

Prosjektoppgave medisinstudiet

Hysterektomi med eller uten bilateral salpingo- ooforektomi hos perimenopausale kvinner.

Av: Anne Haug

Veileder: Marie Ellström Engh

Litteraturstudium av utvalgte artikler publisert i medisinske tidsskrifter om emnet.

Forord

Inspirasjonen til å skrive denne oppgaven kommer fra flere hold. Som menigmann leser man i dagspressen historier om kvinner som har fått fjernet ovariene med mer eller mindre lykkelig liv i etterkant. I offentlige og private rom har det vært forvirring omkring hormonproduksjonen i kvinnens kropp i de ulike livsfasene. Gjennom medisinstudiet har denne delen av gynekologien vist seg som et område der det er ulik praksis og en god del diskusjon. Derfor synes jeg at dette emnet er veldig spennende. Jeg ønsket lære mer om tankegangen som fører fram til et metodevalg i forbindelse med en slik operasjon som hysterektomi er. Det er alltid ekstra utfordrende med de valgene som man i medisinsk litteratur og i helsevesenet konkluderer med at til syvende og sist må være opp til pasienten selv. Man vektlegger det individuelle valg, etter min mening; i stor grad fordi kunnskapen vi har som fagpersoner ikke er entydig. Det er desto vanskeligere for pasienten å foreta et valg og hun vil søke til informasjonsressurser i alle former, også leger. I arbeidet med denne oppgaven søkte jeg å bli mer kjent med kunnskap, teorier, forskning, argumentasjon og diskurs på området.

Innholdsfortegnelse

Forord.....	2
1. Abstract.....	3
2. Innledning	
2.1 Sentral bakgrunnskunnskap og begreper.....	4
2.2 Alfabetisk liste over forkortelser.....	5
2.3 Praksis ved hysterektomi.....	5
3. Metode	
3.1 Avgrensning for prosjektoppgaven.....	6
3.2 Søkemetode og utvalgsriterier.....	6
4. Resultater	
4.1 Presentasjon av utvalgte artikler	7
5. Diskusjon og konklusjon	
5.1 Diskusjon av de utvalgte artiklene.....	11
5.1.1 Intern validitet.....	11
5.1.2 Seleksjon.....	11
5.1.3 Informasjonsbias.....	13
5.1.4 Konfunderingsbias.....	15
5.1.4 Konfunderingsbias.....	15
5.1.5 Ekstern validitet.....	15
5.1.6 Diskusjon av resultatene i de utvalgte artiklene.....	16
5.1.7 Diskusjon i forhold til metodedelen av dette litteraturstudiet.....	20
6 Konklusjon	
6.1 Hovedlinjene i forskningen, relativt til ovarialcancer eller livskvalitet.....	20
6.2 Problemstillinger som kommer i neste rekke, ERT og risiko for annen sykdom.....	21
6.3 Perimenopausale kvinner.....	22
6.4 Legge all kunnskap sammen til et konklusivt resultat.....	22
Referanser til litteratur.....	23

1. Abstract

Background:

Hysterectomy is the most common major gynaecological intervention in perimenopausal women. When should a concomitant salpingo-oophorectomy be performed at an elective procedure?

Material and methods:

The intention was to get an overview over the current literature. A handful of criteria were decided upon and a search was done in Pubmed, Cochrane and EMBASE.

Results and discussion:

Among the selected articles in this overview there are some that view hysterectomy as a prophylactic procedure in relation to the risk of non-hereditary epithelial ovarian cancer. The debate includes estimates of the women possible to save from death of such cancer by always performing oophorectomy at elective hysterectomy. Arguments are the incidence and the low survival rate. There is a lack of knowledge on the potential of developing cancer in retained ovaries. One type of study argue that hysterectomy itself seem to have a longterm protective effect. Knowledge is scarce about the development from normally looking ovaries into clinical malignant ovaries and the progression of an early cancer into an advanced staged cancer.

Other articles illustrate the debate from a point of view that focuses on quality of life. This research focuses on psychological wellbeing and sexual functioning. Some of the studies integrate measurements of sexual hormones. There haven't been found specific correlations between hormonal levels and indices and the sexual and psychological measurements. One of these studies therefore concludes that there is a lack of data to argue that concomitant oophorectomy should be avoided on these grounds.

In addition to these two main entries to the question of elective hysterectomy in this specific group, other studies try to integrate information on the use of estrogen replacement therapy, hereunder compliance. Others give estimates on the risks to die from other prevalent diseases, like cardiovascular disease.

Mathematic models are included as a way of imaging the total outcome.

Interpretation:

Little research is focused on and limited to the question of concomitant bilateral oophorectomy at elective hysterectomy in the group of perimenopausal women. There is a great variety of study designs and terminology on the issue. The lack of solid data makes it difficult to draw any conclusions on when concomitant oophorectomy should be performed.

2. Innledning

2.1 Sentral bakgrunnskunnskap og begreper

Til å begynne med ønsker jeg å si noe om epidemiologi, samt klargjøre begreper og innføre noen forkortelser til bruk i denne oppgaven. Alle oversettelser av begreper fra engelsk litteratur har jeg gjort etter beste evne der det ikke er referert til andre kilder.

Hos perimenopausale kvinner er hysterektomi det vanligste store gynekologiske inngrepet. (1) Perimenopausale forstår jeg som kvinner som har hatt siste menstruasjon for mindre enn 12 måneder siden. De fleste hysterektomier gjøres på grunnlag av benigne sykdommer som blødningsforstyrrelser og uterine fibroider. Raten av hysterektomi på benign indikasjon varierer mellom land i Vest-Europa og USA. Eksempelvis er den ca. 12% i Sverige, 20% i Storbritannia og 37% i USA.

Hysterektomi kan utføres på ulike måter. Det er tekniske og anatomiske ulikheter mellom operasjonene. Varianter av laparotomi, laparaskopi, vaginal hysterektomi, ulik snittlegging, supracervical og total hysterektomi eksisterer. I tillegg kommer spørsmålet om samtidig unilateral eller bilateral ooforektomi inn i bildet. I noen tilfeller er ooforektomien terapeutisk, i andre tilfeller profylaktisk. Særlig brukes begrepet profylaktisk ooforektomi når man referer til risikoreduksjon for ovarialcancer eller brystcancer. Da er det snakk om bilateral ooforektomi. Bakgrunnen for å gjøre en slik profylaktisk prosedyre er den høye insidensen av ovarialcancer og den lave 5 års overlevelsen. Man forventer å kunne forebygge epitelial ovarialcancer som er den mest hyppige formen, men ikke ovarial carcinomatose.

Tall fra Kreftregisteret i Norge viser at i gruppen 30-54 år er ovarialcancer den 4. vanligste opptredende cancerformen, 6% av nye tilfeller hos kvinner i denne gruppen er ovarialcancer. I 2000 var det 489 nye tilfeller. De aldersspesifikke insidensratene per 100000 var i 2000: 11,7 i gruppen 35-39år, 14,1 fra 40-44år, 18,0 fra 45-49år og deretter 37,1 i gruppen 50-54år. Perimenopausale kvinner kan i prinsippet tilhøre alle disse gruppene. Basert på tall fra 1992-1996 er den totale 5-årsoverlevelsen for alle stadier av ovarialcancer 40,5%. (3)

Ooforektomien betegnes også som profylaktisk når hensikten er å unngå senere operative inngrep i forbindelse med benigne tilstander som RSO – Residual ovarial syndrome. RSO defineres som utvikling av cystiske forandringer i ovariene og periovariale adhesjoner og kan medføre behov for reoperasjon. (4)

Dersom ooforektomi er blitt utført vil den postmenopausale hormonproduksjonen i ovariene falle fra. Postmenopausalt er ovariet først og fremst et androgenproduserende organ (4). Hos kvinnen finnes disse androgenene ordnet etter fallende serumkonsentrasjon: DHEAS, DHEA og A som kan kalles pro-androgener og deretter T og DHT som binder til androgenreseptoren. DHEA er først og fremst et produkt fra binyrene, regulert av ACTH. A og T produseres både i binyren og i ovariet. T sirkulerer både i fri form og bundet til albumin og SHBG.

Det har i flere studier vært rapportert at produksjonen av androgener i ovariene faller jevnt og trutt med alder. Denne nedgangen er brattest i de tidlige reproduktive årene og gjelder kalkulert fritt T, DHEAS og androstenedion, men det er ikke korresponderende fall i SHBG. Menopausen i seg selv er ikke bestemt å være en faktor av betydning for serumnivåene av androgener i aldersgruppen 45 til 54 år. (6)

I etterkant av bilateral ooforektomi er østrogenstatningsbehandling en mulighet. I forbindelse med slik behandling vil man forvente en økning i nivået av SHBG og tilsvarende senking av nivået av biotilgjengelig testosteron hos kvinnen (7) En slik økning av SHBG ses ikke ved kombinert hormonell behandling (HRT) der gestagener gis i tillegg,

Androgenerstatningsterapi som standardbehandling med felles internasjonale retningslinjer eksisterer ikke i dag. Noen artikler opererer med begrepet ”female androgen insufficiency” (8) et syndrom man kunne forvente å oppstå bla. i grupper av ooforektomerte kvinner.

Vår kunnskap av den effekten androgener har på seksualitet hos kvinnen er svært begrenset. Konklusjonene av kliniske forsøk med testosteron kan diskuteres. En teoretisk innvending er: Kan observert effekt av androgenerapi skyldes økningen av biotilgjengelig østron istedenfor å være en effekt av mer biotilgjengelig testosteron? (7) En annen grunn til å diskutere konklusjonene er at man har operert med suprafysiologiske nivåer av androgener i de studiene hvor man har funnet signifikant positiv effekt på enkelte aspekter av seksualiteten og på psykisk velvære. (9)

I forbindelse med både naturlig og kirurgisk induert menopause er man bevisst på psykologiske endringer. Det er store variasjoner. Dette kan blant annet ses i sammenheng med at interaksjonen mellom ”mood disorders” og ovariale hormoner er svært kompleks. (10) Man er også opptatt av den psykiske belastningen en evt bekymring for å få cancer i konserverte ovarier kan generere.

2.2 Alfabetisk liste over forkortelser:

A - androstenedion

BSO – bilateral salpingo-ooforektomi; begge tubene og ovariene fjernes i operativt inngrep

Ca.O - Cancer Ovarii

CVD – cardiovascular disease – kardiovaskulær sykdom

DHEA-S dihydroepiandrosteron-sulfat

DHT –dihydrotestosteron

E2 –østron

ERT -estrogen replacement therapy ; østrogensubstitusjonsbehandling

FAI – fri androgen indeks

FEI – fri østrogen indeks

HRT –hormone replacement therapy -kombinert substitusjon med gestagener og østrogen

HYST – alle typer kirurgier som er hysterektomier

MFSQ - McCoy Female Sex Questionnaire

NNT – number needed to treat

PGWB - Psychological General Well Being Index

RSO - residual ovarian syndrome

SHBG - sex-hormone binding globulin

T - testosteron

2.3 Praksis ved hysterektomi

I Norge finnes ikke nasjonale retningslinjer for hvordan uterus bør fjernes ved benigne tilstander eller om det bør gjøres samtidig ooforektomi. (11) En undersøkelse fra Kvinneklinikken ved Sykehuset i Vestfold undersøkte valg av kirurgisk metode og bestemte pasientkarakteristika som uterusstørrelse, indikasjon, tidligere inngrep, alder, antall vaginale fødsler etc. over en 2 årsperiode ved egen klinikk og med data fra Norsk Pasientregister.

Hysterektomi ble gjort med laparotomi ble gjort hos 59 % av pasientene ved Sykehuset i Vestfold (SiV) og 78 % ved alle sykehus i Norge. Samtidig ooforektomi ble gjort hos 43 % ved SiV og 31 % ved alle sykehus. Ved Sykehuset i Vestfold fikk pasienter med liknende preoperative karakteristika ofte utført ulik operasjon. Det var store praksisforskjeller mellom norske sykehus.

En annen undersøkelse blant klinikere fra Storbritannia og Irland viste betydelig variasjon mellom praktiseringen av profylaktisk ovariektomi (12). Klinikere med spesiell interesse for onkologi og ”minimal access surgery” anbefalte oftere ovariektomi enn de klinikerne som var spesielt opptatt av reproduktiv medisin og gynekologi i et samfunnsperspektiv. I denne spørreundersøkelsen oppga flesteparten at de ville vurdert profylaktisk ovariektomi hos kvinner >45 år, mens 22% ville vurdert det hos kvinner <45år.

En undersøkelse fra Danmark ba klinikere vurdere 14 ulike kasus med benign gynekologisk lidelse. (13) Spørsmålet var om man skulle anbefale ooforektomi samtidig som hysterektomi eller ikke. Svarene viste at det var mest uenighet om de perimenopausale kvinnene.

Den offisielle posisjonen til “The American College of Obstetricians and Gynecologists” (ACOG) som kommer fram i deres publikasjon, ACOG Practice Bulletin er at beslutningen om profylaktisk ooforektomi bør være individualisert. (14)

Prinsippet om informert samtykke er derfor sentralt ved et slikt inngrep. Hva mener kvinner som planlegger hysterektomi er interessant å vite når de skal ta et valg? Det gjøres kvalitative undersøkelser av dette, for eksempel i USA (15)

I neste rekke vil man forsøke å møte disse kvinnene ved å lage verktøy av typen ”clinical guidance programme”. (16) Dette er brukerprogram som er designet for å hjelpe pasienter å ta en beslutning.

3. Metode

3.1 Avgrensning for prosjektoppgaven

Målet med denne prosjektoppgaven er å sonde hvilken kunnskap som finnes omkring hysterektomi med og uten ooforektomi hos perimenopausale kvinner.

Jeg ønsket å utføre et søk for å inkludere ca. 5-10 artikler som skulle leses og vurderes på en grundig måte. I tillegg ville jeg finne relevante artikler for å supplere og kritisere de inkluderte artiklene.

Å lage en systematisk oversiktsartikkel var ikke et mål, men jeg ville forsøke å sette resultatene fra de ulike artiklene i sammenheng for å gi et bilde av den faglige diskusjonen.

Det andre målet med oppgaven var å vurdere kvaliteten av de inkluderte artiklene. De ble først og fremst vurdert i forhold til studiedesign med ønske om å se hvordan man i praktisk forskning forholder seg til vitenskapsteoretiske utfordringer. Jeg forholdt meg mindre aktivt til spesifikke statistiske beregninger og resultater fra det.

3.2 Søkemetode og utvalgsriterier

Initialt ble det gjort et systematisk søk i databasene Pubmed, Cochrane og EMBASE med MeSH termene: ”hysterectomy”, ”ovariectomy” og ”menopause”

Deretter ble artiklene valgt ut med disse avgrensningene:

De måtte benytte kvantitativ metode, ikke bare kvalitativ og måtte være på engelsk eller norsk.

Studieobjektene måtte inkludere perimenopausale kvinner.

For å fokusere oppgaven ble en del artikler utelukket:

- artikler som konsentrerte seg om kvinner med familieanamnese på ovarialcancer
- artikler som omhandlet en populasjon med annen forekomst av hysterektomi og/eller ovarialcancer.
- artikler som omtalte umiddelbare konsekvenser av kirurgien, operativt og postoperativt.
- studier av forandringer i immunologiske parametre i forbindelse med hysterektomi og likeledes de som brukte beintetthet som eneste variabel
- artikler som var surveys – spørreundersøkelser

Av praktiske årsaker ble også disse utelukket: artikler som måtte bestilles fra andre biblioteker (med ett unntak) og artikler eldre enn 1970.

De artiklene som ble inkludert i første runde ble gjenstand for videre søk i Pubmed med funksjonen "Similar" og i Medline med funksjonen "Related articles" og "Citing articles", samt i ISI Web of Science referansedatabase. I tillegg vurderte jeg referansene til de utvalgte artiklene opp mot avgrensningskriteriene mine.

Resultatene av dette ble vurdert etter samme kriterier som de opprinnelige søkene. Det tilkom noen artikler som ble inkludert blant hovedartiklene.

I neste runde utelukket jeg noen oversiktsartikler som ikke refererte til hvordan de hadde selektert materialet sitt.

Til slutt endte jeg opp med 8 artikler som omhandlet hysterektomi med eller uten ooforektomi hos perimenopausale. De presenteres i resultatdelen. Dette var artiklene til forskningsgruppene: Aziz et al (2), Zalel et al (3), Nathorst-Boos et al (17) Chiaffarino et al (18), Meijer et al (19), Parker et al (20), Sightler et al (21), Howard et al (22).

Av de andre artiklene som framkom i søkene beholdt jeg en del for å bruke i fagdelen av oppgaven og også for å kritisere de jeg inkluderte. Disse sistnevnte artiklene har jeg lagt mindre arbeid i å vurdere kvaliteten av.

Ikke noe av materialet er blitt oversatt til norsk av profesjonelle. Ordbok er i noe grad blitt brukt.

4. Resultater

4.1 Presentasjon av utvalgte artikler

I det følgende vil jeg forklare hva som var problemstillingen, resultatene og konklusjonen i de inkluderte artiklene i dette litteraturstudiet. Hva ville forfatterne finne ut av og hva konkluderte de med?

Aziz et al har skrevet en artikkel utifra et prospektivt observasjonsstudium av to grupper perimenopausale kvinner med planlagt hysterektomi i Sverige. (2) Den ene gruppen består av kvinner som fikk utført kun hysterektomi og den andre gruppen av kvinner som valgte å få utført BSO samtidig med HYST. Artikkelen problemstilling er å se på om ovariale androgener kan knyttes til tap av livskvalitet i form av dårligere seksualitet og dårligere psykisk velvære.

Inklusjonskriteriene for studieobjektene var alder 45-55 år, siste menstruasjon mindre enn eller lik 12 mnd siden, seksuelt aktiv (definert som minst et samleie i måneden de siste 6 månedene) med partnerforhold og planlagt hysterektomi utifra benigne indikasjoner. Kvinner med psykiatriske diagnoser eller medisinske tilstander som kunne påvirke parametrene som skulle studeres ble utelukket og også de som tidligere hadde søkt medisinsk hjelp for seksuelle problemer.

Preoperativt fant man ingen hormonelle forskjeller mellom de to gruppene. Ved oppfølging etter ett år var det i HYST gruppen lavere A, E2, FEI og FAI sammenliknet med nivåene preoperativt. Ved oppfølging av HYST+BSOgruppen var alle målte steroider som forventet redusert i nivåer og indekser og det var økt nivå av SHBG. Dersom man sammenligner gruppene mht endringene fra preoperativ status til postoperativ status hadde HYST +BSO gruppen en større økning av SHBG og en større senking av A og DHEA-S.

Disse endringene mellom gruppene ble jamført med seksualitet målt ved McCoy Female Sex Questionnaire (MFSQ). Seksualiteten var uendret i HYST +BSO gruppen, mens det i HYST gruppen var lavere uttelling i 3 av 14 variabler ifølge MFSQ. Psykologisk velvære målt ved Psychological General Well Being Index (PGWB) var bedret i begge gruppene.

Det var ingen korrelasjon å finne mellom de observerte endringene (fra preoperativ status til status 1 år etter inngrepet) og observerte forandringer i parametrene for seksualitet og psykisk velvære.

Konklusjonen er derfor at de hormonelle forandringene som kan observeres etter ooforektomi i forbindelse med perimenopausal hysterektomi ikke forårsaker en signifikant forandring i seksuelt eller psykisk velvære ett år postoperativt.

Nathorst-Boos et al (17) undersøker såkalt psykoseksuelle belastning etter hysterektomi i en retrospektiv kohort. Studiet omfattet 278 kvinner fra 47-55 år, fordelt på tre ulike grupper; gruppe A hadde fått utført HYST + BSO uten ERT, gruppe B hadde HYST+ BSO+ ERT. Gruppe C hadde HYST med konservering av ovariene og ingen ERT. Fra 2 til 6 år etter det kirurgiske inngrepet ble det gjort strukturerte intervjuer og tatt blodprøver.

I denne undersøkelsen ble også MFSQ benyttet til å måle seksualitet, men her ble skalaen brukt retrospektivt til å anslå hvordan seksualiteten var før de kirurgiske inngrepene som ble utført årevis tidligere. Der man fant forskjell mellom gruppene var i aspektene lubrikasjon, nytelse ved samleie og libido. Totalt sett scoret kvinner i gruppe B generelt litt lavere enn de kvinnene som bevarte ovariene

Av de som hadde vært seksuelt aktive etter operasjonen var det en tredjedel av de ooforektomerte (gruppe A og B) som rapporterte at de hadde problemer med lubrikasjon. I tillegg rapporterte nesten halvparten at de fikk mindre libido. Tilføring av østrogen bedret ikke disse spesifikke seksuelle variablene. Nathorst-Boos et al konkluderer med at disse kvinnene kunne hatt glede av androgensubstitusjon. Argumentasjonen går på at siden SHBG

økes vil nivået av fritt tilgjengelig T synke og at det kunne være en sammenheng der som er kausal.

I gruppe A og B informerte kvinnene om mer engstelse og depresjon og mindre velvære sammenlignet med gruppe C. Det var også en forskjell mellom ooforektomerte; kvinner med ERT scoret bedre på PGWB ift depresjon enn de uten slik terapi.

Man fant ingen korrelasjon mellom androgenmarkører og variablene i MFSQ og PGWB.

Chiaffarino et al (18) har publisert en artikkel som omtaler risiko for å få ovarialcancer senere i livet hos tidligere hysterektomerte. Studien er utført som en kasus-kontroll undersøkelse på flere behandlingssentra i Italia.

De studerte tilfellene var 1031 (median alder 56, fra 18-79) kvinner med epitelial ovarialcancer. Kontrollene var 2411 (median alder 57, fra 17-79) kvinner som ble behandlet på de samme sykehusene, men årsakene til innleggelsene i kontrollgruppen var akutte non-neoplastiske tilstander som ikke hadde noen assosiasjon med kjente risikofaktorer for ovarialcancer.

I resultatdelen forteller artikkelen at multivariable odds ratio for ovarialcancer var 0,6 (95%KI: 0,4-0,9) for kvinner som hadde gjennomgått hysterektomi. Denne oddsratioen var 0,6 (KI:0,3-1,1) for de som hadde fått utført unilateral ooforektomi i tillegg.

Risikoreduksjonen holdt seg opptil 15 år etter operasjonen. OR var noenlunde lik for kvinner som hadde fått utført bekkenkirurgi før fylte 45 år 0,6 (95%KI:0,4-0,9) i forhold til de som hadde fått det utført senere (OR:0,7 (95% KI: 0,4-1,0). Konklusjonen til Chiaffarino er at kvinner som hadde fått utført hysterektomi hadde en langvarig redusert risiko for å utvikle epitelial ovarialcancer.

Meijer et al (19) har skrevet en artikkel der han forsøker å kvantifisere det potensialet som ligger i å utføre HYST+BSO med tanke på å redusere risikoen for framtidig ovarialcancer og brystcancer. Han utfører en metaanalyse ved hjelp av matematiske modeller og tidligere publiserte data.

Meijer et al presenterer lifetime risiko for brystcancer i tre ulike grupper; HYST +BSO uten ERT, HYST+BSO med ERT til fylte 50 år og naturlig menopause uten ERT. Deretter estimeres absolutt risikoreduksjon for brystkreft hos kvinner uten førstegradsslektninger med slik sykdom og med HYST+BSO+ERT.

Utifra disse resultatene ser det ut til at BSO senker risikoen for brystkreft hos yngre kvinner (<45år) selv om de kontinuerer ERT. På den annen side viser det seg at hvis ERT forlenges utover alder 50 år til 60 år eller på livstid så vil det medføre en økning i risikoen for brystcancer.

Når det gjelder risikoen for ovarialcancer tar Meijer et al (19) utgangspunkt i generell epidemiologi og bruker en korreksjonsfaktor for hysterektomerte med tall fra studier som har vist at HYST i seg selv medfører risikoreduksjon i forhold til Ca.Ov. senere i livet.

Meijer et al konkluderer med at det er en potensiell fordel i risikoreduksjon av ovarialcancer og også brystcancer ved å utføre ooforektomi ved hysterektomi. Risikoreduksjonen er aldersspesifikk.

Zalel et al (4) skriver i sin artikkel om ultralydundersøkelser av kvinner som tidligere har fått utført HYST eller HYST + unilateral SO i den ene gruppen og HYST+BSO i kontrollgruppen. Det ble gjort et prospektivt studium av 164 kvinner i alderen 29-72 år.

Funn ved ultralyd viste at av 73 kvinner som hadde beholdt en eller begge ovariene hadde 37 (50%) lesjoner i pelvis og 4 kvinner ble reoperert på grunnlag av disse funnene. Histologisk fant man hydrosalpinx med periovariske adhesjoner, cystadenom, og to paraovariale cyster. Man konkluderer med at kvinner som beholder ovariene burde følges opp fordi de har større risiko for å utvikle lesjoner i bekkenet i tiden etter operasjon.

Parker et al (20) gjør en metaanalyse i form av en Markov modell med data fra ulike engelskspråklige studier. En Markov modell er en beslutningsmodell som viser hvordan både sannsynligheter og nytte avhenger av tid(28). I Parker et al er det et uttalt mål å kunne gi et praktisk anvendbart råd til klinikere og kvinner i forhold til hvem som bør gjøre ooforektomi i forbindelse med hysterektomi. Som grunnlag for beslutningen brukes mål på mortalitet ved hjerte-karsykdom, cerebralt insult, hoftefraktur, ovarialcancer og brystcancer. Man opererte med fire ulike grupper i modellen, henholdsvis med og uten ERT og med og uten ooforektomi.

I resultatdelen sier Parker at kvinner med gjennomsnittelig risiko for å få de nevnte sykdommene er sannsynligheten for å leve til fylte 80 år etter hysterektomi i alderen 50-54 varierende fra 62,46% dersom ovariene beholdes uten østrogen terapi til 53,88% for ooforektomi uten ERT.

Ettersom alderen øker, tilnærmes mortalitetsrisikoen for ooforektomerte den som gjelder for de som beholder ovariene. Før 64 år er det risikoen for å dø fra koronar hjertesykdom som øker. Etter fylte 65 skyldes den økte mortaliteten hoftefraktur.

Sightler et al laget en retrospektiv studie av pasientjournaler (22). Man så på hele populasjonen som ble behandlet for Ca. Ov. ved University of Miami i perioden 1977-90. Det var 95 personer, tilsvarende 12.6 % av pasientpopulasjonen hadde fått utført hysterektomi. Aldersspennet var fra 22-70 år og kvinnene ble kategorisert inn i fire grupper; yngre enn 35 år, 35-39, 40-44, 45 år og eldre. Det ble fra journalene til disse hentet inn informasjon om alder ved diagnosetidspunkt, alder ved hysterektomi og antall år i intervallet mellom disse, samt staging og histologi av cancersykdommen.

Sightler et al finner en 5,2 % incidens av tidligere HYST etter fylte 40 år hos kvinner med ovarialcancer (2632 kvinner totalt). Dette tallet oppstår etter sammenslåing av utvalgene og prosenttallene i 6 ulike studier fra forskjellige behandlingssesner, inkl hans eget materiale.

Howard et al undersøker den kardiovaskulære risikoprofilen i forhold til hysterektomistatus. (23) Denne artikkelen bruker materiale fra et tallmessig stort observasjonsstudium av postmenopausale kvinner i USA, det såkalte Women's Health Initiative (WHI) Observational Study som hadde flere delmål. 89914 kvinner er studert her, 41% var hysterektomerte. Etter gjennomsnittelig oppfølgingstid på 5,1 år var total dødelighet og fatal og nonfatal kardiovaskulær sykdom (CVD) signifikant høyere blant kvinner med hysterektomi.

Uavhengig av ovariektomistatus var HYST en prediktor for slik sykdom. (1,26, P mindre enn 0,001)

I artikkelen viser Howard et al gjennom multivariable analyser at hysterektomien i seg selv antagelig ikke er en viktig determinant for utfall av CVD. Dette gjøres ved å kontrollere for demografiske variabler, kroppsmål, aktivitet og kosthold og kjente risikofaktorer for karsykdom som diabetes, hypertensjon, røyking, høyt kolesterol, tidligere DVT, tidligere perifer arteriell sykdom. Når alle disse faktorene kontrolleres for samlet sett, er det ikke noen signifikant økt risiko i HYST+BSOgruppen eller i HYST gruppen og dessuten borderline signifikans dersom HYST ses samlet uavhengig av ooforektomistatus.

Howard et al konkluderer derfor med at man må anta at økt kardiovaskulær risikobelastning hos kvinner i hysterektomigruppene skyldes den initiale risikoprofilen deres og er uavhengig av hysterektomistatus.

5. Diskusjon og konklusjon

5.1 Diskusjon av de utvalgte artiklene

I følge Benestad og Laake sin bok er det tre hovedgrunner til å forkaste forskningsartikler. (24) Den første grunnen er at artikkelen ikke har en klar **problemstilling** eller hensikt, den andre er at den vitenskapelige metoden ikke holder mål fordi den har systematiske feil, såkalte bias. Dermed er den **interne validiteten** av artikkelen svekket. Den tredje grunnen til å forkaste en artikkel er når resultatene fra studien ikke har praktisk nytte i det de ikke kan generaliseres, den såkalt **eksterne validiteten** er lav.

Jeg konsentrerer meg om den interne og den eksterne validiteten her.

5.1.1 Intern validitet

I vurderingen av den interne validiteten er jeg spesielt oppmerksom på bias som skyldes **seleksjon** av utvalget, **informasjonsbias** og **konfunderingsbias**.

Ved vurdering av originalstudier er det viktig å se hvordan studiepopulasjonen er blitt rekruttert. I oversiktsartikler vil man konsentrere seg om å vurdere utvalget av originalartikler som den bygger på.

Det er et mål å se hvordan forfatterne gjennom studiedesignet søker å lage optimale rammer omkring undersøkelsen sin.

5.1.2 Seleksjonsbias

I **Aziz et al** sin studie (2) fikk kvinnene velge om de ville la seg randomisere, eller om de ville bli presentert for fordeler og ulemper ved ooforektomi og deretter selv bestemme. De som lot seg randomisere utgjorde en for liten gruppe til å gå videre med. Derfor er utgangspunktet at studieobjektene selv valgte prosedyre. Aziz et al påpeker at det er muligheter for seleksjonsbias, idet den gruppen som valgte å få utført HYST+BSO scorete dårligere på MFSQ preoperativt og også viste seg å være mer engstelige og irritable. Postoperativt scorete de fortsatt litt dårligere på MFSQ enn HYSTgruppen og det kan derfor være andre faktorer enn preoperative plager som irregulær blødning etc. som er avgjørende for forskjellen mellom gruppene.

I sin metodedel beskriver **Chiaffarino et al** (18) at det i utvelgelsen ble kontrollert for risikofaktorer i forhold til ovarialcancer i kontrollgruppen, uten at det er nærmere beskrevet hvilke risikofaktorer hun sikter til. Samtidig har man utelukket kvinner med hormonelle eller gynekologiske lidelser i kontrollgruppen og dessuten kvinner som hadde fått utført bilateral ooforektomi. Mindre enn 4% av de som ble spurt ønsket ikke å delta i studien, oppgir Chiaffarino et al.

Som potensielle bias i denne studien nevnes selektiv fjerning av ovarier med pre-neoplastiske lesjoner og underrapportering av ooforektomi hos kvinner som var hysterektomerte. Dessuten må man regne med en selektiv fjerning hos kvinner som var hysterektomert siden de ville ha en lavere ovarialcancerisiko enn kvinner som ikke var blitt undersøkt. Når det gjelder seleksjonsbias knyttet til overlevelse, mener hun den er neglisjerbar siden de fleste pasientene ble intervjuet innen 1 mnd etter diagnostisering av ovarialcancer.

Chiaffarino et al viser til at både kontrollgruppen og kasusgruppen er blitt behandlet på samme måte, ved at alle intervjuene fant sted på sykehusene og ble utført etter en fast mal. Det ble bla spurt om alder, utdanning, familiær kreftrisiko, p-pillebruk og hormonerstatning, antall fødsler, menarke, menopausal status og et utvalg av medisinske og kirurgiske tilstander inkl. hysterektomi utført på benign indikasjon.

I **Nathorst-Boos et al** (17) artikkel er kvinnene i de ulike gruppene matchet. Matching er en metode som skal forhindre at ulikheter i utvalget slår ut på resultatet. Her ble det matchet utifra alder.

I tillegg var intervjupersonen i denne undersøkelsen den samme og han var blindet idet han ikke kjente til hvilken gruppe de ulike pasientene tilhørte.

Sightler et al (22) viser at hans utvalg er sammenlignbart med andre grupper ift.: alder ved diagnose, alder ved HYST og intervall mellom de to hendelsene. Til tross for dette er det problematisk å omgjøre tallene hans til et estimat over hvor mange man kunne reddet ved å alltid gjøre profylaktisk ooforektomi siden hans undersøkelse er retrospektiv og bare inkluderer kasus.

Zalel et al (4) forholder seg til 73 kasus og 91 kontroller (med BSO) Man oppgir at gjennomsnittelig alder er høyere i kontrollgruppen, nemlig 49,4 mot 44,5år. I kontrollgruppen er det 74 som brukte HRT i motsetning til 2 i studiegruppen. Gjennomsnittelig tidsintervall mellom gjennomført operasjon og studiet var 5,2 i studiegruppen og 4,7 i kontrollgruppen. Spørsmålet er hvilken betydning disse ulikhetene mellom gruppene har for resultatene. Aldersforskjellen kan utgjøre en forskjell med tanke på at insidens av ovarialcancer øker med alder.

Frafall

Et annet viktig poeng ved utvalget, er å få beskrevet **frafallet**. Det kan tenkes at de som faller fra studien, har noe til felles som kunne fått innvirkning på konklusjonen av resultatene. Dette er spesielt interessant i prospektive kohorter siden de krever en viss oppfølging og dessuten i kasus-kontroll studier. Både Chiaffarino et al og Aziz et al viser til lite frafall.

Aziz et al (2) beskriver sine frafall slik: 89% fullførte og av de 39 som falt fra var det 6 som bestemte seg for ikke å bli operert, 9 falt ut av systemet på grunn av feilregistrering av personlige data. Av de 24 siste (13 i HYST gruppen og 11 i HYST+BSO) ble 8 ekskludert etter kirurgi fordi de viste seg at de ikke oppfylte kriteriene og 16 ønsket ikke oppfølging.

Chiaffarino et al (18) beskriver ikke frafallet nærmere enn å referere at færre enn 4% falt fra.

Frafallet i Nathorst-Boos et al sin undersøkelse (17) var på 4 av 105 kvinner og derfor neglisjerbart.

Zalel et al (4) beskriver ikke frafall.

Utvalget av artikler i metaanalysene

Artiklene til **Meijer et al** (19) og **Parker et al** (20) gjør et utvalg av originalartikler. Da gjelder det å vurdere hvordan dette utvalget av artikler er framkommet. Hvor henter de risikoprosentene sine fra?

Ingen av artiklene har noen god beskrivelse av hvordan utvelgelsen av de ulike artiklene de bygger på foregikk.

Når det gjelder en diskusjon av resultatene fra originalartiklene, kommer **Meijer et al** (19) med flere vurderinger av sine kilder. Et eksempel er innhenting av et tall for risikoreduksjon for ovarialcancer hos de med hysterektomi. Dette beregnes utifra to studier. Meijer et al velger å bruke tallet for RR fra det av studiene som har den minste variabiliteten (RR 0,56 med 95% CI 0,38-0,81 mot RR 0,36 med 95% CI 0,10-0,73) og setter den som nedre grense for en korreksjonsfaktor. Deretter velges 1 som øvre grense fordi han sier det er stor usikkerhet i tallene og at det ikke finnes studier som viser at risikoreduksjonen ved hysterektomi er varig etter lengre tid. Slik blir korreksjonsfaktoren 0,38-1.

For å finne et uttrykk for den generelle sannsynligheten for å få ovarialcancer tar Meijer et al (19) utgangspunkt i kumulativ risiko for å få slik cancer i populasjonen på forskjellige alderstrinn. Dette er beregnet utifra aldersspesifikke data for insidens og mortalitet fra krefregister og statistisk sentralbyrå i Nederland.

Meijer et al påpeker at de tallene egen artikkel opererer med er høyere enn det en del andre bruker. Han kritiserer en artikkel som han mener hadde for dårlig oppfølging av pasientene og derfor endte opp med et mindre tall. Han mener styrken ved egne tall er at de bygger på data fra populasjonsbaserte registre.

I **Parker et al** sin artikkel kommer dataene som beskriver de ulike hendelsene fra flere kilder (20). Olive skriver i en kritikk av artikkelen at flere av elementene på input siden er trukket ut av datakilder av høy kvalitet, mens enkelte sannsynlighetsestimater har opprinnelse i studier med betydelige potensielle bias. (14) Videre er andre data derivert fra kalkuleringer og noen biter av puslespillet mangler fullstendig slik at det brukes antagelser av ukjent validitet. Den viktigste svakheten ifølge Olive er at den økte mortaliteten som Parker et al finner assosiert med ooforektomi (uten substitusjonsterapi) nesten i sin helhet er derivert fra en forsterking fra risikoen for koronar hjertesykdom. Denne høye risikofaktoren kommer fra "The Nurses' Health Study som var et prospektivt kohortstudium. Ifølge Olive var det et studium med bias og det har vist seg at andre funn fra dette studiet heller ikke har vært kongruent med data fra The Women's Health initiative. Olive konkluderer derfor med at man lett kan stille spørsmål ved validiteten av funnene i Parker et als artikkel.

5.1.3 Informasjonsbias

"Infobias er en systematisk dreining av resultatene ved at informasjonen om eksponering og diagnostiske kriterier varierer systematisk" (25)

Nathorst-Boos sine undersøkelser er utført med et retrospektivt design.(17) Dette kritiseres fra flere hold med tanke på såkalt recall bias eller informasjonsbias i forhold til seksualitet. McCoy skriver at det er vanskelig å nøyaktig huske seksuelle erfaringer som er langt tilbake i tid. (26)

Chiaffarino (18) sjekket informasjonen hun fikk fra studieobjektene sine opp mot journaler ved sykehusene, når det gjaldt opplysninger om kirurgiske inngrep. Slik kunne hun unngå at viktig informasjon ville bli utelatt.

Både pasientgruppen og kontrollgruppen ble behandlet på lik måte i informasjonsinnhentingen med standardisert intervju.

Studieobjektene fra **Howards** artikkel oppga selv hysterektomistatus og informasjon om f.eks hypertensjon og diabetes uten at det ble dobbeltsjekket i medisinske journaler. (23)

Zalel skriver ingenting om hvem som utførte ultralydundersøkelsene på sine studieobjekter eller om det var mange ulike operatører. (4) Derimot hadde det på forhånd blitt laget en avgrensende definisjon av hva som er et anormalt UL bilde og samme probe ble brukt i alle undersøkelsene.

Verktøy for å samle informasjon

Metodeverktøy som MFSQ og PGWB representerer alltid en metodisk utfordring. Man må vurdere reliabilitet og validitet. MFSQ ble konstruert utifra en undersøkelse beregnet på å fange opp forandringer i seksualitet ved menopause, ifølge McCoy (27). Videre sier hun at skalaen har vist intern konsistens og validitet i studier som har sett på forandringer i menopausen. Hun viser her til at forandringer i MFSQ korrelerer med forandringer i Kuppermans index, PGWB, Women`s Health Questionnaire (WHQ) og Nottingham Health Profile-I og II.

PGWB er en skala konstruert for å måle individets egen presentasjon av intrapersonelle, affektive og emosjonelle tilstander. Som instrument er den brukt på normalpopulasjonen for å fange opp forandringer i psykisk velvære. (1)

Når det gjelder informasjonsinnhenting er målemetoder knyttet til blodprøver også relevant. Man er skeptisk til validiteten av de målemetodene som er kommersielt tilgjengelig i dag, spesielt med tanke på lave verdier av androgener hos kvinner. (28) Helst skulle man målt fritt T med likevekts dialyse

Dette blir ikke gjort verken hos Aziz (2) eller Nathorst-Boos (17), men de beskriver nærmere hvilke målemetoder de har brukt og Aziz viser i sin artikkel til at alle studieobjektene holdt seg over de nedre grensene.

Hormonnivåene varierer avhengig av hvor i syklusen kvinnen befinner seg og når på døgnet prøvene tas. Verken Aziz eller Nathorst-Boos har tatt hensyn til slike variasjoner. Spørsmålet er hvor mye vekt man skal tillegge denne usikkerheten. Det avhenger selvsagt av hvor stor variansen er gjennom døgnet og syklus og man kunne gjort en analyse for å se hvilken innvirkning det hypotetisk kunne hatt på resultatene.

Modeller

I vurderingen av den interne validiteten i **Parker et al** sin metaanalyse (20) kan man skille mellom den matematiske modellen; Markovmodellen og artiklene som er opphav til dataene som er innført i modellen.

Den såkalte Markovmodellen er konstruert for å være en hjelp til å ta en beslutning i klinisk hverdag. Den er nyttig når en beslutning involverer å veie en risiko som er kontinuerlig over tid, når tidspunktet for ulike hendelser som måtte oppstå er viktig og når viktige hendelser kan skje mer enn en gang. (21) I slike situasjoner kommer konvensjonelle beslutningsoversikter til kort. Markov modeller tar utgangspunkt i at pasientene alltid er i én av et bestemt antall helsetilstander, såkalte "Markov states". Alle hendelser er representert som en overgang fra en helsetilstandskategori til en annen. Styrken ved Markov modellen er at den har evne til å vise hendelser som gjentar seg i tid og vise hvordan både sannsynligheter og nytte avhenger av tid. Slik kan man oppnå en mer nøyaktig representasjon av kliniske situasjoner. Parker bruker her altså modellen for å finne ut hvilken aldersgruppe som tydelig kan profitere på en ooforektomi ved samtidig hysterektomi ved å ta hensyn til de hendelsene som han mener er mest relevante; hjertekarsykdom, cerebralt insult, lårhalsbrudd, ovarialcancer og brystcancer.

5.1.4 Konfunderingsbias

Konfundering er den ene formen for bias man kan kontrollere for. (24) I en ikke-randomisert studie trenger man multivariable statistiske metoder og kontrollen avhenger av at man har tatt med alle viktige årsaksfaktorer i analysen. I så fall kan man kontrollere for at den effekten man måler kommer av den variabelen man virkelig er interessert i.

Chiaffarino et al kontrollerer for slik bias ved å stratifisere for mulige konfunderende faktorer forut for den statistiske analysen.(18)

Aziz et al kontrollerer for konfunderingsfaktoren ERT ved å gi alle ooforektomerte, samt alle i HYST gruppen med klimakteriske symptomer en slik behandling.(2) Han viser også til at compliance av ERT var høy.

Howards et al har skrevet en artikkel som i seg selv er en kontroll av konfunderende faktorer der effekten av hver enkelt av en rekke kjente risikofaktorer for hjerte og karsykdom undersøkes ved hjelp av statistisk analyse. (23)

Zalel et al kontrollerer for konfundering blant annet ved å utelukke at det skulle være noen sammenheng mellom kjente postoperative komplikasjoner og påfølgende funn av lesjon på ultralydundersøkelsen. (4)

5.1.5 Ekstern validitet

Som kliniker er man selvsagt interessert i om resultater som kommer fram i bestemte studier kan generaliseres til en større populasjon og spesielt til den populasjonen man selv står ovenfor. I praktisk arbeid som i klinikken vil individuelle hensyn og tilnærminger alltid ha en viktig plass, men like fullt er det potensialet som ligger i generalisering av forskningsresultater svært interessant. Hvor kan man si om den eksterne validiteten i disse artiklene?

Parker et al har med Markovmodellen lagt opp til å favne bredt og skulle slik sett ha et potensiale for generalisering av resultatene.(20) Som tidligere nevnt påpeker Olive i sin

redaktørkommentar at svakhetene ved artikkelen er de dataene som er matet inn i modellen; det var først og fremst lagt vekt på risiko for hjerte-kar sykdom.(14) Det resulterer i at beslutningsanalysen vanskelig kan generaliseres til en annen populasjon. Parker et al sier også selv noe om disse svakhetene.

Sightler et al er opptatt av den potensielle effekten profylaktisk ooforektomi har for å virke inn på insidensen av ovarialcancer.(22) Han understreker at dette potensialet er relatert til de store antallene av hysterektomier som blir utført i USA hvert år.

I motsetning til dette ser man for eksempel i en lignende undersøkelse fra Thailand at 0,13% av de over 45 år som fikk diagnostisert ovarialcancer i løpet av et år har fått utført tidligere HYST. (29) Da er potensialet for risikoreduksjon mye mindre.

Chiaffarino et al peker på at hennes case-kontrollstudium er utført på pasienter og ikke utifra en generell populasjon og sånn sett kan det bety et generaliseringsproblem.(18) Det samme kan sies om utvalget som studeres i WHI som Howard et al baserer seg på. (23) Kvinnene i dette utvalget viste generelt litt bedre helseindikatorer enn det som var funnet i tidligere nasjonale helseundersøkelser i USA. Dessuten var den rapporterte andelen av hysterektomerte større enn den i den generelle amerikanske populasjonen. Howard et al peker imidlertid på at utvalget på tross av dette hadde stor diversitet. Hvis en skulle generalisert funnene til en europeisk populasjon måtte man forsikre seg om at insidensen av HYST er tilsvarende.

5.1.6 Diskusjon av resultatene i de utvalgte artiklene

Aziz et al og Nathorst-Boos et al sine resultater brukes til å si noe om kvinnes seksuelle og psykologiske fungering etter det operative inngrepet.

Nathorst-Boos et al mener å lese ut av sine resultater at androgensubstitusjon skulle kunne bedre de spesifikke seksuelle variablene som han fant endret til det verre hos enkelte kvinner i gruppen HYST+BSO og HYST+BSO +ERT. (17) Utifra hans resultater kan det tyde på en slik sammenheng, men skulle man være strengt analytisk kan man påpeke at han ikke har kunnet påvise en sammenheng mellom lave androgennivåer og disse spesifikke plagene hos hver enkelt studerte kvinne. Han har bare påvist at det generelt var nedsatt androgennivåer i de gruppene der det også var overrepresentasjon av slike plager.

Når han finner mindre libido hos nesten halvparten av de ooforektomerte, kan han ikke peke på at de har noen fellestrekk forskjellig fra de andre innad i den gruppen. Bancroft bruker i en artikkel dette resultatet til å bygge opp under en hypotese om at det er en vid variasjon mellom kvinner mht hvilken effekt testosteron har på seksuell atferd.(6) Utifra tall fra Nathorst-Boos et al ser det ut som om noen kvinner tåler lavere testosteronnivåer uten at det har gitt forandring i libido eller lubrikasjon for den saks skyld.

En innvending mot sannhetsgehalten i disse resultatene er det som McCoy (26) framhever; man kan ikke stole på retrospektive studier når det gjelder å huske spesifikke trekk ved seksualiteten langt tilbake i tid.

Nathorst-Boos et al setter sin egen artikkel inn i en forskningsmessig sammenheng ved å referere til tidligere undersøkelser med androgensubstitusjon.(17) Problemet med disse tidligere undersøkelsene er ifølge Aziz et al at de har operert med suprafysiologiske nivåer av androgener (2).

Aziz et al (2) har ingen kontrollgruppe. Hans studie er mer spisset enn de andre som er sett på i denne oppgaven. Utvalget er mer spesifikt, og metoden standardisert. Hans egen oppfatning av studiet er at styrken ligger i det store antallet studerte, de få frafalne, homogeniteten av

populasjonen og inkludering av måling av androgener, selv om det eksisterer en usikkerhet knyttet til standardisering av hormonmålingene.

Som Aziz et al selv påpeker kan 1 års oppfølgingstid føre til at man underestimerer mer langvarig innvirkning på livskvalitet.

Nathorst-Boos et al (17) har ikke definert perimenopausale på samme måte som hos Aziz et al og studiene er heller ikke direkte sammenlignbare på grunn av designet, men begge lar fokuset være livskvalitet relatert til psyke og seksualitet. Ingen av dem har funnet en samvariasjon mellom androgennivåer og skalaene MFSQ og PGWB.

Når det gjelder **Zalel et al** er studien begrenset til en modalitet, nemlig ultralydundersøkelsen. (4) Han undersøker f.eks ikke samvariasjon med kliniske symptomer, noe som ville vært relevant i en klinisk hverdag. Resultatene han viser, må derfor anvendes på et begrenset område. De sier noe om at det er en risiko for å utføre ny operasjon hos kvinner som blir hysterektomerte og at denne risikoen er større hos de som bevarte ovariene gjennom den første operasjonen. Dette er viktig, bl.a. fordi komplikasjonene vanligvis er større ved reoperasjon.

I diskusjonen av egne resultater medgir Zalel et al at de fleste av de lesjonene man finner i bekkenet må man anta er funksjonelle. Likevel vil pasienten og legen uroe seg for ovarial patologi. Det resulterer i en periode med repetitive kliniske, sonografiske og laboratoriemessige evalueringer, engstelse fra pasienten og i noen tilfeller ny operasjon. Derfor mener Zalel et al at det er grunnlag for å anbefale profylaktisk ooforektomi for alle over 40 år. Det går ikke klart fram hva som er argumentasjonen for akkurat denne alderen. Det er ikke noe i eget materiale fra ultralydundersøkelsene som skulle tilsi den alderen. Han har ikke skilt mellom kvinner i ulike alderskategorier og det er derfor ikke mulig å få noe inntrykk av om det er en overrepresentasjon i enkelte aldersgrupper.

En annen kritikk mot å trekke konklusjoner av denne undersøkelsen er at resultatene avhenger av at hver eneste kvinne blir undersøkt med ultralyd etter en hysterektomi.

Det man evt kunne bruke resultatene til er i planlegging av helsetjenester, fordi man har kunnskap om at etter en HYST må man kalkulere med en andel av opererte som vil trenge ny intervensjon.

Chiaffarino et al er én av flere forskergrupper som har prøvd å sette et tall på hva slags protektiv effekt en hysterektomi kan ha på risikoen for ovarialcancer. Dette studiet er et kase-kontroll studie med den usikkerheten det medfører i estimatet. Som Chiaffarino et al påpeker har man forholdsvis stort antall kasus. (18) Resultatene stemmer overens med det som er funnet i en del andre undersøkelser som refereres til, selv om det også finnes noen undersøkelser som ikke har konkludert med risikoreduksjon ift ovarialcancer ved HYST.

Det finnes hypoteser om hva som er årsaken til slik risikoreduksjon. Chiaffarino et al refererer disse og snakker prinsipielt om to ting; på den ene siden en screeningeffekt der ovarial patologi utelukkes og på den andre siden en annen effekt med ukjent virkningsmekanisme. Man antar at HYST forandrer blodtilførselen til ovariene og at det kan vedvare flere år etter det kirurgisk inngrepet.

Chiaffarino et al påpeker at den langvarige beskyttende effekten av HYST som er påvist i hennes studie og noen andre hun viser til, ikke kan forklares utifra en såkalt screening effekt. (18) Noen studier har tidligere konkludert med at denne screeningeffekten er opphavet til den

risikoreduksjonen man ser i HYSTgruppen. Dette motstrider Chiaffarino og argumentet er at en slik screeningeffekt ville avta med økende avstand i tid til operasjonen.

Chiaffarino et al mener ooforektomi har en egenverdi i så henseende og hun drar det såpass langt at hun spekulerer også i om fallet i mortalitet pga ovarialcancer i den generelle populasjonen kunne være knyttet til økende antall hysterektomier.

I **Parker et al** brukes estimater nær opptil Chiaffarino et al sine som et mål på risikoreduksjon for ovarialcancer ved hysterektomi. Chiaffarino et al har odds ratio lik 0,6 (95% KI: 0,4-0,9) (18) De tallene Parker opererer med er en korreksjonsfaktor på 0,5- 0,78. (20)

Meijer et al bruker et annet estimat, nemlig 0,3-1 fordi han ikke kunne finne studier som antok at effekten av hysterektomi var langvarig. (19)

Sightler et al tar utgangspunkt i kreftforskningen. Sightlers retrospektive studie av pasientjournaler har sine begrensinger ift en kohortundersøkelse når man ønsker å se på effekten av tiltak som for eksempel profylaktisk ooforektomi. Sightler et al ser på pasientmaterialet sitt og prøver å finne fellestrekk som gjør at man kan tenke forebyggende i forhold til cancersykdom. (22) Sightler et al sier ovarialcancer er den 5.viktigste årsaken til død i den kvinnelige (amerikanske) befolkningen. Det sentrale fokuset er å finne strategier som er gunstige for å senke andelen av ovarialcancer i befolkningen. Hormonterapi og profylaktisk ooforektomi er de eneste profylaktiske strategier man kjenner, skrev Sightler et al i sin artikkel. Man ønsker å vite hvor mange man kunne ha reddet med rutinemessig ooforektomi.

Sightler et al finner en 5,2 % insidens av tidligere HYST etter fylte 40 år hos kvinner med ovarialcancer (2632 kvinner totalt). (22) Dette tallet oppstår etter sammenslåing av utvalgene og prosenttallene i 6 ulike studier, inkl hans eget materiale. Det kan diskuteres hvor korrekt det er å sammenstille disse resultatene uten å problematisere ulikhetene dem imellom. Dessverre tenker jeg heller ikke gjøre det, men jeg konstaterer at man for eksempel ikke diskuterer enn viss vektning av de ulike resultatene etter raten av hysterektomi i den generelle populasjonen ved de ulike behandlingssentra. Det kunne også vært interessant å vite hvor mange i utvalget som hadde en familiær komponent i sykehistorien.

Et hovedpoeng som Sightler et al selv peker på er at det er vanskelig å estimere hva som er potensialet for å utvikle cancer i ovarier som blir beholdt gjennom en HYST. (22) Et annet problem ved å skulle undersøke potensialet for profylaktisk ooforektomi er at det er lite informasjon om den tiden som trengs for at normalt utseende ovarier skal utvikle seg til klinisk maligne eller tiden det tar før en tidlig cancer til å progrediere til avansert cancer. Dessuten må resultatene ses i sammenheng med raten av HYST og raten av Ca.Ov i befolkningen. Man kunne her ønske seg et estimat av typen "number needed to treat" (NNT) som en illustrasjon på den samfunnsmedisinske siden av dilemmaet. Dette kunne brukes som en argumentasjon for å lage retningslinjer på området.

Meijer et al har i sin metaanalyse inkludert brystkreftrisiko i tillegg til ovarialcancerrisiko og finner i sine resultater at profylaktisk ooforektomi totalt sett har et potensiale for risikoreduksjon i de ulike aldersgruppene. (19)

Det han fant om livstidsrisiko for brystkreft var at ERT ikke økte risikoen for brystkreft med mindre den ble kontinuert lengre enn alder 50-60 år. Med videre terapi fant han at brystkreftrisikoen igjen økte.

Spørsmålet blir da hvor lenge man ser for seg at det ville være gunstig å behandle med ERT etter ooforektomi.

En livstidsrisiko av typen som Meijer et al kom fram til er naturligvis interessant å sette i sammenheng med andre livstidsrisikoer. Parker et al viser et forsøk på å gå enda lenger i å tilnærme forskningen til de kliniske dilemmaene i hverdagen.

Parker et al sammenstiller data fra de fem største årsakene til død. (20) Resultatene hans er interessante på den måten at de viser at den største risikoen for død for en hysterektomert kan være kardiovaskulær sykdom. Det setter det kliniske dilemmaet rundt hysterektomi inn i en større virkelighet der andre sykdommer er relevante og mer prevalente. Parker framhever koronar hjertesykdom, men hans kritiker Olive mener det estimatet han bruker er lite representativt. (14)

En annen ting som Parker et al får inkludert i sin modell er compliance perspektivet. Dette ble inkludert i en tidligere Markov modell av Speroff et al (30). Speroff et al satte risiko og fordeler av elektiv ovariektomi opp mot hverandre og brukte død som endepunkt. Som en faktor i analysen brukte han compliance med ERT. Resultatet av analysen var at etterlevelse av ERT behandlingen var en avgjørende faktor i beregningen av livsutsikter. I tilfelle hvor etterlevelse av ERT behandling var perfekt, ville ooforektomi gi lengre leveutsikter enn om kvinnene beholdt ovariene. Dersom man tok høyde for at etterlevelse ikke var perfekt og brukte tall fra undersøkelser gjort på det feltet, fant han at å beholde ovariene ga bedre overlevelse. Dette aspektet kan være viktig i forhold til å lage retningslinjer for elektiv hysterektomi.

Parker et al sitt utvalg er skjevt og man kan vel neppe ta resultatene bokstavelig. Likevel illustrerer han forskningsmessig interessant tilnærming. Som Parker et al sier er det ikke sannsynlig at noen kommer til å studere sammenhengen mellom hysterektomi og de ulike utfallene i en stor prospektiv kohort pga av det lange intervallet mellom en slik kirurgi og senere død. (20) Slik får matematiske modeller en viss plass i forskningen.

Derimot finnes det et eksempel på at hysterektomi er blitt inkludert som en av flere variabler i en stor kohort. **Howard et al** er en etterprøving av resultater fra en større studie (WHI-studiet fra USA) og en god illustrasjon på de metodiske problemene som forskere står ovenfor, dessuten en elegant måte å løse dem på. Resultatene hennes viser at den økningen i risiko man ser hos ooforektomerte kvinner ved HYST blir non-signifikant når det kontrolleres for kjente risikofaktorer ved stratifisering.

Howard et al antar at grunnen til at hysterektomerte har større andel av kardiovaskulære hendelser skyldes den initiale risikoprofilen og ikke hysterektomien i seg selv.(23) Hun diskuterer slik: Man kan argumentere for at fjerning av reproduktive organer, spesielt ovariene, er assosiert med en rekke hormonelle forandringer som har vært rapportert å ha en innflytelse på kardiovaskulær risiko, og vi kjenner ikke til risikofaktorbelastningen til disse kvinnene før hysterektomien, ei heller årsaken til kirurgien. Likevel så støtter disse dataene hypotesen om at kvinner som får utført hysterektomi i USA tenderer til å ha mindre inntekt og utdanningsnivå, mer fedme og diabetes og mer ugunstig CVD risikofaktorer og derfor mer kardiovaskulær sykdom.

Et annet interessant punkt i resultatdelen her, er at hormonerstatningsterapi ikke utgjorde noen forskjell i forhold til risikoprofilen for CVD.

5.1.7 Diskusjon i forhold til metodedelen av dette litteraturstudiet

Når det gjelder gjennomføringa av dette litteraturstudiet og oppbygningen av denne artikkelen, er det flere svakheter i forhold til vitenskapelig metode som gjør at jeg må ta forbehold om at jeg har gått glipp av viktige enkeltstudier eller synspunkter om emnet. De samme metodiske svakhetene, jeg sikter her først og fremst til utvalget av artikler, gjør at det ville blitt en dårlig metaanalyse dersom jeg skulle sammenstille informasjon fra disse artiklene i en modell. Her var ikke det målet, men dersom målet hadde vært å lage en systematisk oversiktsartikkel, kanskje i tillegg utføre en metaanalyse, er det flere krav som bør oppfylles. (24)

Det er viktig å forsikre seg om at man har funnet alle relevante artikler på området. Det betyr i praksis å søke i flere databaser, gjerne flere enn det jeg har gjort i dette arbeidet. Det betyr også at man oppsøker forskere innen det feltet temaet for artikkelen tilhører for å forhøre seg om upubliserte materialer. I tillegg betyr det at man inkluderer forskning som ikke nødvendigvis er utgitt på engelsk osv.

Et sånt prosjekt har jeg ikke tatt meg tid til. Det medfører at de artiklene jeg har inkludert er fra den publiserte forskningen som er lettest tilgjengelig.

Når det er sagt er det heller ikke sikkert at de finnes nok artikler på dette området til at det er mulig å gjøre en metanalyse.

I en systematisk oversiktsartikkel der man ønsker å slå resultatene sammen, må man vurdere om det er et rimelig valg. Det er ikke uproblematisk å sette sammen såpass ulike studier. Dette medførte at jeg i stedet forsøkte å konkludere med hvilke type artikler som blir representert på dette området.

I tillegg til å bruke ulike effektmål forholder artiklene seg til ulike begreper. I utgangspunktet var det et mål å samle informasjon om perimenopausale kvinner og konsentrere litteraturoppgaven om denne gruppen. Det har til en viss grad mislyktes. Jeg hadde til å begynne med en definisjon av perimenopausale, men i søken etter informasjon konstaterte jeg at flere artikler ikke forholdt seg til dette begrepet, men istedenfor brukte for eksempel aldersavgrensede kategorier. Bruken av ulike begreper vanskeliggjør selvsagt en sammenstilling av ulike studier.

En systematisk oversiktsartikkel må ta hensyn til kvaliteten på de artiklene den inkluderer. Det har jeg gjort etter beste evne. Nivået på diskusjonen må ses i lys av mine forutsetninger uten erfaring fra praktisk forskning. I noen tilfeller kunne man kanskje fått med seg mer informasjon ved å gå mer i dybden i artiklene, men prosjektoppgaven hadde et begrenset mandat.

6 Konklusjon

I klinikken starter man med et praktisk problem. Hva kan man råde kvinner til når de er i den situasjonen at de skal få utført en hysterektomi på benign indikasjon; skal man gjøre samtidig ooforektomi eller ikke? Debatten virker mer tilspisset når det gjelder perimenopausal populasjon med lav risiko for ovarialcancer, jamfør studier som undersøker praksis på behandlingssentra.

6.1 Hovedlinjene i forskningen, relativt til ovarialcancer eller livskvalitet

I forskningen virker det som debatten i første rekke sirkler omkring risiko for tap av livskvalitet på den ene siden og risikoen for ovarialcancer på den andre siden.

Argumentasjonen for å gjøre en preventiv prosedyre har sitt opphav i kreftforskningen og er knyttet til den relativt høye insidensen av epitelial ovarialcancer og den lave overlevelsen. En type studie på området forsøker å estimere hvor mange sykdomstilfeller man kunne unngått ved å alltid gjøre profylaktisk ooforektomi i en gruppe.

Vanskeligheten med argumentasjonen her er som for eksempel Sighthler et al peker på; estimeringen av hva som er potensialet for å utvikle cancer i ovarier som blir beholdt gjennom en HYST. (22) Et annet problem ved å skulle undersøke potensialet for profylaktisk ooforektomi er at det er lite informasjon om den tiden som trengs for at normalt utseende ovarier skal utvikle seg til klinisk maligne eller tiden det tar før en tidlig cancer til å progredierte til avansert cancer.

Det finnes en annen type studier som kvantifiserer hvor stor forekomsten av ovarialcancer er i den gruppen kvinner som har fått utført hysterektomi tidligere sammenlignet med den normalpopulasjon. Chiaffarino et al sitt arbeid er en av disse. Resultatene måles i odds ratio eller relativ risiko og man mener å kunne si at hysterektomi i seg selv har en preventiv effekt over lengre tid, ikke bare en screening effekt ved at en får undersøkt ovariene til de som planlegges for operasjon. Når det gjelder betydningen av den trekker Chiaffarino et al det så langt at de mener at økningen i antall hysterekomerte med bilateral salpingooforektomi kan ha betydd nedgang i antall døde av ovarialcancer. (18)

Det er flere hypoteser om det biologiske grunnlaget for den preventive effekten.

Den andre måten å entre problemstillingen på er som sagt å fokusere på livskvalitet. Denne forskningen har i tidligere studier dreid seg om å se på bedring i seksualitet og psykologisk velvære etter hysterektomi. Noen har gått nærmere inn på ulike kirurgiske inngrep. Dette har ikke jeg gått nærmere inn på i denne oppgaven. Senere har det kommet studier som skiller mellom ulike grupper kvinner utifra om det har blitt gjort samtidig salpingooforektomi. Det er her Nathorst-Boos et al (17) og Aziz et al (2) kommer inn i debatten. Disse studiene fokuserer på å måle hormoner i blod, samt bruke skalaer for å måle seksualitet og psykologisk velvære. Man har her ikke kunnet finne spesifikke korrelasjoner mellom hormonnivåer i blod og livskvalitetsmålene.

Disse studiene er knyttet opp mot seksualitetsforskning som ser på variasjonen av hormoner hos kvinner og annen forskning som fokuserer mer spesifikt på seksuell atferd. I tillegg bruker de verktøy som også brukes i studier som fokuserer kun på psykologiske forandringer ved hysterektomi.

6.2 Problemstillinger som kommer i neste rekke, ERT og risiko for annen sykdom

I neste rekke er et relevant tema i debatten kvaliteten av hormonsubstitusjonsterapi, både med tanke på compliance, doser, effekt og økt risiko for annen sykdom og død.

Hormonsubstitusjon er et tema som i seg selv blir debattert mye og substitusjon ved kirurgisk menopause må betraktes som et underordnet tema med andre forutsetninger i den forbindelse. Beslutningsanalysen til Parker et al (20) prøver å ta høyde for compliance av ERT og bygger på en eldre analyse av Speroff et al. Speroff et al sier: -Selv om størrelsen og den vide utbredelsen av non-compliance generelt er anerkjent i slike evalueringer (her: beslutningsanalyser), så tar man liten hensyn til det i vurdering, beslutningstaking, utforming av politikk og i individuell pasientomsorg. Likefullt, når behandling innbefatter medisinerer kan manglende compliance være en determinerende faktor som hindrer en i å nå målet for helseomsorgen. (30) Dette er et viktig poeng å regne med i planleggingsfasen.

Når det gjelder risiko for annen sykdom, så er store populasjonsstudier av typen Women Health Initiative studiet et eksempel på et forsøk å samle mye informasjon om eksponering og sykdom. Subanalyser av typen som Howard et al (23) kom med er en måte å etterprøve slike store studier på. Her var man fokusert på sammenhengen mellom hysterektomi og koronar hjertesykdom.

En annen måte å løse problemet med manglende informasjon om langtidsvirkninger er å lage seg matematiske modeller som en metaanalyse, for eksempel i form av en Markov modell som Parker et al viser. (20)

Et alternativ til østrogensubstitusjonsterapi som er blitt utprøvd i forskningsmessig sammenheng er som tidligere nevnt kombinert terapi med androgener i tillegg. I den forbindelse er man også fokusert på forandring i risikoparametre i forhold til for eksempel koronar hjertesykdom. Dette ligger utenfor denne oppgaven, men hører med til den store diskusjonen omkring profylaktisk ooforektomi og er knyttet til et relativt nyinnført begrep "female androgen insufficiency syndrome" (8) som bla betviles av Aziz et al (1).

6.3 Perimenopausale kvinner

Lite av forskningen på cancer er spesielt fokusert på perimenopausale kvinner. Den forskningen som har fokus på livskvalitet er derimot mer bevisst på denne gruppen. Til syvende og sist ser det også ut til at mye av striden ser ut til å stå om de perimenopausale kvinnene. Både i praksis (12) og i retningslinjer (14) er aldersgruppen hvor menopausen vanligvis inntreffer, ca. 40-50 år et utgangspunkt for et grovt skille mellom de som blir anbefalt ooforektomi fra legen sin og de som ikke blir det.

6.4 Legge all kunnskap sammen til et konklusivt resultat

Avslutningsvis kunne det vært ønskelig å ende opp med håndfaste tall som anga NNT for profylaktisk ooforektomi hos perimenopausale kvinner for å redde et senere dødsfall fra ovarialcancer. Et slikt tall ville avhenge av insidensen av ovarialcancer og hysterektomi i befolkningen. Jeg må konkludere med at et slikt tall har jeg ikke kunnet finne og jeg har dessverre derfor ingen hard verdi å sette på ooforektomi ved hysterektomi som profylaktisk prosedyre.

Ei heller har jeg kunnet finne noe helt konklusivt i forhold til hvor lite eller mye det måtte koste i form av livskvalitet.

Det er ingen tvil om at mange faktorer spiller inn. Dette er et komplekst område og jeg kan ikke skjønne annet enn at diskusjonen på emnet vil fortsette. Ifølge den litteraturen jeg har tatt for meg er spørsmålene fortsatt mange og det er behov for flere nye studier. Med de resultatene man har i forskningen i dag må valget om å gjøre profylaktisk ooforektomi ved elektiv hysterektomi fortsatt individualiseres.

I denne oppgaven har jeg forsøkt å vise at det er mange forgreininger utifra den opprinnelige problemstillingen. I forskningen er der mange tilnærminger, man bruker ulike design, mange ulike metodeverktøy, ulike effektmål og flere forskjellige utvalg fra populasjonen. Det er derfor ikke uproblematisk å skulle sammenstille informasjonen til et helhetsbilde.

Referanser til litteratur:

1. Aziz A Prophylactic oophorectomy at Elective Hysterectomy. Effects on Sexuality and Psychological Well-Being 2004 ISBN 91-628-6354-1
2. Aziz A, Brannstrom M, Bergquist C, Silfverstolpe G: Perimenopausal androgen decline after oophorectomy does not influence sexuality or psychological well-being. *Fertil Steril*. 2005, Vol 83(4) : 1021-1028.
3. Hansen, S, Norstein J, Næss. Å (red) : *Kreft i Norge 2001*. ISBN-82-90343-57-4, Kreftregisteret, institutt for epidemiologisk forskning, Oslo 2004.
4. Zalel Y, Lurie S, Beyth Y, Goldberger S, Tepper R: Is it necessary to perform a prophylactic oophorectomy during hysterectomy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73: 67-70.
5. Burger HG: Androgen production in women. *Fertil Steril*. 2002, 77(4): 3-5.
6. Davison S L, Bell R, Donath S, Montalto J G, Davis S R: Androgen Levels in Adult Females: Changes with Age, Menopause, and Oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*: 90(7):3847–3853.
7. Bancroft J: Sexual effects of androgens in women: some theoretical considerations. *Fertil Steril* 2002 (77), suppl no.4: 55-59.
8. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, Goldstein I, Guay A, Leiblum S, Lobo R, Notelovitz M, Rosen R, Saarel P, Sherwin B, Simon J, Simpson E, Shifren J, Spark R, Traish A. Female Androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification and assessment” *Fertil Steril* 2002.77 (4), :660-5.
9. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000;343:682– 8.
10. Taylor M: Psychological Consequences of Surgical Menopause. *J Reprod Med* 2001 March, 46 (3): 317-324
11. Oma J: Hvilke faktorer avgjør metodevalget ved hysterectomi på benign indikasjon? *Tidsskr Nor Legeforen* 2004 Mar18; 124(6): 792-4.
12. Das N, Kay VJ, Mahmood TA : Current knowledge of risks and benefits of prophylactic oophorectomy for benign disease in United Kingdom and Republic of Ireland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol European* 2003 (109): 76-79 .
13. Gimbel H, Ottesen B, Tabor A: Danish gynecologists` opinion about hysterectomy on benign indication: results of a survey. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002 Dec 81 (12): 1123-31.
14. Olive: Dogma, Skepsis, and the Analytic Method. *Obstet Gynecol* 2005, 106 (2)
15. Richter D L, Galavotti C: The Role of Qualitative Research in a National Project on Decision Making about Hysterectomy and the Use of Hormone Replacement Therapy, *J Womens Health Gend Based Med* 2000. 9 (2) :
16. Pell I, Dowie J , Clarke A, Kennedy A, Bhavnani V: Development and preliminary evaluation of a clinical guidance programme for the decision about prophylactic oophorectomy in women undergoing a hysterectomy, *Qual Saf Health Care* 2002 Mar; 11(1): 32-8.
17. Nathorst-Boos J, von Schoultz B, Carlström K: Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy – effects on sexual life, psychological well-being and androgen status. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 1993 (14) 283-293.
18. Chiaffarino F, Parazzini F, Decarli A, Franceschi S, Talamini R, Montella M, La Vecchia C: Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005 (97): 318-322.
19. Meijer WJ, van Lindert ACM: Prophylactic oophorectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 47:59-65.

20. Parker WH, Broder MS, Liu Z, Shoupe D, Farquhar C, Berek JS: Ovarian conservation at the time of Hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol.* 2005 Aug;106(2):219-226.
21. Sonnenberg FA, Beck JR "Markov models in Decision making: a practical guide". *Med Decis Making* 1993 Oct-Dec; 13(4):322-38 bare abstraktet.
22. Sightler SE, Boike G, Estape RE, Averette HE: Ovarian cancer in Women with Prior Hysterectomy: A 14-Year Experience at the University of Miami. *Obstet Gynecol* 1991 (78) 4: 681-684.
23. Howard B V, Kuller L, Langer R, Manson J E, Allen C, Assaf A, Cochrane B B, Larson J C, Lasser N, Rainford M, Van Horn L, Stefanick M L, Trevisan M: Risk of cardiovascular Disease by Hysterectomy Status, With and Without Oophorectomy. The Women`s Health Initiative Observational Study. *Circulation* 2005;111:1462-1470.
24. Bradley P, Reinart L M. Kunnskapsbasert praksis og kritisk vurdering av oversiktsartikler S.391-411 i Benestad og Laake (red): *Forskningsmetode i medisin og biofag*. ISBN 82-05-31115-3, Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo 2004.
25. Thelle D, Laake P. Epidemiologisk forskning; begreper og metoder. I: Benestad og Laake(red): *Forskningsmetode i medisin og biofag*. ISBN 82-05-31115-3, Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo 2004, s.243-281
26. Methodological problems in the study of sexuality and the menopause", McCoy N. *Maturitas* 29 (1998) 51-60.
27. McCoy N: The McCoy Female Sexuality Questionnaire. *Qual Life Res* 2000, 9: 739-745.
28. Cameron, Braunstein: Androgen Replacement therapy in women. *Fertil Steril* 2004 82 (2), 273-289.
29. Charoenkwan K, Srisomboon J, Suprasert P, Phongnarisorn C, Siriaree A, Cheewakriangkai C: Role of prophylactic oophorectomy at the time of hysterectomy in ovarian cancer prevention in Thailand. *J Obstet Gynaecol Res* 2004, 30(1): 20-23.
30. Speroff T, Dawson N, Speroff L, Haber R. A risk-benefit analysis of elective bilateral oophorectomy: effect of changes in compliance with estrogen therapy on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165-74.