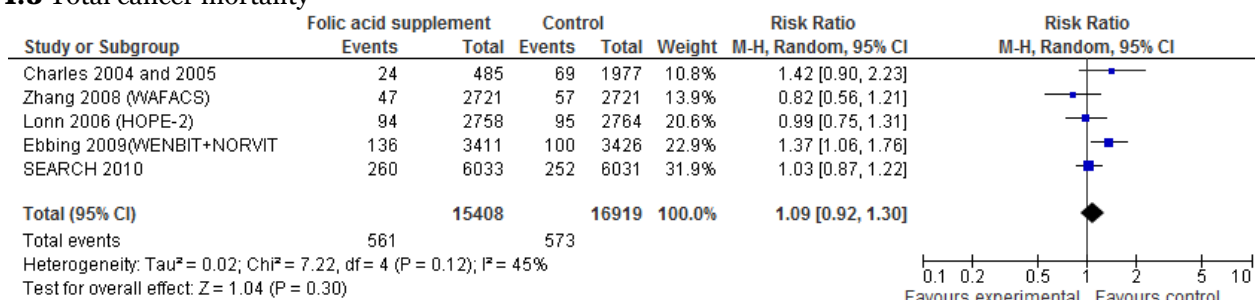
Total events 252 264  
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.19, df = 1 (P = 0.66); I<sup>2</sup> = 0%  
Test for overall effect: Z = 0.57 (P = 0.57)



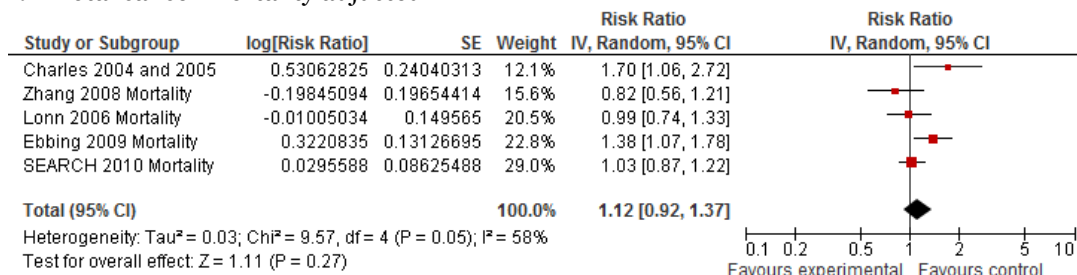
## 1.2 Total cancer incidence adjusted



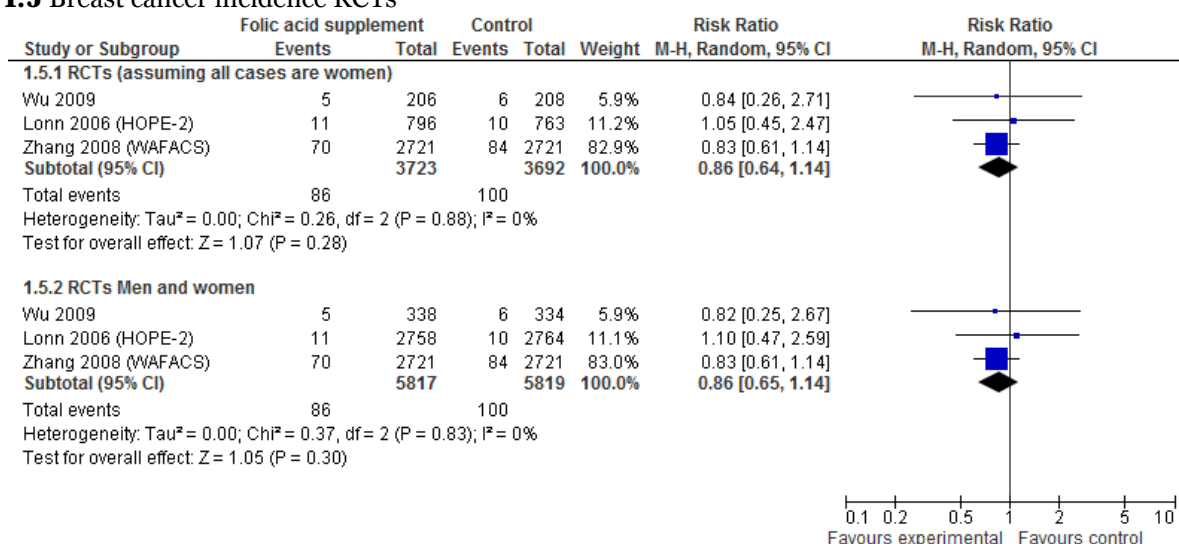
## 1.3 Total cancer mortality



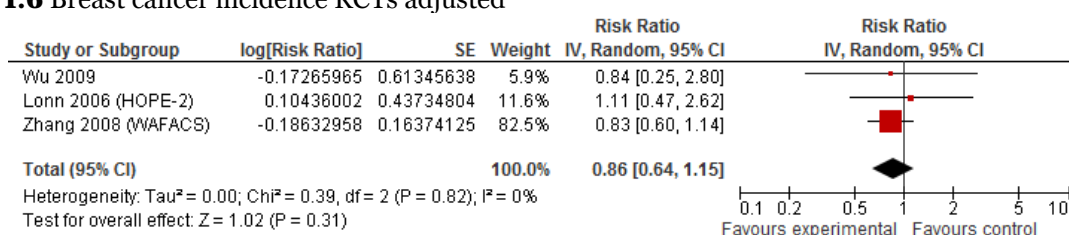
## 1.4 Total cancer mortality adjusted



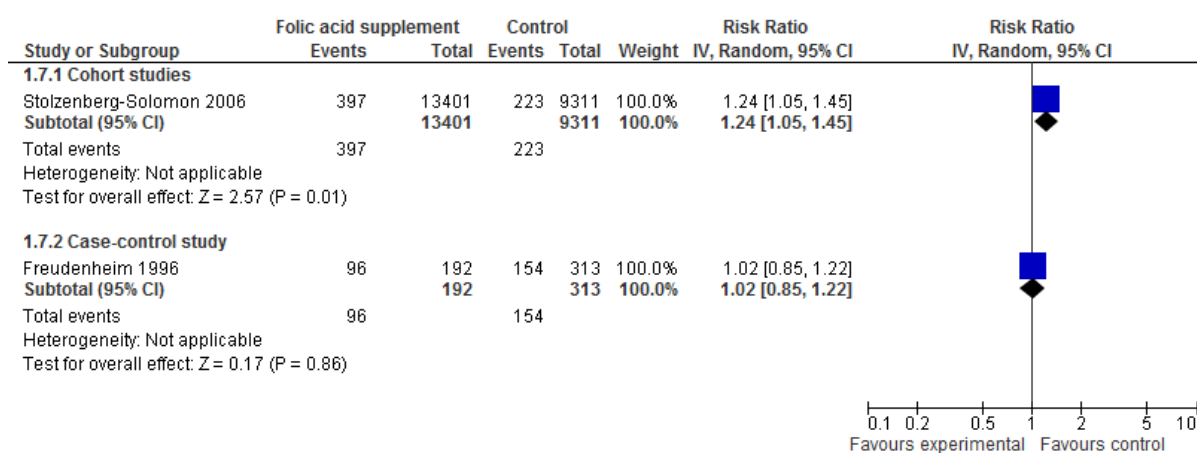
## 1.5 Breast cancer incidence RCTs



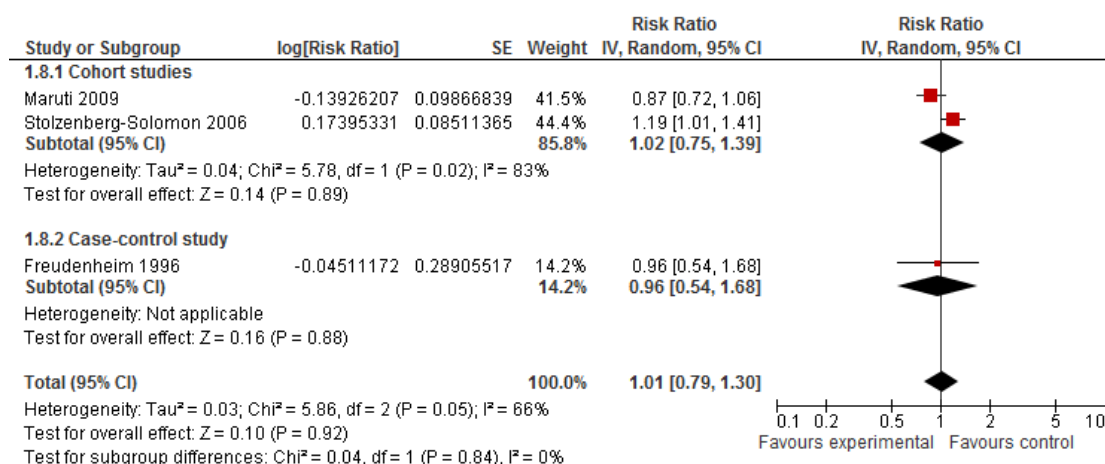
## 1.6 Breast cancer incidence RCTs adjusted



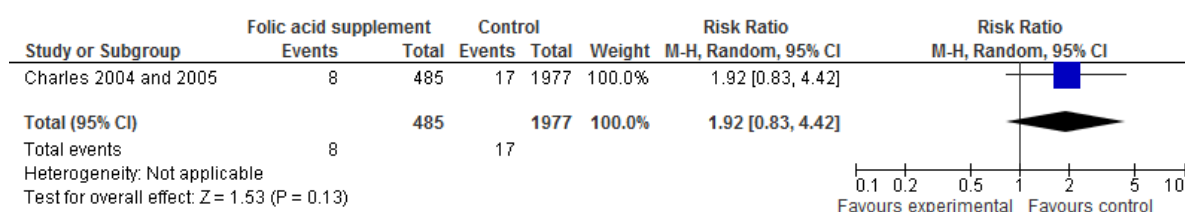
## 1.7 Breast cancer incidence cohort and case-control studies



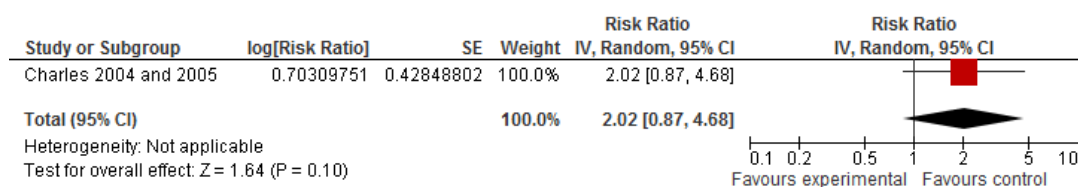
## 1.8 Breast cancer incidence cohort and case control adjusted



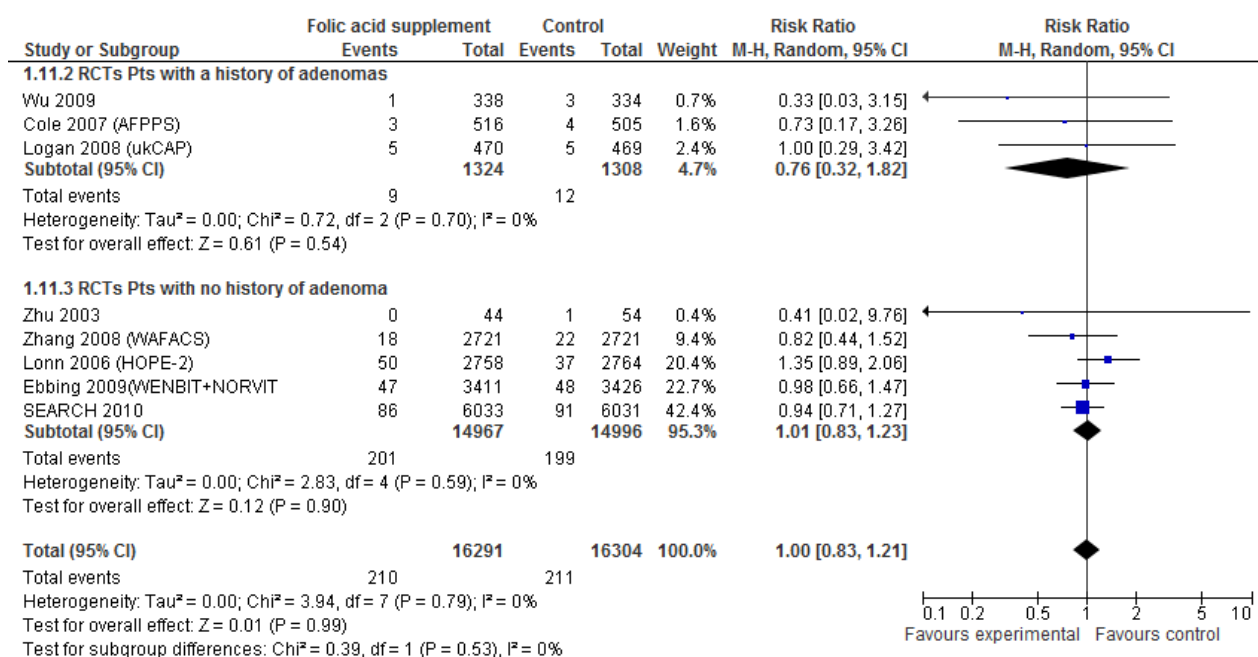
## 1.9 Breast cancer mortality



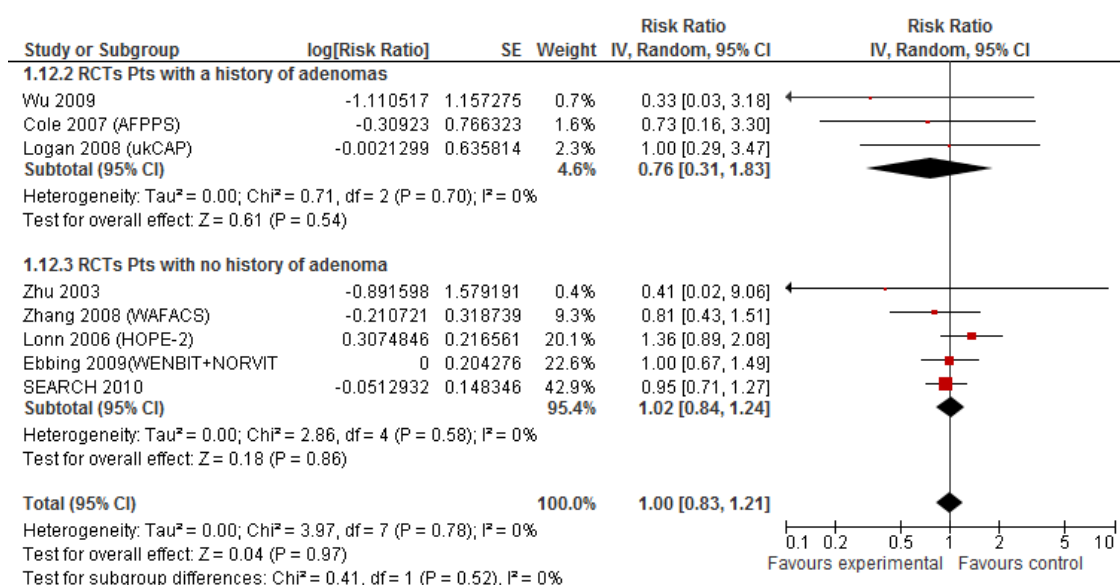
## 1.10 Breast cancer mortality adjusted



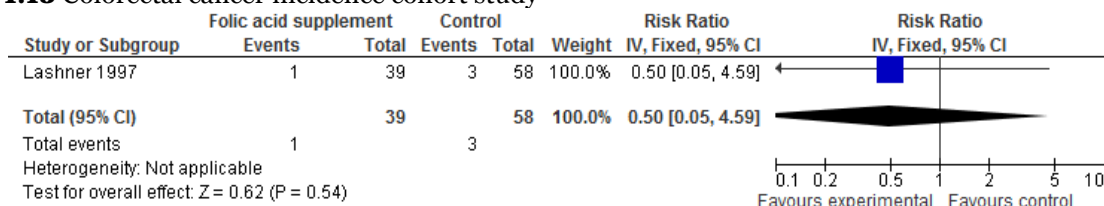
## 1.11 Colorectal cancer incidence RCTs



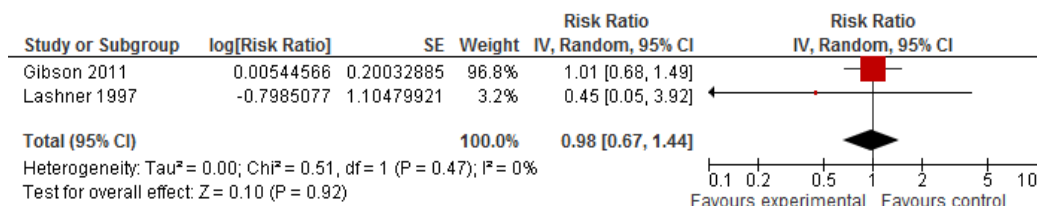
## 1.12 Colorectal cancer incidence RCTs adjusted



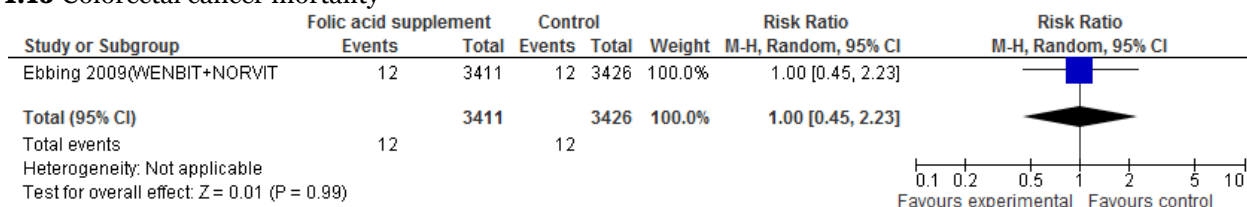
### 1.13 Colorectal cancer incidence cohort study



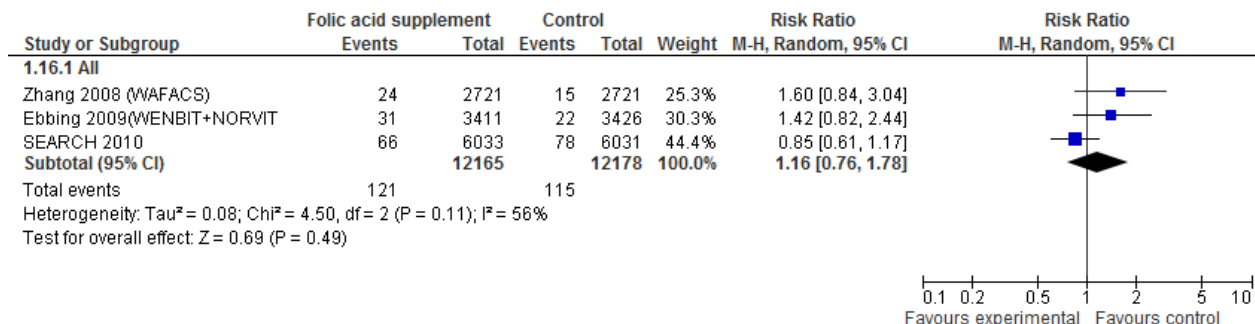
### 1.14 Colorectal cancer incidence cohort study adjusted



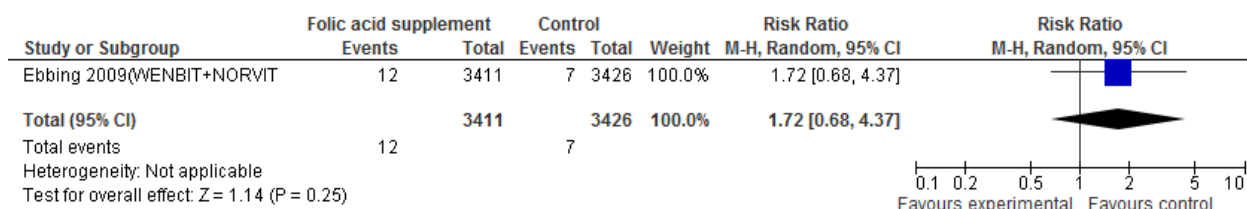
### 1.15 Colorectal cancer mortality



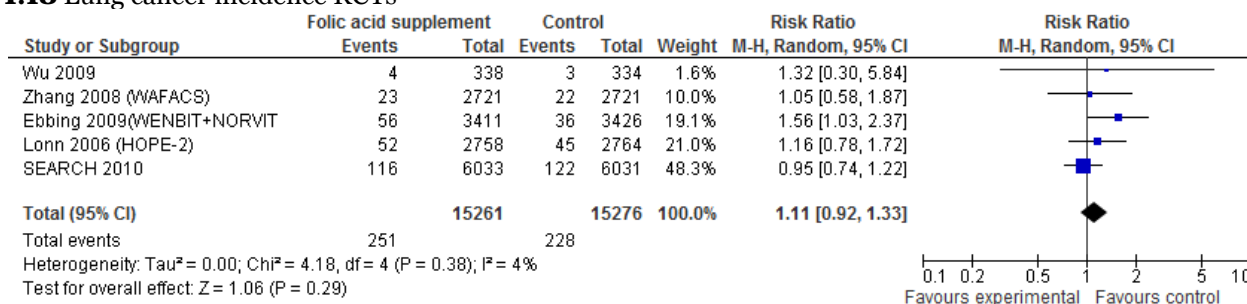
### 1.16 Hematological cancer incidence



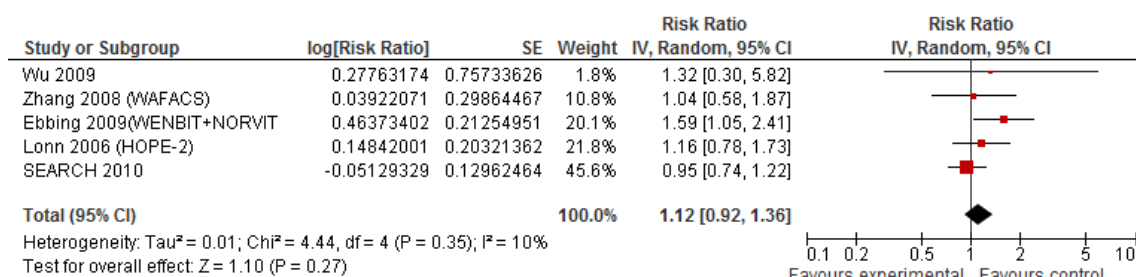
## 1.17 Hematological cancer mortality



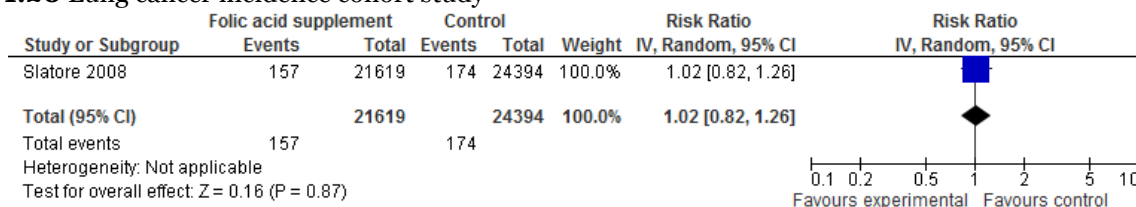
## 1.18 Lung cancer incidence RCTs



## 1.19 Lung cancer incidence RCTs adjusted

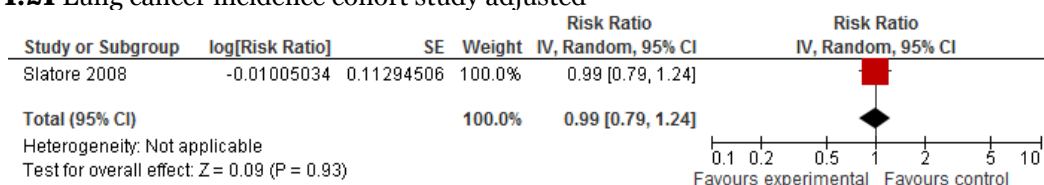


## 1.20 Lung cancer incidence cohort study

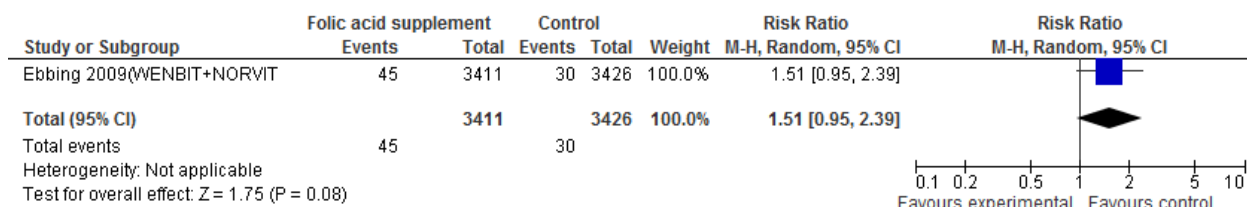




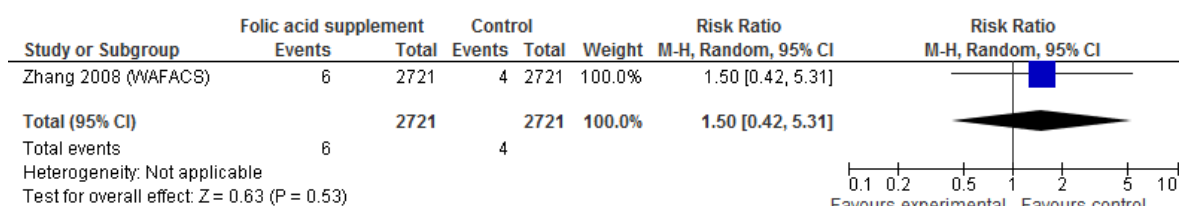
### 1.21 Lung cancer incidence cohort study adjusted



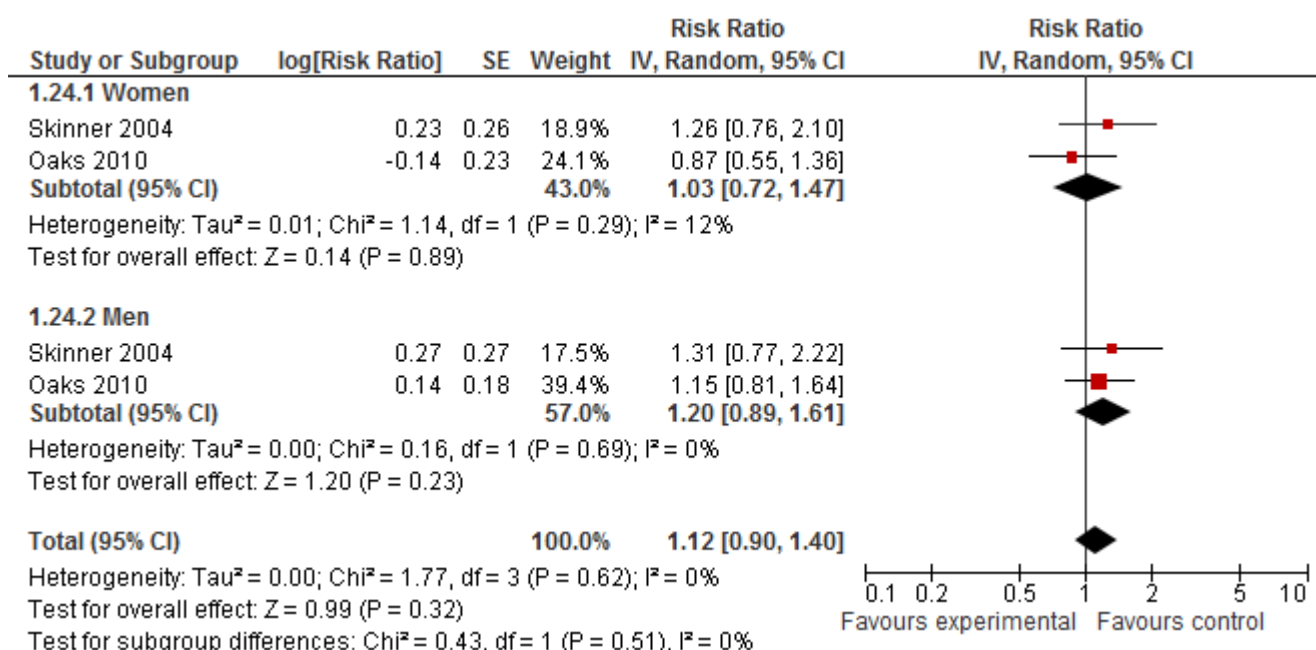
### 1.22 Lung cancer mortality



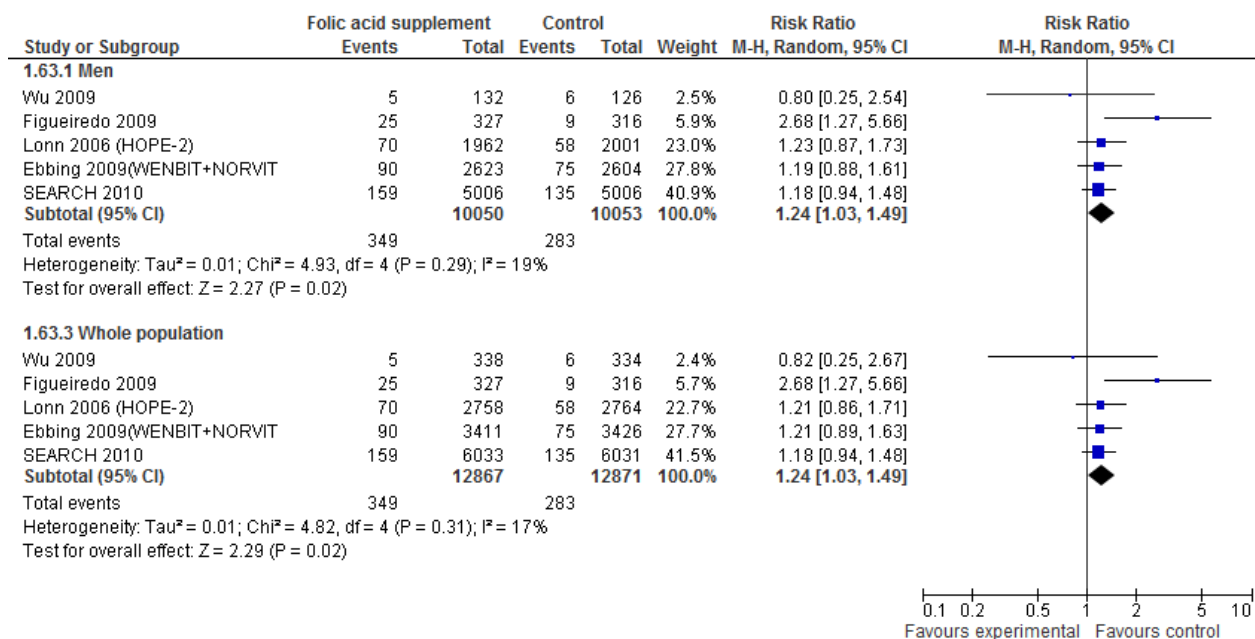
### 1.23 Pancreas cancer incidence RCT



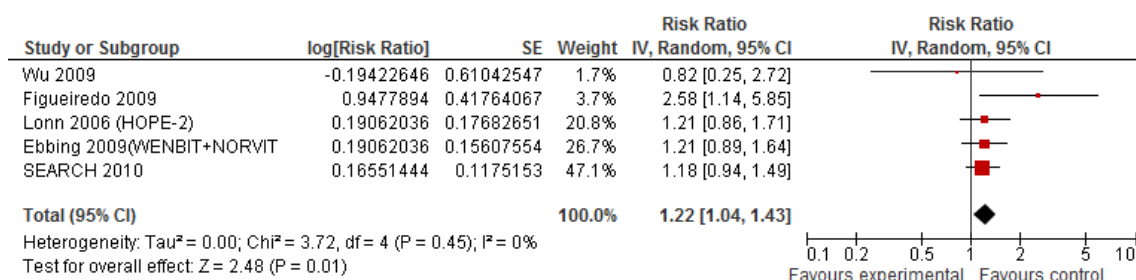
### 1.24 Pancreas cancer incidence cohort studies adjusted



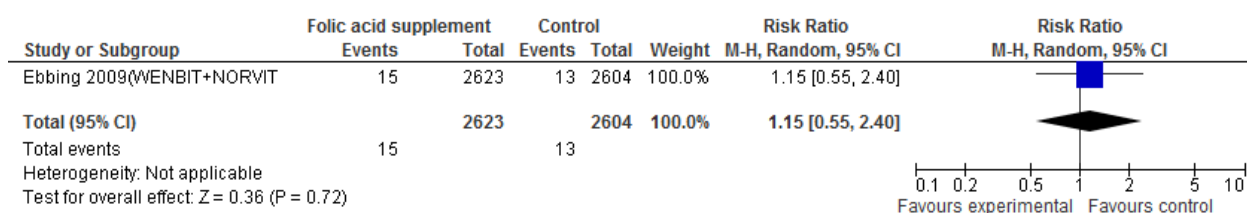
## 1.25 Prostate cancer incidence



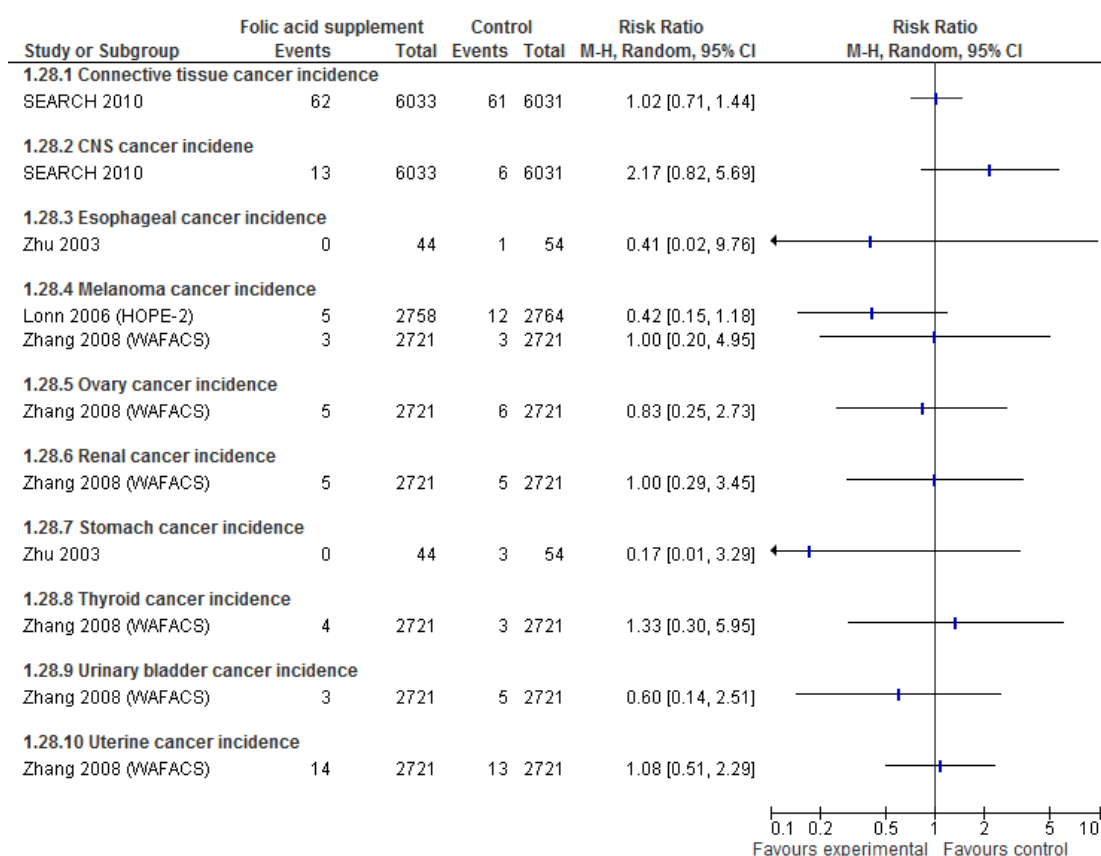
## 1.26 Prostate cancer incidence adjusted



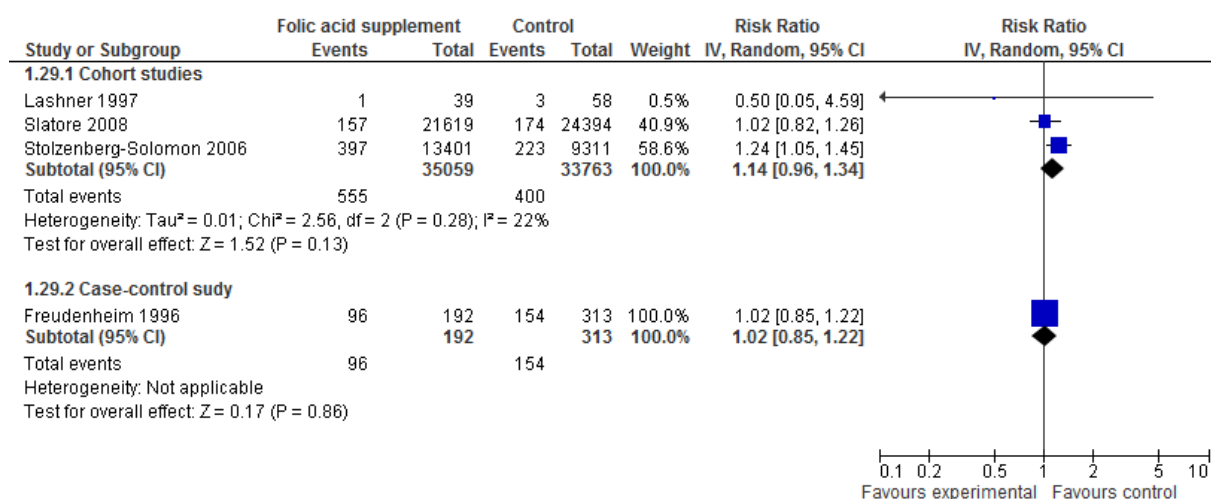
## 1.27 Prostate cancer mortality



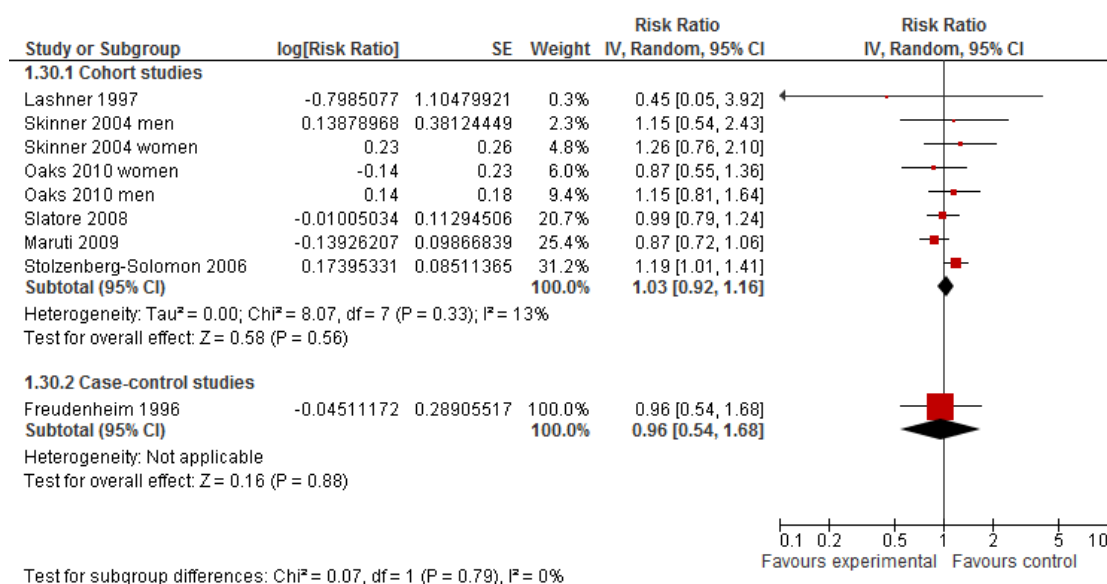
## 1.28 Other cancer incidences



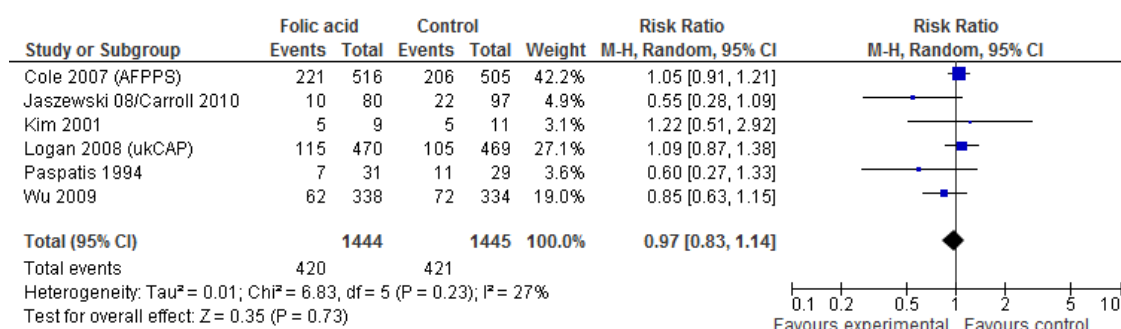
### 1.29 Site-specific cancer incidence case control and cohort studies



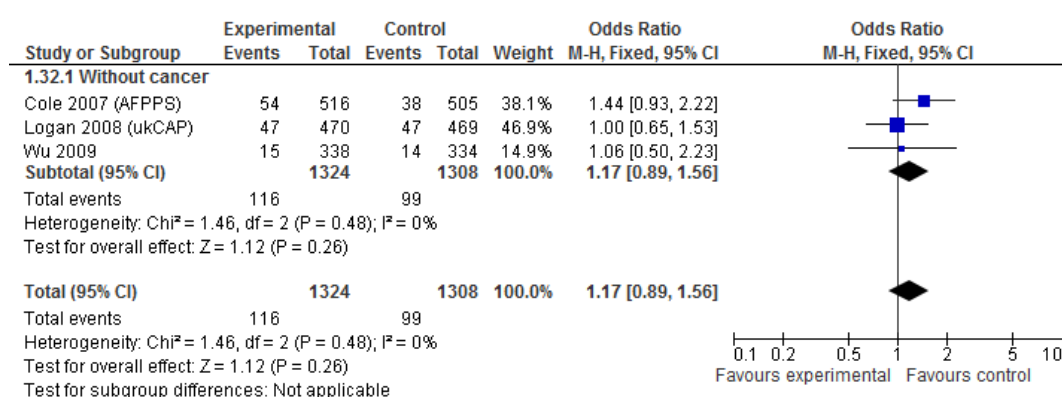
### 1.30 Site-specific cancer incidence case control and cohort studies adjusted



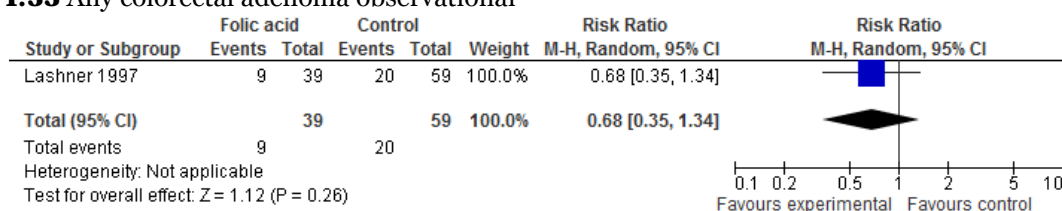
### 1.31 Any colorectal adenoma RCT



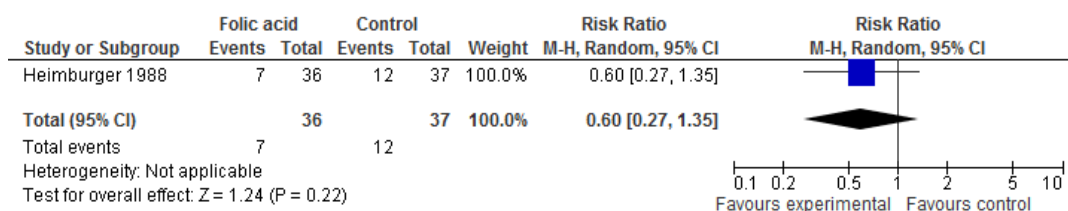
### 1.32 Advanced colorectal lesion RCT



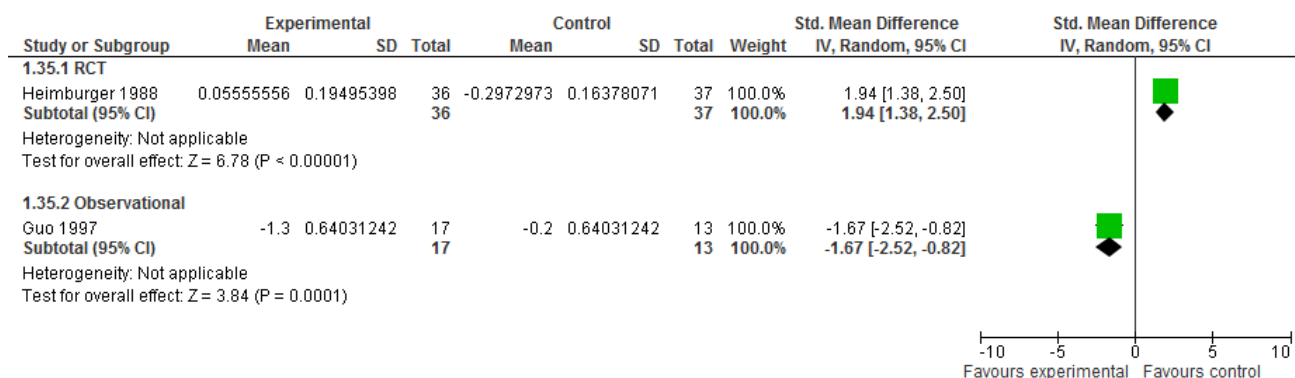
### 1.33 Any colorectal adenoma observational



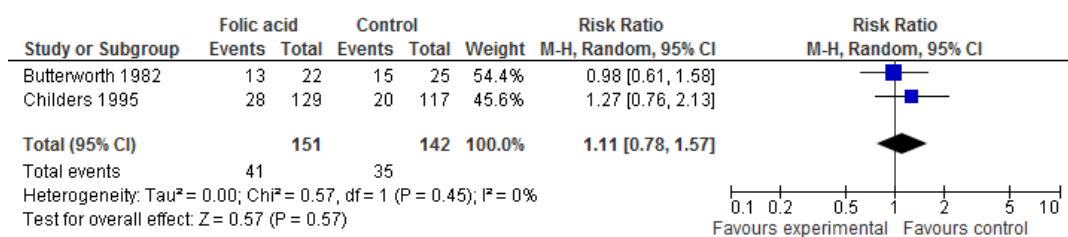
### 1.34 Lung/bronchial RCT



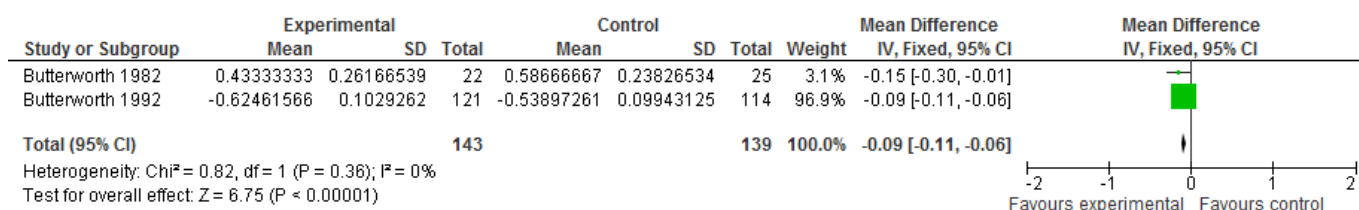
### 1.35 Lung/bronchial score



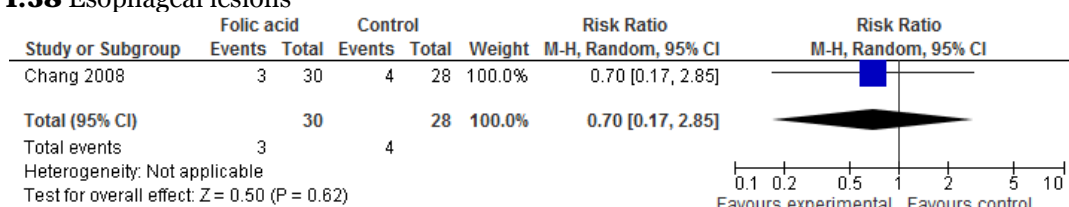
### 1.36 Cervical lesions RCT



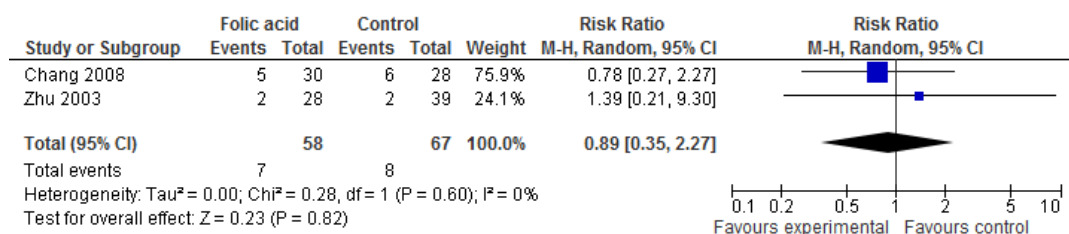
### 1.37 Cervical lesions RCT score



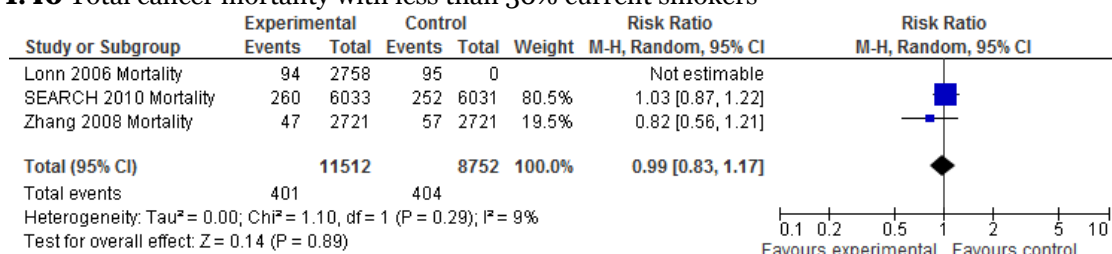
### 1.38 Esophageal lesions



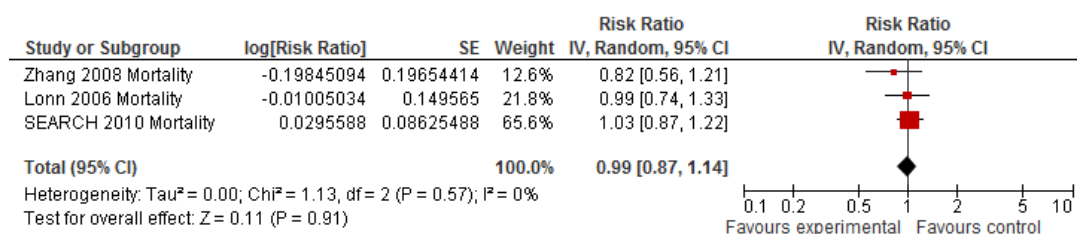
### 1.39 Gastric lesions



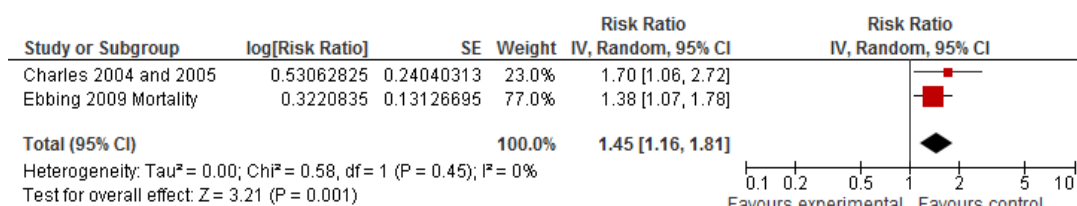
### 1.40 Total cancer mortality with less than 30% current smokers



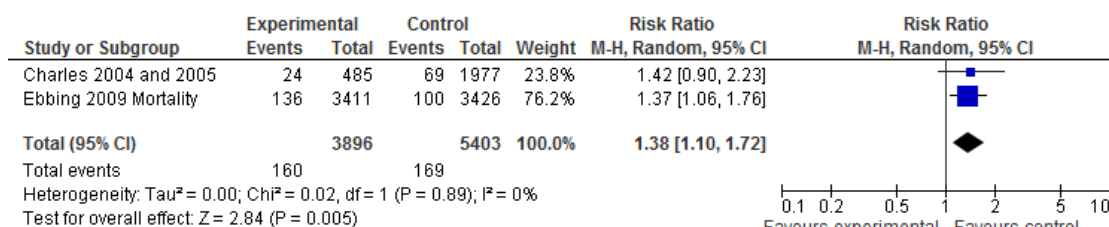
### 1.41 Total cancer mortality adjusted with less than 30% smokers



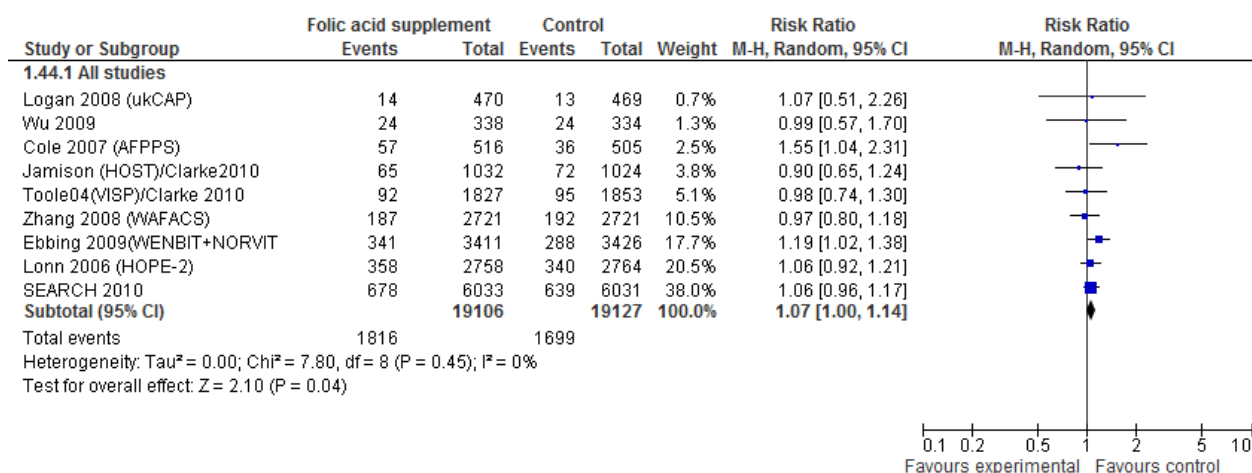
### 1.42 Total cancer mortality adjusted with more than 30 % smokers



### 1.43 Total cancer mortality in studies with more than 30% current smokers

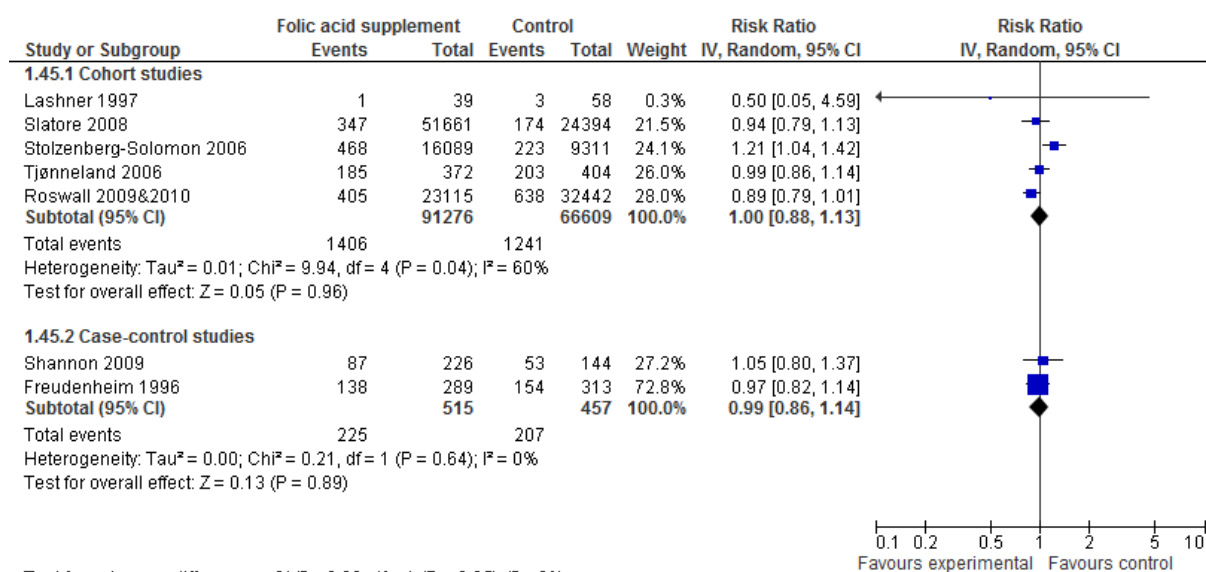


### 1.44 Total cancer incidence (figure made for funnel)

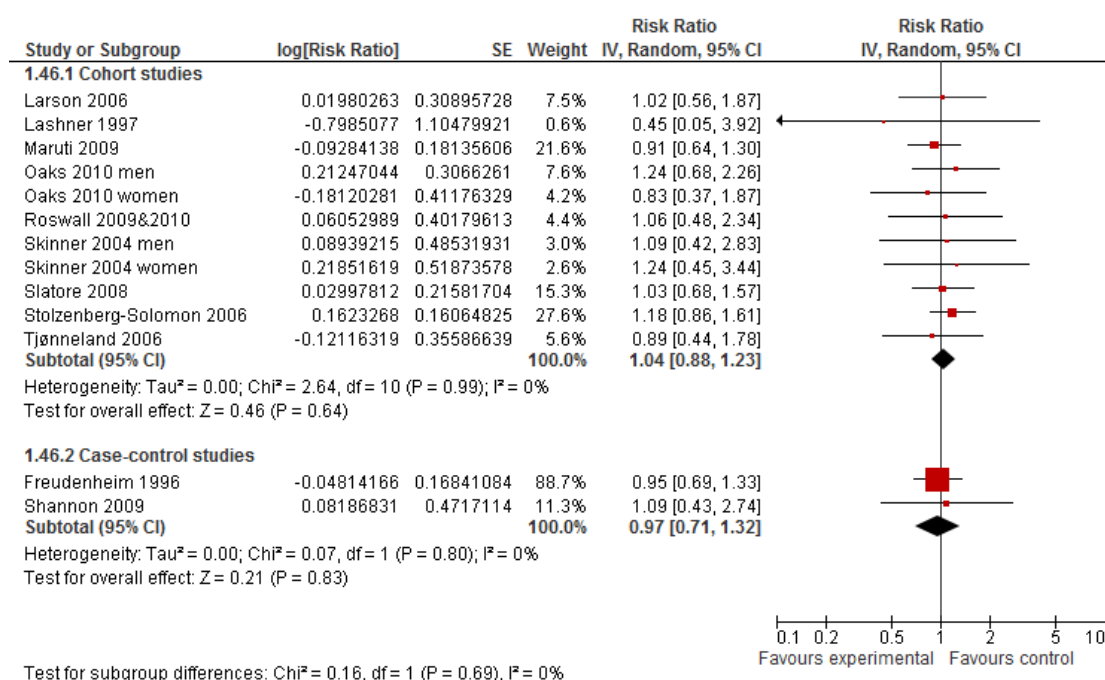




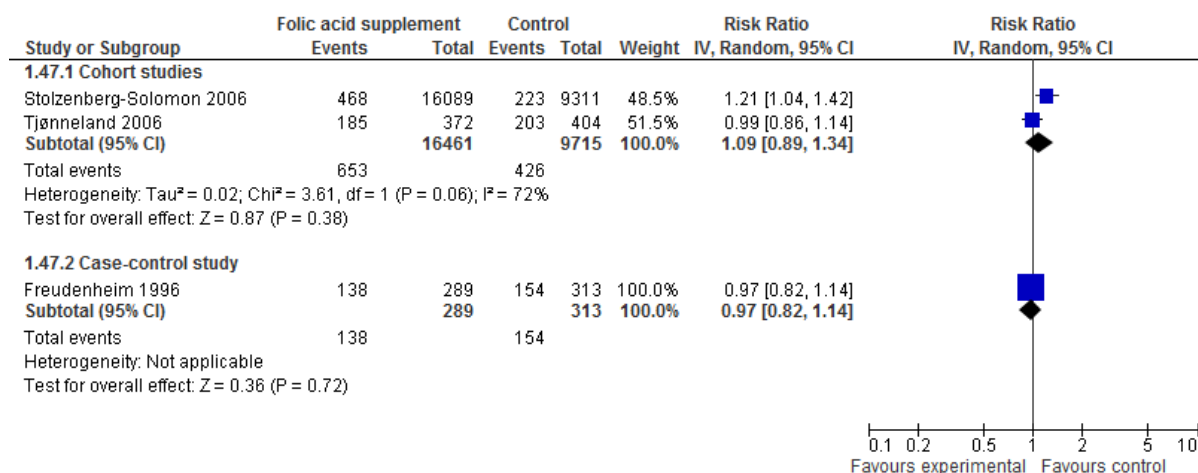
### 1.45 Alle doses-1.29 Site-specific cancer incidence case control and cohort studies



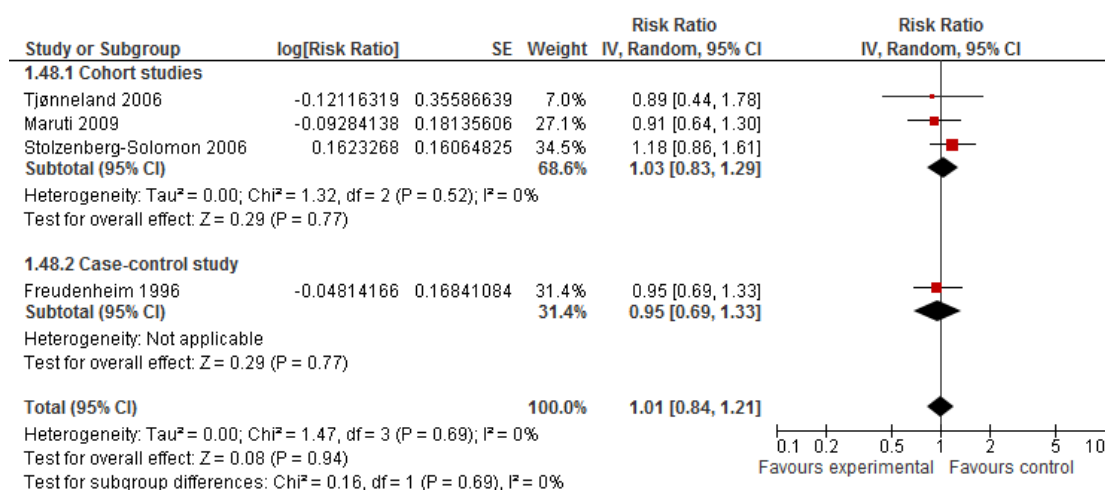
### 1.46 Alle doser -1.30 Site-specific cancer incidence case control and cohort studies adjusted



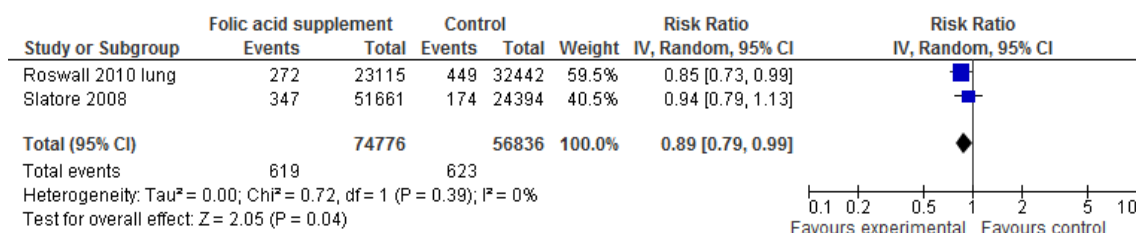
### 1.47 Alle dose-1.7 Breast cancer incidence cohort and case control studies



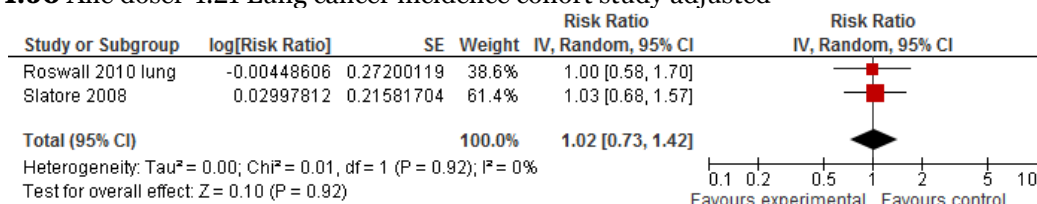
### 1.48 Alle doser-1.8 Breast cancer incidence cohort and case control adjusted



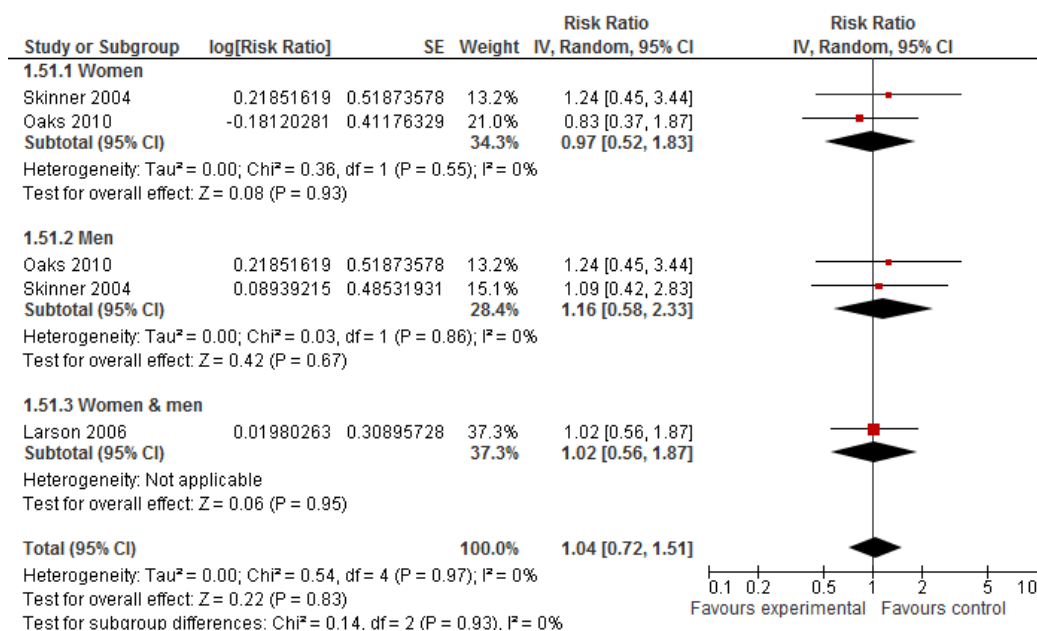
### 1.49 Alle doser-1.20 Lung cancer incidence cohort study



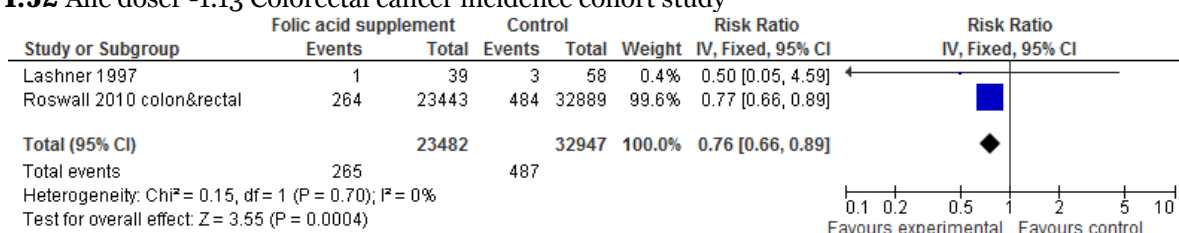
### 1.50 Alle doser-1.21 Lung cancer incidence cohort study adjusted



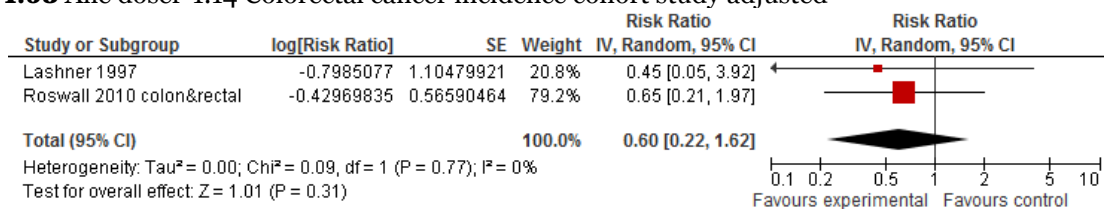
### 1.51 Alle doser-1.24 Pancreas cancer incidence cohort studies adjusted



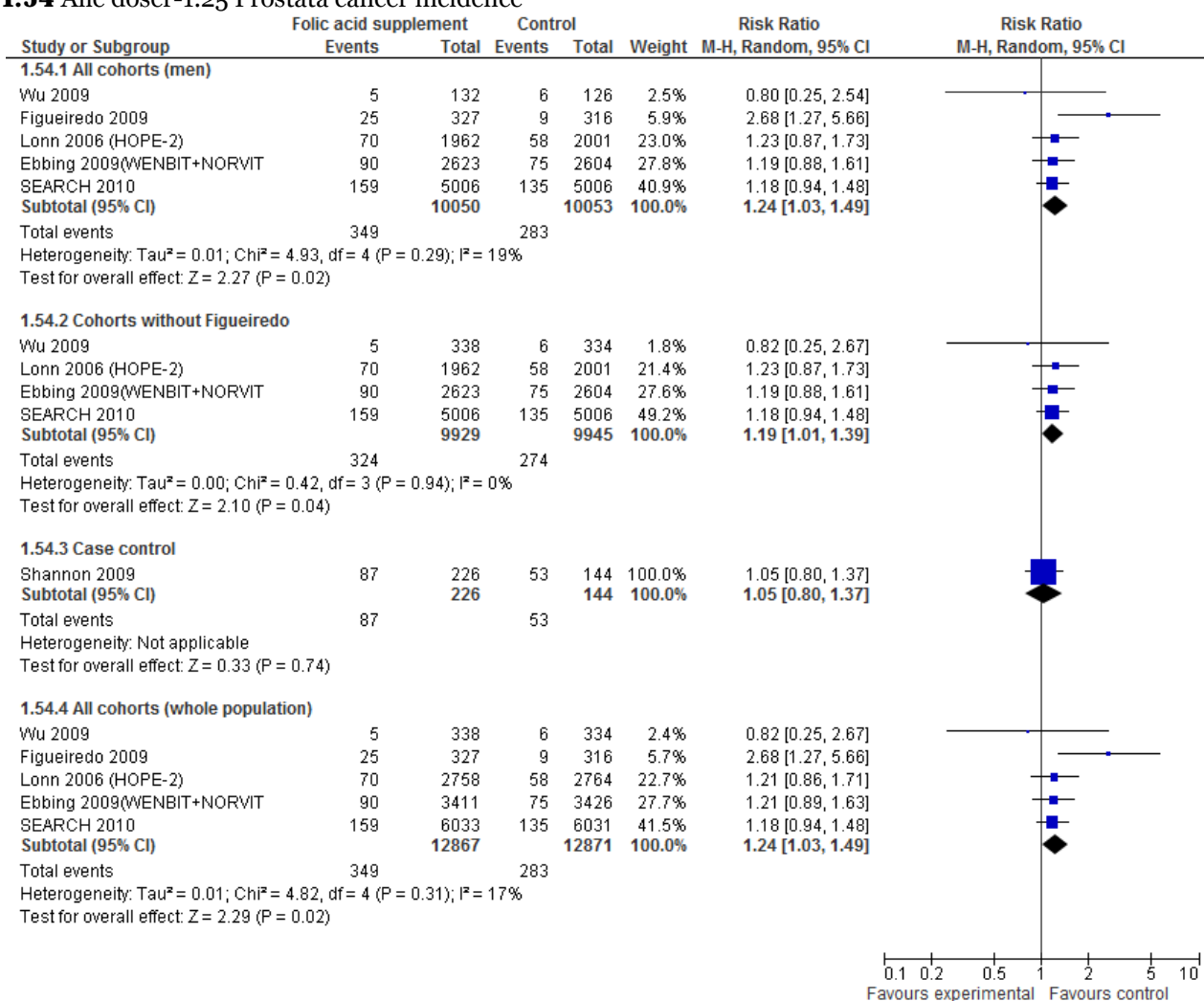
### 1.52 Alle doser -1.13 Colorectal cancer incidence cohort study



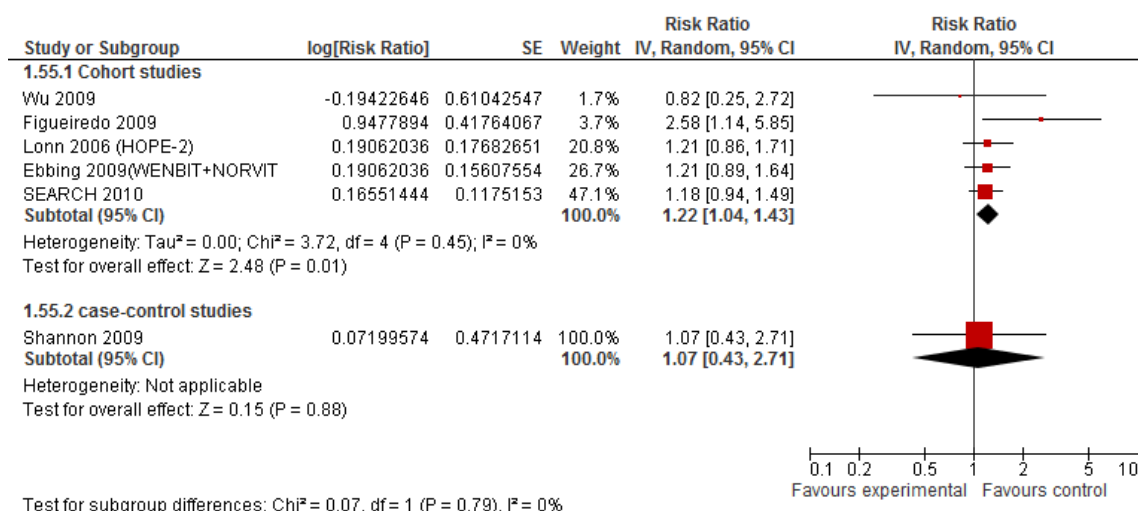
### 1.53 Alle doser-1.14 Colorectal cancer incidence cohort study adjusted



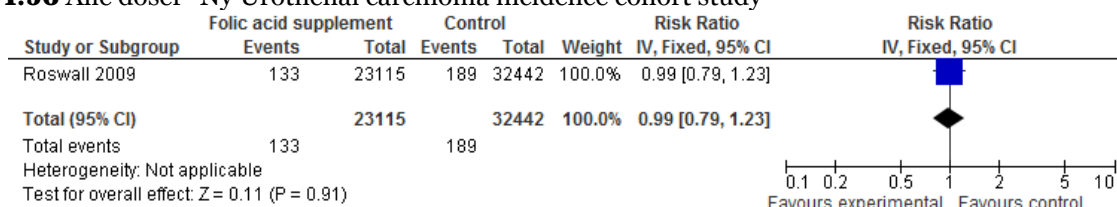
### 1.54 Alle doser-1.25 Prostata cancer incidence



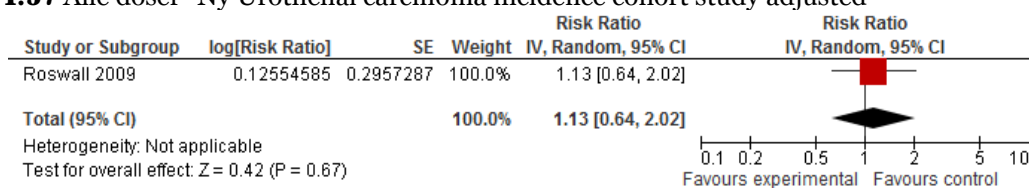
### 1.55 Alle doser-1.26 Prostata cancer incidence adjusted



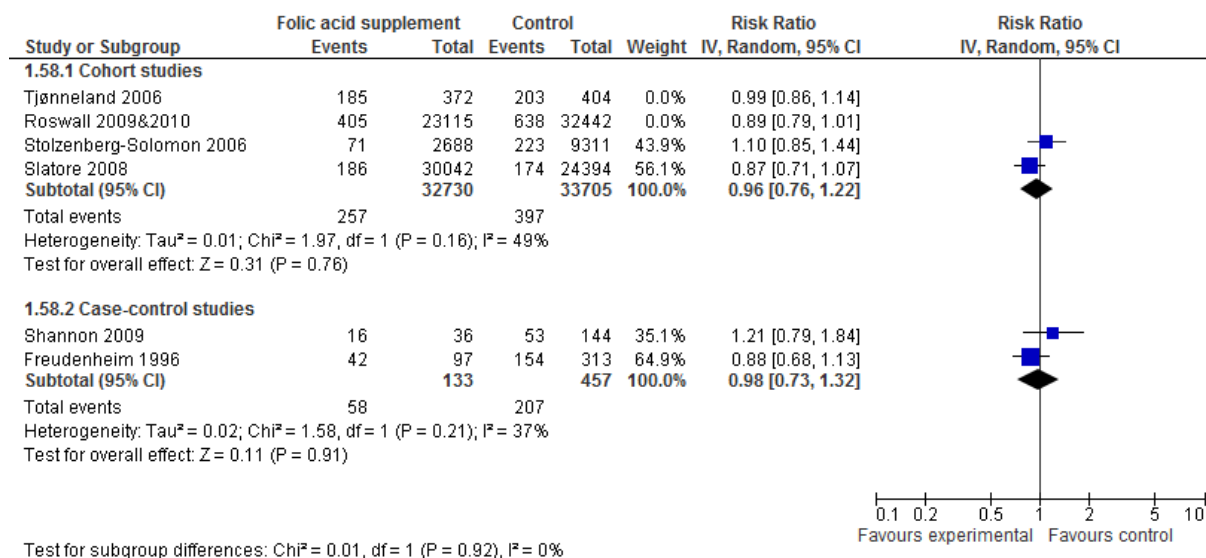
### 1.56 Alle doser- Ny Urothelial carcinoma incidence cohort study



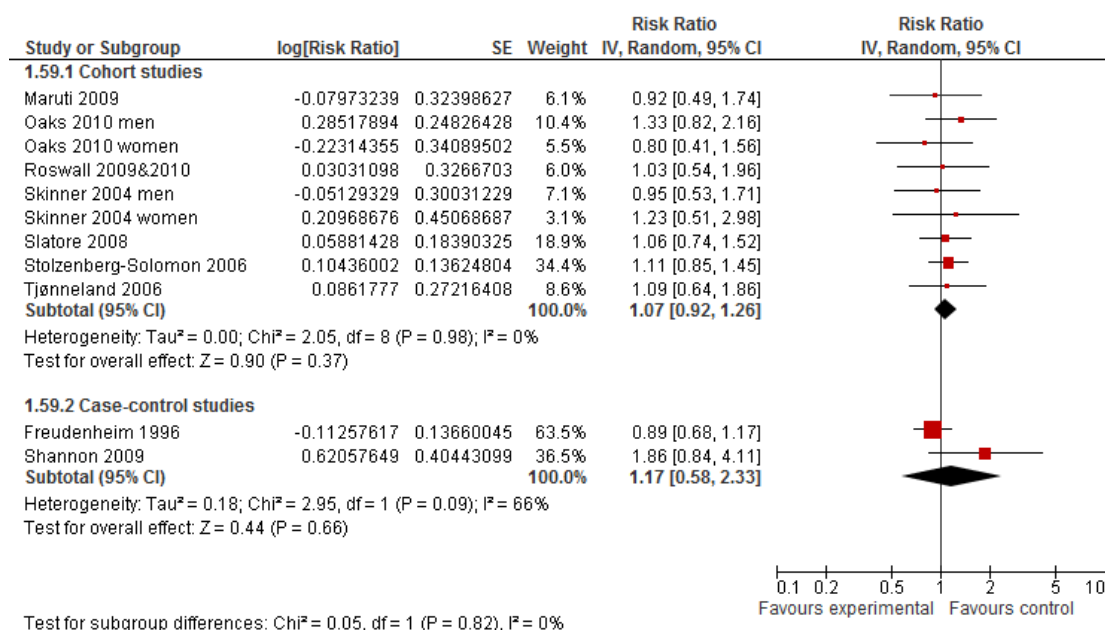
### 1.57 Alle doser- Ny Urothelial carcinoma incidence cohort study adjusted



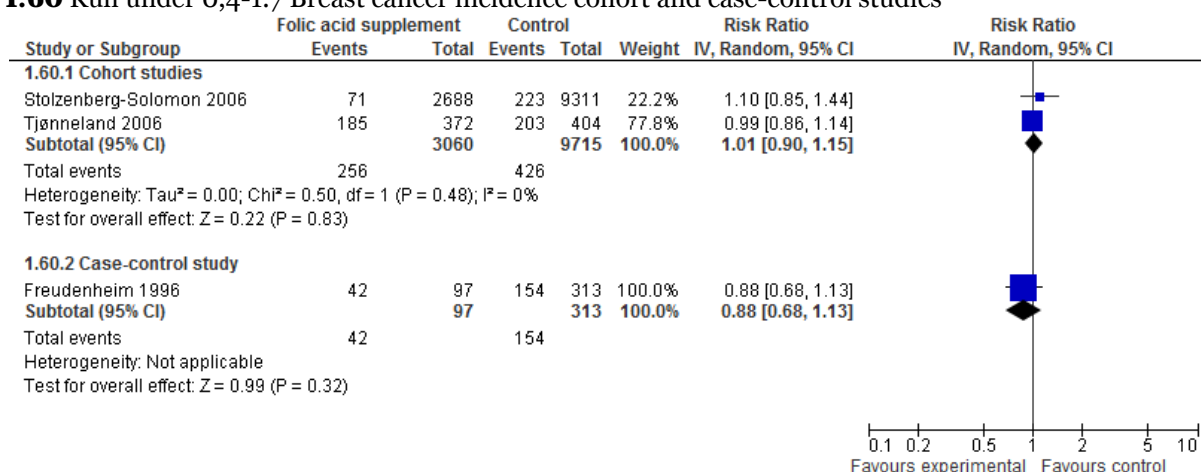
### 1.58 Kun under 0,4-1.27 Site-specific cancer incidence case control and cohort studies



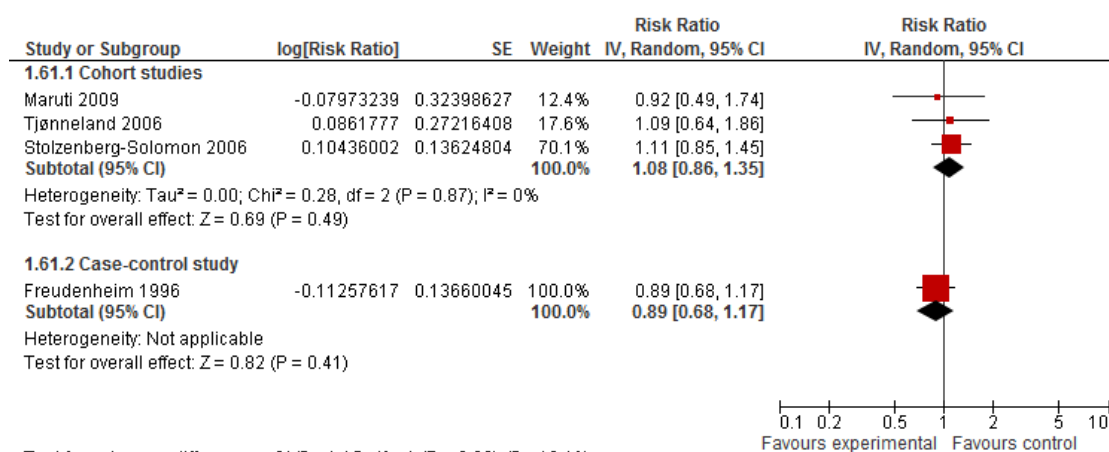
### 1.59 Kun under 0,4-1.28 Site-specific cancer incidence case control and cohort studies adjusted



### 1.60 Kun under 0,4-1.7 Breast cancer incidence cohort and case-control studies



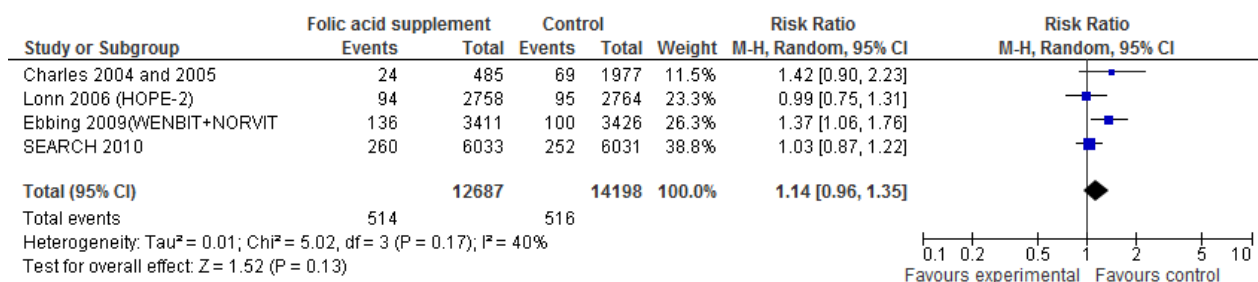
### 1.61 Kun under 0,4-1.8 Breast cancer incidence cohort and case-control studies adjusted



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 1.15, df = 1 (P = 0.28), I<sup>2</sup> = 13.1%



## 1.62 Total cancer mortality no fortification



## Vedlegg 7 GRADE Evidence profil

**Author(s):** Eva Pike, Tale N Wien, Torbjørn Wisløff, Ingrid Harboe, Marianne Klemp

**Date:** 2011-12-06

**Question:** Folic acid supplement versus no folic acid supplement with respect to cancer

**Settings**

**Author(s):** Eva Pike, Tale N Wien, Torbjørn Wisløff, Ingrid Harboe, Marianne Klemp

**Date:** 2011-12-06

**Question:** Folic acid supplement versus no folic acid with respect to cancer

**Settings:**

**Bibliography:** Pike E, Wien TN, Wisløff T, Harboe I, Klemp M. Cancer risk with folic acid supplements. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Folic acid supplement versus no folic acid supplement		Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Total cancer incidence - All studies (follow-up 20-88 months)</b>												
10	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1816/19106 (9.5%)	1699/19127 (8.9%)	RR 1.07 (1 to 1.14)	6 more per 1000 (from 0 more to 12 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - All studies except Ebbing (NORVIT/WENBIT) (follow-up 20-88 months)</b>												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	1475/15695 (9.4%)	1411/15701 (9%)	RR 1.05 (0.98 to 1.12)	4 more per 1000 (from 2 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - Patients with history of adenoma (follow-up 36-75 months)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	95/1324 (7.2%)	73/1308 (5.6%)	RR 1.28 (0.95 to 1.72)	16 more per 1000 (from 3 fewer to 40 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - Patients with vascular diseases (follow-up 20-88)</b>												

7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	1721/17782 (9.7%)	1626/17819 (9.1%)	RR 1.06 (0.99 to 1.13)	5 more per 1000 (from 1 fewer to 12 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - Folic acid with other Bvitamins (follow-up 20-88 months)</b>												
7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	1721/17782 (9.7%)	1626/17819 (9.1%)	RR 1.06 (0.99 to 1.13)	5 more per 1000 (from 1 fewer to 12 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - Folic acid alone (follow-up 36-75 months)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	38/808 (4.7%)	37/803 (4.6%)	RR 1.28 (0.95 to 1.72)	1000 more per 1000 (from 2 fewer to 33 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - Dose folic acid 0,4-1mg (follow-up 36-77 months)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	436/4735 (9.2%)	361/4734 (7.6%)	RR 1.21 (1.06 to 1.38)	16 more per 1000 (from 5 more to 29 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - Dose folic acid above 1,0 mg (follow-up 20-88)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	1380/14371 (9.6%)	1338/14393 (9.3%)	RR 1.03 (0.96 to 1.11)	3 more per 1000 (from 4 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - Dose folic acid less than 40 mg (follow-up 20-88 months)</b>												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	1727/17736 (9.7%)	1603/17769 (9%)	RR 1.08 (1.01 to 1.15)	7 more per 1000 (from 1 more to 14 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

<b>Total cancer incidence - Folic acid 0.4-1 mg in studies with less than 30% current smokers (follow-up 36-75 months)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	95/1324 (7.2%)	73/1308 (5.6%)	RR 1.28 (0.95 to 1.72)	16 more per 1000 (from 3 fewer to 40 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - Studies with less than 15% current smokers (follow-up 64-88 months)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	1247/11850 (10.5%)	1195/11850 (10.1%)	RR 1.04 (0.97 to 1.13)	4 more per 1000 (from 3 fewer to 13 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - Studies with more than 15% current smokers (follow-up 20-77 months)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>3</sup>	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	555/6786 (8.2%)	491/6808 (7.2%)	RR 1.12 (0.93 to 1.35)	9 more per 1000 (from 5 fewer to 25 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - Studies with less than 30% current smokers (follow-up 20-88 months)</b>												
7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	1461/15225 (9.6%)	1398/15232 (9.2%)	RR 1.05 (0.98 to 1.12)	5 more per 1000 (from 2 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - Studies with more than 30 % current smokers (follow-up median 77 months)</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	341/3411 (10%)	288/3426 (8.4%)	RR 1.19 (1.02 to 1.38)	16 more per 1000 (from 2 more to 32 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - Studies with less than 70% men (follow-up 20-88 months)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	374/5872 (6.4%)	360/5882 (6.1%)	RR 1.05 (0.9 to 1.23)	3 more per 1000 (from 6 fewer to 14 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

										more)		
<b>Total cancer incidence - Studies with more than 70% men (follow-up 38-80 months)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	1442/13234 (10.9%)	1339/13245 (10.1%)	RR 1.08 (1 to 1.16)	8 more per 1000 (from 0 more to 16 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - Studies with mean follow up &lt; 5 yrs (60 months) (follow-up 20-38 months)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	171/3329 (5.1%)	180/3346 (5.4%)	RR 0.95 (0.78 to 1.17)	3 fewer per 1000 (from 12 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - Studies with mean follow-up &gt;- 5yrs (follow-up 60-88 months)</b>												
7	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1645/15777 (10.4%)	1519/15781 (9.6%)	RR 1.09 (1 to 1.18)	9 more per 1000 (from 0 more to 17 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - Studies with mean exposure to folic acid &lt; 5 yrs (follow-up 20-39 months)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	512/6740 (7.6%)	468/6772 (6.9%)	RR 1.09 (0.96 to 1.24)	6 more per 1000 (from 3 fewer to 17 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Total cancer incidence - Studies with mean exposure to folic acid &gt;- 5 yrs (60 months) (follow-up 60-88 months)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1304/12366 (10.5%)	1231/12355 (10%)	RR 1.06 (0.98 to 1.15)	6 more per 1000 (from 2 fewer to 15 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Total cancer mortality (follow-up 60-432 months)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>3</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	561/15408	573/16919	RR 1.09	3 more per 1000	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

	trials	risk of bias		indirectness	imprecision		(3.6%)	(3.4%)	(0.92 to 1.3)	(from 3 fewer to 10 more)	MODERATE	
<b>Breast cancer incidence RCTs - RCTs (assuming all cases are women) (follow-up 60-88 months)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>4</sup>	none	86/3723 (2.3%)	100/3692 (2.7%)	RR 0.86 (0.64 to 1.14)	4 fewer per 1000 (from 10 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Breast cancer incidence RCTs - RCTs Men and women (follow-up 60-88 months)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>4</sup>	none	86/5817 (1.5%)	100/5819 (1.7%)	RR 0.86 (0.65 to 1.14)	2 fewer per 1000 (from 6 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Breast cancer incidence cohort and case-control studies - Cohort studies (follow-up median 59 months)</b>												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>5</sup>	none	397/13401 (3%)	223/9311 (2.4%)	RR 1.24 (1.05 to 1.45)	6 more per 1000 (from 1 more to 11 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Breast cancer incidence cohort and case-control studies - Case-control study</b>												
1	observational studies	serious <sup>6</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>4</sup>	none	96/192 (50%)	154/313 (49.2%)	RR 0.96 (0.54 to 1.68)	20 fewer per 1000 (from 226 fewer to 335 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Breast cancer incidence cohort and case control adjusted - Cohort studies (follow-up mean 60 months)</b>												
2	observational studies	no serious risk of bias	serious <sup>7</sup>	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	-	-	Not estimable	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Breast cancer incidence cohort and case control adjusted - Case-control study (follow-up mean 24 months)</b>												
1	observational studies	serious <sup>6</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious	none	-	-	Not	-	⊕○○○	CRITICAL

	studies		inconsistency	indirectness	imprecision				estimable		VERY LOW	
<b>Breast cancer mortality (follow-up mean 432 months)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>8</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	8/485 (1.6%)	17/1977 (0.9%)	RR 1.92 (0.83 to 4.42)	8 more per 1000 (from 1 fewer to 29 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Colorectal cancer incidence RCTs (follow-up 36-88 months)</b>												
9	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	210/16291 (1.3%)	211/16304 (1.3%)	RR 1 (0.83 to 1.21)	0 fewer per 1000 (from 2 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Colorectal cancer incidence RCTs - RCTs Pts with a history of adenomas (follow-up 36-75 months)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>10</sup>	none	9/1324 (0.68%)	12/1308 (0.92%)	RR 0.76 (0.32 to 1.82)	2 fewer per 1000 (from 6 fewer to 8 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Colorectal cancer incidence RCTs - RCTs Pts with no history of adenoma (follow-up 60-88 months)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision <sup>1</sup>	none	201/14967 (1.3%)	199/14996 (1.3%)	RR 1.01 (0.83 to 1.23)	0 more per 1000 (from 2 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Colorectal cancer incidence RCTs adjusted - RCTs Pts with a history of adenomas (follow-up 33-64 months)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>10</sup>	none	0/1324 (0%)	0/1308 (0%)	Not estimable	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Colorectal cancer incidence RCTs adjusted - RCTs Pts with no history of adenoma (follow-up 60-88 months)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/14967 (0%)	0/14996 (0%)	Not estimable	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Colorectal cancer incidence cohort study (follow-up mean 6 months)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>11</sup>	none	1/39 (2.6%)	3/58 (5.2%)	RR 0.50 (0.05 to 4.59)	26 fewer per 1000 (from 49 fewer to 186 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Colorectal cancer mortality (follow-up median 77 months)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	12/3411 (0.35%)	12/3426 (0.35%)	RR 1 (0.45 to 2.23)	0 fewer per 1000 (from 2 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Hematological cancer incidence - All (follow-up 77-88 months)												
3	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>12</sup>	no serious indirectness	serious <sup>4</sup>	none	121/12165 (1%)	115/12178 (0.9%)	RR 1.16 (0.76 to 1.78)	2 more per 1000 (from 2 fewer to 7 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Hematological cancer mortality (follow-up median 77 months)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	12/3411 (0.35%)	7/3426 (0.2%)	RR 1.72 (0.68 to 4.37)	1 more per 1000 (from 1 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Lung cancer incidence RCTs (follow-up 60-88 months)												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	251/15261 (1.6%)	228/15276 (1.5%)	RR 1.11 (0.92 to 1.33)	2 more per 1000 (from 1 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Lung cancer incidence cohort study (follow-up mean 48 months)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>5</sup>	none	157/21619 (0.73%)	174/24394 (0.71%)	RR 1.02 (0.82 to 1.23)	0 more per 1000 (from 1 fewer to 2 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL



									1.26)	more)		
<b>Lung cancer mortality (follow-up median 77 months)</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>4</sup>	none	45/3411 (1.3%)	30/3426 (0.88%)	RR 1.51 (0.95 to 2.39)	4 more per 1000 (from 0 fewer to 12 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Pancreas cancer incidence RCT (follow-up mean 88 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	6/2721 (0.2%)	4/2721 (0.1%)	RR 1.5 (0.42 to 5.31)	1 more per 1000 (from 1 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Pancreas cancer incidence cohort studies adjusted - Women (follow-up 78-168 months)</b>												
2	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	Not estimable	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Pancreas cancer incidence cohort studies adjusted - Men (follow-up 78-168 months)</b>												
2	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-	-	Not estimable	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Prostata cancer mortality (follow-up median 77 months)</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	15/2623 (0.57%)	13/2604 (0.5%)	RR 1.15 (0.55 to 2.4)	1 more per 1000 (from 2 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>Other cancer incidenes</b>												
4	no methodology chosen					none	114/31238 (0.4%)	118/31260 (0.4%)	not pooled	not pooled		
								0.2%		not pooled		

<b>Other cancer incidences - Connective tissue cancer incidence (follow-up mean 80 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>4</sup>	none	62/6033 (1%)	61/6031 (1%)	not pooled	not pooled	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
<b>Other cancer incidences - CNS cancer incidence (follow-up mean 80 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>13</sup>	none	13/6033 (0.2%)	6/6031 (0.1%)	not pooled	not pooled	⊕⊕⊕O MODERATE	
<b>Other cancer incidences - Esophageal cancer incidence (follow-up mean 73 months)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>14</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	0/44 (0%)	1/54 (1.9%)	not pooled	not pooled	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
<b>Other cancer incidences - Melanoma cancer incidence (follow-up 60-88 months)</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>15</sup>	none	8/5479 (0.1%)	15/5485 (0.3%)	not pooled	not pooled	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
<b>Other cancer incidences - Ovary cancer incidence (follow-up mean 88 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	5/2721 (0.2%)	6/2721 (0.2%)	not pooled	not pooled	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
<b>Other cancer incidences - Renal cancer incidence (follow-up mean 88 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	5/2721 (0.2%)	5/2721 (0.2%)	not pooled	not pooled	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
<b>Other cancer incidences - Stomach cancer incidence (follow-up mean 73 months)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>14</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	0/44 (0%)	3/54 (5.6%)	not pooled	not pooled	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
<b>Other cancer incidences - Thyroid cancer incidence (follow-up mean 88 months)</b>												

1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	4/2721 (0.1%)	3/2721 (0.1%)	not pooled	not pooled	⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Other cancer incidences - Urinary bladder cancer incidence (follow-up mean 88 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	3/2721 (0.1%)	5/2721 (0.2%)	not pooled	not pooled	⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Other cancer incidences - Uterine cancer incidence (follow-up mean 88 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>9</sup>	none	14/2721 (0.5%)	13/2721 (0.5%)	not pooled	not pooled	⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Site-specific cancer incidence case control and cohort studies (follow-up 48-59 months)</b>												
4	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	651/35251 (1.8%)	554/34076 (1.6%)	RR 1.1 (0.97 to 1.24)	2 more per 1000 (from 0 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
<b>Any colorectal adenoma RCT (follow-up 12-64 months)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	420/1444 (29.1%)	421/1445 (29.1%)	RR 0.97 (0.83 to 1.14)	9 fewer per 1000 (from 50 fewer to 41 more)	⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Advanced colorectal lesion RCT - Without cancer (follow-up 33-64 months)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	116/1324 (8.8%)	99/1308 (7.6%)	OR 1.17 (0.89 to 1.56)	12 more per 1000 (from 8 fewer to 38 more)	⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Any colorectal adenoma observational (follow-up mean 6 months)</b>												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>16</sup>	none	9/39 (23.1%)	20/59 (33.9%)	RR 0.68 (0.35 to 1.14)	108 fewer per 1000 (from 220 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL

									1.34)	115 more)		
<b>Lung/bronchial RCT (follow-up mean 4 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>17</sup>	none	7/36 (19.4%)	12/37 (32.4%)	RR 0.6 (0.27 to 1.35)	130 fewer per 1000 (from 237 fewer to 114 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Lung/bronchial score - RCT (follow-up mean 4 months; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>17</sup>	none	36	37	-	SMD 1.94 higher (1.38 to 2.5 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Lung/bronchial score - Observational (follow-up mean 3 months; Better indicated by lower values)</b>												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>17</sup>	none	17	13	-	SMD 1.67 lower (2.52 to 0.82 lower)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Cervical lesions RCT (follow-up 3-6 months)</b>												
2	randomised trials	serious <sup>18</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>19</sup>	none	41/151 (27.2%)	35/142 (24.6%)	RR 1.11 (0.78 to 1.57)	27 more per 1000 (from 54 fewer to 140 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Cervical lesions RCT score (follow-up 3-6 months; Better indicated by lower values)</b>												
2	randomised trials	serious <sup>18</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>2</sup>	none	143	139	-	MD 0.09 lower (0.11 to 0.06 lower)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Esophageal lesions (follow-up mean 12 months)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>20</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>21</sup>	none	3/30 (10%)	4/28 (14.3%)	RR 0.7 (0.17 to 2.85)	43 fewer per 1000 (from 119 fewer to 264 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Gastric lesions (follow-up mean 12-74 months)</b>												

2	randomised trials	serious <sup>22</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>23</sup>	none	7/58 (12.1%)	8/67 (11.9%)	RR 0.89 (0.35 to 2.27)	13 fewer per 1000 (from 78 fewer to 152 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>sensitivity analysis mortality less than 30% smokers (follow-up mean 60-88 months)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>4</sup>	none	401/11512 (3.5%)	404/8752 (4.6%)	RR 0.99 (0.83 to 1.17)	0 fewer per 1000 (from 8 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Sensitivity analysis mortality with more than 30 % smokers (follow-up mean 77-432 months)</b>												
3	randomised trials	serious <sup>8</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	160/3896 (4.1%)	169/5403 (3.1%)	RR 1.38 (1.1 to 1.72)	12 more per 1000 (from 3 more to 23 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Colorectal cancer incidence cohort adjusted (follow-up mean 6 months)</b>												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>11</sup>	none	-	-	Not estimable	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Lung cancer incidence, adjusted (follow-up mean 48 months)</b>												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>5</sup>	none	-	-	RR 0.99 (0.79 to 1.24)	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Prostata cancer incidence , whole population (follow-up 60-80 months)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	349/12867 (2.7%)	283/12871 (2.2%)	RR 1.24 (1.03 to 1.49)	5 more per 1000 (from 1 more to 11 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Prostata cancer incidence men (follow-up 64-80 months)</b>												

6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	349/10050 (3.5%)	283/10053 (2.8%)	RR 1.24 (1.03 to 1.49)	7 more per 1000 (from 1 more to 14 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------------------	--------------------------	-------------------------	------------------------	------	---------------------	---------------------	---------------------------	---	--------------	----------

<sup>1</sup> One or more of the studies have relative short follow-up time (less than 5 years) with cancer as outcome

<sup>2</sup> Few events and one or more studies have relative short follow-up time (less than 5 years) with cancer as outcome

<sup>3</sup> Possibility for heterogeneity.

<sup>4</sup> few events

<sup>5</sup> One study with relative short follow-up time (less than 5 years) with cancer as outcome

<sup>6</sup> Unclear with respect to: if the groups similar with respect to confounders; if the control group were free for breastcancer.

<sup>7</sup> Suspect heterogeneity, I<sup>2</sup>=83% and P=0,02.

<sup>8</sup> Inadequate sequence generation; Inadequate allocation concealment; Unclear if blinded in Charles

<sup>9</sup> Very few events, broad c.i on both sides of 1.

<sup>10</sup> Very few events, RR all on left side of 1, and one or more of the studies have relative short follow up time (less than 5 years) for cancer as outcome

<sup>11</sup> very few events, broad c.i. on both sides of 1. One study with relative short follow-up time (uncertain 6 months+) with cancer as outcome

<sup>12</sup> Suspect heterogeneity I<sup>2</sup>=56%

<sup>13</sup> Very few events, but CI on one side of 1

<sup>14</sup> Unclear info about sequence generation, allocation concealment and blinding

<sup>15</sup> Few events, and RR both on left side of 1.

<sup>16</sup> Few events, one study with relative short follow-up time (uncertain 6 months+) with cancer as outcome

<sup>17</sup> Few events and one study with relative short follow-up time (less than 5 years) with cancer as outcome

<sup>18</sup> Incomplete outcome data.

<sup>19</sup> Few events, c.i. on both sides of 1, and one or more studies with relative short follow-up time(less than 5 years) with cancer as outcome

<sup>20</sup> All points in Chang had unclear description (Chinese article, english abstract)

<sup>21</sup> very few events, broad c.i. on both sides of 1. One study with relative short follow-up time (less than 5 years) with cancer as outcome

<sup>22</sup> All points in Chang had unclear description (Chinese article, english abstract); for Zhu lack of explanation of randomization procedure.

<sup>23</sup> Very few events, broad c.i. on both sides of 1. One or more of the studies have relative short follow-up time (less than 5 years) with cancer as outcome