

Postmenopausale symptomer og  
hormonsubstitusjonsbehandling hos langtidsoverlevende  
etter gynekologisk kreft og et tilfeldig utvalg norske  
kvinner.

Femteårsoppgave i stadium IV- Profesjonsstudiet medisin ved Universitetet i  
Tromsø.

Student: Andrea Lange Getz, Medisin kull 07.

Veileder: Finn Egil Skjeldestad

Tromsø 23.mai 2012



## Innhold

<b>Resymé</b> .....	<b>3</b>
<b>Bakgrunn</b> .....	<b>4</b>
<b>Material og metode</b> .....	<b>6</b>
Studiepopulasjonen .....	6
Instrumenter .....	7
Variabelbeskrivelse.....	8
<b>Resultater</b> .....	<b>10</b>
<b>Diskusjon</b> .....	<b>13</b>
Bakgrunnsfaktorer og menopausesymptomer .....	14
Bilateral oophorektomi og menopausesymptomer .....	15
BMI og menopausesymptomer .....	16
Måleinstrument.....	16
<b>Konklusjon</b> .....	<b>17</b>
<b>Tabeller</b> .....	<b>19</b>
Tabell 1: Krefttyper og FIGO-stadium på diagnostidspunktet .....	19
Tabell 2: Bakgrunns karakteristika ved studiepopulasjonen .....	19
Tabell 3: Bakgrunnsfaktorenes innvirkning på menopausesymptomer hos hele studiepopulasjonen .....	21
Tabell 4: Bakgrunnsfaktorenes innvirkning på menopausesymptomer hos kvinner som ikke bruker systemisk HRT .....	22
Tabell 5: Bakgrunnsfaktorenes innvirkning på menopausesymptomer hos kvinner som bruker systemisk HRT. ....	22
Tabell 6: Faktorer som predikerer høy MRS. ....	23
<b>Referanser</b> .....	<b>25</b>
<b>Title: Postmenopausal symptoms and hormone replacement therapy in long-term gynecological cancer survivors – a population based case-control study.</b> .....	<b>29</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>29</b>
<b>Vedlegg</b> .....	<b>30</b>
Veilederavtalen .....	30

## **Resymé:**

*Formål:* Fordi populasjonen av langtidsoverlevende etter gynekologisk kreft vokser, blir fokus på livskvalitet etter sykdom et viktig tema hos disse kvinnene. Mange opplever peri-/postmenopausale symptomer etter kirurgisk fjerning av ovariene fordi den endogene produksjonen av ovariehormoner faller bort. Skepsisen til hormonell substitusjonsbehandling (HRT) etter gynekologisk kreft har gjennom historien vært stor. Vi ønsker å undersøke graden av menopausesymptomer, og se om det er forskjell i forekomst av alvorlige menopausesymptomer og i bruken av HRT mellom langtidsoverlevende etter gynekologisk kreft og en representativ gruppe kvinner tilfeldig utvalgt fra folkeregisteret.

*Material og metode:* Studien omhandler kvinner fra Midt-Norge som i perioden 1987-1996 ble behandlet for primært tilfeller av gynekologisk kreft ved St. Olavs hospital i Trondheim, Norge (n=145), og alderslike kontroller utvalgt fra Folkeregisteret (n=283). Menopausesymptomer ble målt ved hjelp av Menopause Rating Scale (MRS). Alle analyser ble gjort med kji-kvadrat-test og logistisk regresjon.

*Resultater:* Det var forskjell i tid siden menopause, paritet, grad av fysisk aktivitet, bruk av HRT, røykevaner og prevalens av migrene/hodepine mellom langtidsoverlevende og kontroller. Historie med gynekologisk kreft var assosiert med alvorligere menopausesymptomer hos de kvinnene som var  $\leq 54$  år på behandlingstidspunktet. Disse kvinnene brukte oftere systemisk HRT ( $p < 0,01$ ), men hadde likevel gjennomsnittlig høyere MRS- totalskår enn sine kontroller ( $p < 0,03$ ). Uavhengige risikofaktorer for alvorlige menopausesymptomer var høy BMI, og det å være langtidsoverlever  $\leq 54$  år. Risikofaktorene hadde mindre innflytelse hos kvinnene som brukte HRT.

*Konklusjon:* Langtidsoverlevende etter gynekologisk kreft som har gjennomgått bilateral oophorektomi har økt risiko for å oppleve menopausale plager og bruker for lite HRT til å dempe symptomene. Dette gjelder spesielt de kvinnene som er pre-/perimenopausale på behandlingstidspunktet.

Nøkkelord: Gynekologisk kreft, langtidsoverlever, menopause, hormonell substitusjonsbehandling, menopause rating scale.

## Bakgrunn

Gynekologisk kreft er en kreftform som rammer mange kvinner hvert år. Tall fra Kreftregisteret viser at det i 2009 ble oppdaget 1558 nye tilfeller.

Kreftformer i livmor forekom hyppigst med 712 nye tilfeller, og er totalt sett den femte hyppigste kreftformen blant norske kvinner. Eggstokkreft utgjorde 419 nye tilfeller, mens livmorhalskreft utgjorde 296 tilfeller (1). Livmorhalskreft rammer hovedsakelig premenopausale kvinner og har en gjennomsnittsalder på 52 år ved diagnose (2). Livmorkreft og eggstokkreft er kreftformer som særlig rammer eldre kvinner hvor gjennomsnittsalder ved diagnose er henholdsvis 65 og 59 år (3)(4). Flere hevder at bedre diagnostiske metoder og effektive behandlingsregimer har bedret langtidsoverlevelsen hos disse kvinnene de siste årene (5-7). Dette kombinert med at den eldre del av den norske befolkningen øker medfører flere langtidsoverlevende generelt og etter gynekologisk kreft.

Interessen for disse kvinnenes helse og livskvalitet har økt de siste årene. Flere studier er gjennomført med henblikk på disse kvinnenes symptomer og plager, slik at helsevesenet skal kunne tilby oppfølging og behandling som er forankret i vitenskapelig dokumenterte fakta.

Langtidsoverlevende kan få flere typer sekveler etter sin kreftsykdom, for eksempel smerter, energiløshet, prematur menopause, nedsatt seksualfunksjon og psykologiske problemer (8, 9).

Behandling av gynekologisk kreft fører ofte til tap av ovariefunksjon med medfølgende menopausesymptomer som kan gi redusert livskvalitet. Mange kvinner er allerede postmenopausale ved diagnosetidspunktet, mens yngre pasienter vil gå inn i en tidlig iatrogen menopause som ofte gir mer intense menopausesymptomer (10) og redusert livskvalitet (11).

Den mest effektive behandlingen av menopausale symptomer som hetetokter, nattesvette, nedsatt seksualfunksjon og søvnproblemer, er substitusjonsbehandling med kvinnelige hormoner (hormone replacement therapy(HRT)).

Denne behandlingsformen er også utbredt hos friske kvinner med fysiologisk menopause. I 2010 brukte 156 500 norske kvinner HRT ifølge data fra Reseptregisteret (12).

HRT administreres i Norge i form av tabletter, plaster, vaginalkrem eller vagitorier.

En utbredt oppfatning hos mange leger, gynekologer og onkologer har vært at HRT-bruk bør være kontraindisert hos kvinner behandlet for gynekologisk kreft. Begrunnelsen for dette er at man frykter en stimulering av hormonavhengige residuale celler og residiv av kreftsykdommen (13, 14).

Muligheten for residiv og død ved bruk av HRT i behandling av gynekologisk kreft har vært undersøkt i ulike studier. På bakgrunn av dagens biologiske kunnskap og epidemiologiske forskningsresultater har man ikke kunne påvist sammenheng mellom HRT-bruk og økt risiko for residiv ved de fleste gynekologiske krefttyper (6, 15).

Formålet med denne oppgaven er å undersøke peri-/postmenopausale symptomer og om det er forskjell i bruk av HRT mellom kvinner som er langtidsoverlevende etter gynekologisk kreft, og et tilfeldig utvalg norske kvinner.

## Material og metode

### Studiepopulasjonen:

I en 10-årsperiode fra 1.januar 1987 til 31.desember 1996 ble 1171 primært tilfeller med livmorhals, livmor og eggstokkreft behandlet ved St. Olavs hospital i Trondheim, Norge.

I mai 2003 ble det gjort opp overlevelsesstatus for disse pasientene. Inkludert i studien ble tidligere pasienter i alderen 30 til 74 år. Etter eksklusjon av kvinner < 30 år (n=2), kvinner > 75 år (n=179), kvinner med residiv (n=13), kvinner død av gynekologisk kreft (n=501), kvinner død av annen årsak (n=78) og tilfeller med ufullstendige opplysninger om stadieinndeling/histologi (n=29), kvalifiserte 369 kvinner for deltakelse i studien. Det ble trukket et tilfeldig utvalg på 4 alderslike kontroller per kasus fra folkeregisteret.

I april 2004 ble det sendt ut et 16 siders spørreskjema til tidligere pasienter og kontroller. Skjemaet bestod av spørsmål innen helse og livskvalitet. Spørsmålssettet gav oversikt over sosiodemografiske variabler, bruk av helsetjenester, funksjon i dagliglivet, andre sykdommer, symptomer og medikamentbruk.

Ytterligere 16 tidligere pasienter og 28 kontroller ble ekskludert på grunn av ufullstendig utfylling av spørreskjema. 50 av de inkluderte kasusene hadde feil adresse, og falt dermed ut. Responsraten hos kasuser og kontroller var henholdsvis 55% og 41%. Dette gjorde at man tilslutt hadde en egnet studiepopulasjon på 160 kasuser og 493 kontroller.

Studier har vist at 54 år er median alder for menopause hos kvinner i Europa (16, 17). I mangel av menopausealder i spørreskjemaet, definerte vi 55 år som menopausealder.

Vi har begrenset studiepopulasjonen til tre grupper av postmenopausale kvinner; gruppe 1) Langtidsoverlevende som var 54 år eller yngre på diagnosetidspunktet og fikk fjernet ovariene (n=84). Gruppe 2) Langtids-overlevende som var 55 år eller eldre på diagnosetidspunktet (n=61). Gruppe 3) Kontroller som var 55 år eller eldre i 2004. Gruppe 2 og gruppe 3 hadde

gjennomgått naturlig menopause da spørreundersøkelsen ble gjennomført (n=283).

Kontroller som var 54 år eller yngre i 2004 (n=191), kontroller 55 år eller eldre som hadde fjernet ovariene (n=19) og langtidsoverlevende som var 54 år eller yngre, men som ikke hadde fjernet ovariene (n=15) ble ekskludert. Tilsammen var dette 225 stk. Dermed sto vi igjen med en studiepopulasjon på 428 stk.

### **Instrumenter:**

For å måle graden av peri-/postmenopausale plager brukte vi en modifisert utgave av Menopause Rating Scale (MRS).

MRS er standardisert skala som måler graden av menopausale symptomer og deres innflytelse på helserelatert livskvalitet (HRQoL) hos peri-/postmenopausale kvinner. Skåringskjemaet deles i tre uavhengige undergrupper som dekker psykiske, somato-vegetative og urogenitale symptomer. MRS har spørsmål om til sammen 11 symptomer/plager. De psykologiske symptomene (maks 16 poeng) er: depresjon, irritabilitet, engstelse og energiløshet. De somato-vegetative symptomene (maks 16 poeng) er: svetting/rødming, hjertebank, søvnforstyrrelser og plager i ledd/muskler. De urogenitale symptomene (maks 12 poeng) er: seksuelle problemer, urinveisplager og vaginale plager. Hver av de elleve symptomene graderes fra 0 til 4 ut fra kvinnens opplevelse av symptomene. 0=ingen, 1=mild, 2=moderat, 3=alvorlig 4=svært alvorlig. Summene i hver undergruppe adderes til en totalsum. Man kan oppnå 44 poeng (18).

Skalaen er internasjonalt akseptert, oversatt til 27 språk og er ansett for å ha god reliabilitet og validitet (19-21).

Vi har konstruert MRS fra tilsvarende spørsmål i vårt spørreskjema. Mens MRS har en gradering fra 0 til 4, har flere av våre spørsmål gradering fra 0 til 3. I vår modifiserte MRS har vi rekodet på følgende måte: 0=0, ingen plager; 1=1 litt plager; 2=2 noe plager; 3=3 og 4, mye plager. Vi har ingen kategori for svært mye plager som gir 4 poeng i den opprinnelige MRS. Mens den

opprinnelige MRS får en total skår på 44, får vår modifiserte MRS total skår på 33.

Grenseverdi for å skille mellom milde og moderate/alvorlige menopausesymptomer ble satt mellom 8 og 9 i MRS. Dette fordi det er vist at gjennomsnittlig totalscore i MRS hos europeiske kvinner er 8,8 og at det anbefales at utgangs-skår i MRS ligger på minst 7 før behandling dersom man ønsker høy sensitivitet når MRS skal brukes som et testredskap for å vurdere behandlingseffekt (21).

Frekvens og intensitet av menopausale symptomer i en populasjon varierer og avhenger av flere faktorer som alder, menopausestatus, kroniske tilstander og sosiodemografiske variabler (22, 23). Vi hadde tilgang på både sosiodemografiske variabler, bruk av helsetjenester og på komorbiditeter målt som organspesifikk sykdom med mulighet for ja/nei-svar. Faktorer som ble tatt med var: tid siden menopause, paritet, fysisk aktivitet BMI, røykevaner, utdanning og bruk av HRT. Komorbiditeter omfattet nyre/urinveier, mage/tarm, migrene/hodepine, muskel-skjelett, psykiatriske og søvnrelaterte diagnoser.

### **Variabelbeskrivelse:**

Tid siden menopause ble delt i kort tid (1-9 år) og lang tid (10-22 år) siden menopause. Paritet delte vi i 0-1 barn, og 2 eller flere barn. Utdanning ble delt i lavere (opptil 12 år) og høyere (over 12 år), dvs. utdanning utover videregående skole. Røyking ble målt både som ja/nei, og inndelt etter antall sigaretter pr dag. Røyking ble gradert til ingen røyking, moderat røyking (1-9 pr dag) og mye røyking (10-40 pr dag). BMI ble inndelt i normalvektig ( $BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$ ) og overvektig ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ). Fysisk aktivitet ble målt i daglig aktivitet  $<1$  t og  $\geq 1$  time pr dag. HRT ble målt som ingen bruk, tabletter, plaster, vagitorier, vaginalkrem, tabletter + vagitorier, tabletter + vaginalkrem, og vagitorier + vaginalkrem. I analysene ble HRT-bruk inndelt i ja/nei. Systemisk behandling (tabletter eller plaster) ble regnet som "ja". På grunn av små utvalg ble lokal behandling medregnet i "nei"-gruppen. Komorbiditetene ble målt som tilstedeværende eller ikke (ja/nei).



**Statistiske analyser:** Kji-kvadrat test og logistisk regresjon.

**Etikk:** Studien ble godkjent av Den regionale forskningsetiske komité for medisin og helsefag (REK Midt-Norge), Datatilsynet, Helse og sosialdepartementet.

## Resultater:

Det var forskjell i gjennomsnittlig tid siden menopause. Langtidsoverleverne  $\geq 55$  (n=61) år hadde 14,5 år, mens langtidsoverleverne  $\leq 54$  (n=84) år og kontrollene (n=283) hadde henholdsvis 12,2 år, og 11,5 år siden menopause. Blant langtidsoverleverne  $\leq 54$  år var det flere tidligere pasienter med livmorhals- og ovarial- enn livmorkreft, mens det for langtidsoverleverne  $\geq 55$  år var flere med livmor- og ovarialkreft enn med livmorhalskreft. I begge gruppene var det flest overlevende i FIGO stadium 1 på behandlingstidspunktet (Tabell 1). De vanligste behandlingsmetodene for livmorhalskreft var ren kirurgi (67%), kirurgi kombinert med stråling og/eller cytostatika (25%), eller kun stråling (8%). Livmorkreft ble behandlet med ren kirurgi (9%) eller kirurgi kombinert med intern/ekstern strålebehandling (91%). Ovarialkreft ble i de fleste tilfeller behandlet kirurgisk kombinert med cytostatika (97%).

Langtidsoverleverne hadde færre barn enn kontrollene. Vi så ingen forskjell i utdanning eller BMI mellom gruppene, men vi observerte forskjell i grad av fysisk aktivitet; langtidsoverleverne  $\leq 54$  år var de som sjeldnest trente  $\geq 1$  time daglig, mens langtidsoverleverne  $\geq 55$  år var den sprekeste gruppen. En større andel av langtidsoverleverne enn kontrollene svarte at de røykte, og vi observerte at langtidsoverleverne  $\leq 54$  år var de som røykte mest.

Bruk av systemisk HRT var høyere hos langtidsoverleverne  $\leq 54$  år enn hos de andre to gruppene. 30,9% av langtidsoverleverne  $\leq 54$  år, 16,4% av langtidsoverleverne  $\geq 55$  år, og 19,4% av kontrollene brukte systemisk HRT. For de fleste komorbiditeter var det ingen forskjell mellom gruppene, men langtidsoverleverne  $\leq 54$  år hadde høyere forekomst av migrene/hodepine enn de andre to gruppene (Tabell 2).

Når vi vurderte hele studiepopulasjonen så vi at paritet, utdanning og røyking ikke påvirker graden av menopausesymptomer, men at kort tid siden menopause og lav fysisk aktivitet bidrar til å øke MRS-totalskåren. Det så også ut til å kunne være en sammenheng mellom overvekt og

menopausesymptomers alvorlighetsgrad. Denne sammenhengen var grensesignifikant ( $p < 0,06$ ). Det var ingen signifikant sammenheng mellom HRT-bruk og MRS-skår, men trenden synes å være at de som ikke bruker systemisk HRT har mer alvorlige symptomer enn de som bruker HRT ( $p < 0,09$ ). Andelen kvinner med høy MRS-skår er signifikant høyere i alle komorbiditet-gruppene enn i gruppene uten diagnose ( $p < 0,01$ ) (tabell 3).

Vi undersøkte bakgrunnsfaktorenes innvirkning på MRS-skår etter om kvinnene brukte systemisk HRT eller ikke. Det var flere kvinner ( $n=296$ ) i gruppen som ikke brukte systemisk HRT enn i gruppen som brukte HRT ( $n=132$ ). Hos de som ikke brukte HRT oppga en større andel langtidsoverlevende  $\leq 54$  år alvorlige menopausesymptomer enn i de andre to gruppene ( $p=0,03$ ). I likhet med da vi undersøkte hele populasjonen så vi at paritet, utdanning og røyking ikke påvirker grad av menopausesymptomer. I denne gruppen hadde heller ikke tid siden menopause, BMI eller fysisk aktivitet signifikant innvirkning. Derimot var sammenhengen mellom røyk versus ikke-røyk og MRS-skår grensesignifikant ( $p=0,06$ ), og det så ut til å være en trend, hvor størst andel av storrøykerne (48,8%) fikk høy MRS-skår i forhold til de med moderat røykeforbruk (37,1%) og ikke-røykerne (31,4%) ( $p=0,09$ ). Andelen med høy MRS-skår er også for denne studiepopulasjonen signifikant høyere ved tilstedeværelse av komorbiditetsdiagnose ( $p < 0,01$ ) (tabell 4).

I HRT-gruppen var det 34 langtidsoverlevende  $\leq 54$  år, 17 langtidsoverlevende  $\geq 55$  år og 81 kontroller. En større andel (52,9%) av både langtidsoverlevende  $\leq 54$  og  $\geq 55$  år hadde alvorlige menopausesymptomer i forhold til kontrollene (37%). ( $p=0,03$ ). Foruten dette var det kun lav fysisk aktivitet ( $p < 0,01$  og tilstedeværelse av komorbiditet ( $p < 0,05$ ) som signifikant gav høyere forekomst av alvorlige menopausesymptomer (tabell 5).

Bakgrunnsfaktorene som ble valgt ut til å være med i den multivariate analysen ble valgt ut på bakgrunn av et signifikansnivå  $p < 0,10$  i de univariate analysene. Tid siden menopause, fysisk aktivitet og BMI var dermed de variablene som ble tatt med i den logistiske regresjonen sammen med

gynekologisk kreft historie. Når vi vurderte hele studiepopulasjonen var det kun høy BMI (OR=1,8 (95%KI=1,1-2,8)) og det å være langtidsoverlever  $\leq 54$  år (OR= 2,1 (95%KI=1,2-3,7)) som gav økt risiko for alvorlige menopausesymptomer. Vi observerte også at langtidsoverlevende  $\leq 54$  år hadde økt risiko for alvorlige menopausesymptomer i gruppen kvinner som ikke brukte HRT (OR=2,3 (95%KI=1,1-4,8)). Prediktorer for høy MRS vises i tabell 6.

## Diskusjon:

Hovedfunnene er at langtidsoverleverne  $\leq 54$  år brukte systemisk HRT hyppigere enn de andre kvinnene, men at de likevel hadde høyere frekvens av alvorligere menopausesymptomer i forhold til kontrollene. I populasjonen som brukte systemisk HRT så vi at også langtidsoverleverne  $\geq 55$  år hadde høyere MRS-totalskår enn kontrollene.

I de univariate analysene påvirket alle komorbiditetene totalskåren i MRS. I de multivariate analysene ble det justert for komorbiditet. I den totale studiepopulasjonen fant vi at det å være langtidsoverlever  $\leq 54$  år, og det ha høy BMI var uavhengige risikofaktorer for alvorlige menopausesymptomer. I gruppen som ikke brukte systemisk HRT var det kun det å være langtidsoverlever  $\leq 54$  år som gav økt risiko for høy MRS-totalskår. I HRT-gruppen hadde ingen av bakgrunnsfaktorene innvirkning på MRS (tabell 6). Denne forskjellen kan høyst sannsynlig tilskrives effekten av HRT (24).

Funnene indikerer at premenopausale kvinner som har fått fjernet ovariene etter gynekologisk kreft har økt risiko for menopausesymptomer som gir redusert livskvalitet og dermed et økt behov for HRT, og at de er underbehandlet. Dette bekrefter vår antagelse om en restriktiv holdning blant behandlende leger i å skrive ut HRT i doser som gir symptomreduksjon hos kvinner behandlet for gynekologisk kreft, uansett krefttype. Det er forståelig at man er restriktiv til HRT ved neoplasier hvor man vet at sykdomsutviklingen er hormonavhengig, slik som bryst –og noen tilfeller av endometriekreft. Skepsisen til HRT-bruk ved andre tumortyper er på mange måter uforståelig.

Det har i årevis vært et kontroversielt spørsmål om tidligere gynekologiske maligniteter kan foreskrives HRT. Forskning har vist at plateepitelkarsinomer i vulva, vagina og cervix har liten sannsynlighet for å bli påvirket av HRT(14, 25). Selv om endocervixepitel uttrykker østrogen- og progesteronreseptorer har det aldri blitt vist korrelasjon mellom steroidhormoner og cervixcancer. Det finnes heller ingen evidens for at HRT har negativ innflytelse etter behandling for kreft i ovariene (26-28). Et viktig tilleggspoeng ved kreft i ovariene er at

sykdommen ofte rammer eldre kvinner, oppdages i avanserte stadier og har dårlig 5-års overlevelse. God livskvalitet bør derfor være et viktig perspektiv i møte med og behandling av denne pasientgruppen. Studier på endometriekreft hvor tumor er lokalisert i uterus og fjernes komplett har heller ikke vist dårligere prognose ved bruk av HRT etter behandling (29-31). Det skal dog sies at datamaterialet som til nå foreligger innenfor dette fagfeltet baserer seg på retrospektive studier, og at det er behov for randomiserte kliniske forsøk for å kunne trekke evidensbaserte slutninger om HRT-bruk og risiko for residiv og total dødelighet. Den eneste prospektive randomiserte dobbelt blinde studien av pasienter med endometriekreft ble stoppet etter funnene i WHI studien (Womens Health Initiative) i 2002 (32). WHI-studien viste økt risiko for brystkreft, kardiovaskulær sykdom, slag, og pulmonale embolier ved bruk av østrogen og progestiner i forhold til placebo. Den generelle skepsisen til HRT økte voldsomt etter disse funnene og man så en 40% reduksjon i salget av HRT i Norge i tiden etter denne publikasjonen (33).

Foreskriving av HRT skal alltid gjøres med bakgrunn i en individuell risikovurdering. Et viktig poeng som også bør tas med i vurderingen er at mangel på kvinnelige kjønnshormoner ikke bare gir plagsomme menopausesymptomer, men kan få langtidskonsekvenser for insidensen av osteoporotiske brudd. Dette fordi østrogen hemmer osteoklastaktivitet i beinvev (34).

### **Bakgrunnsfaktorer og menopausesymptomer:**

Vår totale studiepopulasjon besto av 428 kvinner fordelt på tre studiegrupper. For å få statistisk styrke i gruppene måtte vi lage grove inndelinger i bakgrunnsvariablene med kun to mulige alternativer for hver variabel (bortsett fra røyking). Små studiegrupper og grove inndelinger av variablene kan ha gjort at vi har mistet enkelte sammenhenger i vurdering av bakgrunnsfaktorenes innvirkning på totalskår i MRS. Ideelt sett skulle man også ha delt HRT-bruk i systemisk og lokal behandling, men vi så oss nødt til dele HRT-bruk i bruk/ikke bruk hvor lokal behandling ble medregnet i ikke-bruk-gruppen. Dette for at gruppene skulle få statistisk styrke.

Bakgrunnsfaktorers innvirkning på menopausesymptomer er undersøkt i annen forskning, men i motsetning til denne studien er dette temaet studert i store kvinnelige normalbefolkninger. I Skandinavia har blant annet Li et al (Lund, Sverige) og Gjelsvik et al (Helseundersøkelsen i Hordaland) gjort kohortstudier på en rekke bakgrunnsfaktorers innvirkning på menopauserelaterte symptomer. Da både måleinstrumentene som brukes, utvalgte bakgrunnsfaktorer, størrelse på studiepopulasjonene, og studiedesign varierer er også resultatene noe sprikende. De ulike studier konkluderer noe likt og noe ulikt, men begge viser at både sosioøkonomiske faktorer, livsstil og komorbiditeter framstår som uavhengige risikofaktorer for å oppleve typiske menopausesymptomer.

I vår studiepopulasjon var det kun gynekologisk kreft med oophorektomi før fylte 55 år og høy BMI som var uavhengige risikofaktorer for alvorlige menopausesymptomer.

### **Bilateral oophorektomi og menopausesymptomer:**

I likhet med Li et al så vi at kvinner som har gjennomgått bilateral oophorektomi har økt risiko for alvorlige menopausesymptomer (22). Studier har vist at postmenopausale ovarier har viktige endokrine oppgaver. Selv om østradiolnivået faller brått i klimakteriet, vil postmenopausale ovarier fortsette å produsere androgener slik at androgennivået i kroppen forblir uforandret. Oophorektomerte kvinner som ikke bruker HRT har et signifikant lavere nivå av totalt testosteron og fritt testosteron i forhold til normalbefolkningen. Trenden er også at androstendion nivået og mengden dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S) som er forgjengeren til testosteron er lavere hos oophorektomerte kvinner (35, 36). Kilden til østradiol etter menopause er fra syntese av testosteron og fra omdannelse av androstendion til østron perifert (35). Kjønnshormoner har viktige fysiologiske virkninger i flere organsystemer, og et for tidlig tap vil både kunne ha konsekvenser på lang sikt, men også gi raskt innsettende symptomer fra blant annet det kardiovaskulære system, urogenitale organer og nevrokognitivt(37). Lave androgennivåer hos oophorektomerte kan derfor bidra til å forklare den

økte forekomsten av alvorlige menopausesymptomer som vi ser hos langtids-overlevende som har fått fjernet sine ovarier.

### **BMI og menopausesymptomer:**

En generell oppfatning har vært at overvekt har gitt mindre menopauseplager sammenlignet med normalvektige på grunn av høyere endogen østrogen-aktivitet (38). I enkelte studier er det vist at kvinner med lav BMI hadde hyppige hetetokter. Andre studier har vist det motsatte (39, 40).

Det er vist at BMI  $>30\text{kg/m}^2$  gir økt risiko for tidligere menopause enn hos normalvektige (16). Dette betyr at menopausesymptomer kan debutere tidligere og vare lengre enn hos normalvektige.

Stadberg, Mattsson og Milsom viste i likhet med denne studien at BMI var assosiert med alvorlige menopausesymptomer (41). En forklaring kan være overvektige kvinner perspirerer mer på grunn av sin ekstra vekt. Overvekt gir også økt risiko for slitasjeforandringer i vekt bærende ledd og muskler, som kan gi utslag i MRS-skåren (42). Overvekt er assosiert med lavere fysisk aktivitet og dårligere generell helse og kan betraktes som en livsstilsfaktor med mindre fokus på helse og lavere selvtillit (40). Dette kan påvirke motivasjonen for å bruke HRT. Overvekt er også en direkte risikofaktor for sykdommer som hypertensjon, kardiovaskulær sykdom og diabetes mellitus type II og som kan være assosiert med et lavere forbruk av HRT etter funnene i WHI.

### **Måleinstrument:**

Da hetetokter og vaginal tørrhet er de symptomene som ofte er forbundet med menopause velger mange å måle frekvens og intensitet av disse for å vurdere menopauseplager. Menopause gir vel å merke fysiologiske endringer i flere organsystemer, og vil kunne gi symptomer fra vasomotoriske, urogenitale og nevrokognitive organsystemer (37). MRS muliggjør registrering og kvantifisering av symptomer fra alle tre organsystemene og er derfor et godt mål på helse relatert livskvalitet i forbindelse med menopausen. Svakheten er



etter vår mening at skalaen kun måler intensiteten av opplevde symptomer, men utelater å måle hyppigheten av dem. Skalaen er i sammenligningsstudier vurdert i forhold til Kuppermann index og livskvalitetsskalaen SF-36 (The Short Form 36 Health Survey). Konklusjonen er at MRS er et moderne anvendelig verktøy som korrelerer godt med SF-36. Skalaen har god reliabilitet og kan fungere som et godt diagnostisk instrument på menopauselatert livskvalitet(43).

Hvor grenseverdi mellom lette og alvorlige (behandlingstrengende) menopausesymptomer settes har stor betydning for resultatene. Så vidt vi vet har ingen andre liknende studier i Europa brukt MRS for å undersøke prevalens av menopausesymptomer hos overlevende av gynekologisk kreft, så vi hadde ingen andre studier å sammenligne med. I andre verdensdeler er derimot MRS brukt til å fastslå prevalens av menopausesymptomer, og om MRS kan brukes som screeningverktøy for å avgjøre hvilke kvinner som bør henvises til gynekolog. I en studie fra Nepal konkluderte Chuni og Sreeramareddy at grenseverdi på 16 fanget opp de fleste for henvisning (44). Dessverre er slike studier stort sett gjort i fattige deler av verden og hos kvinner med annen etnisitet og dermed annen presentasjon av menopause enn i vår studiepopulasjon. Terskelen for henvisning og behandling vil sannsynligvis vil være høyere i disse landene enn for kvinner i den vestlige verden. Vi så at grunnleggerne av skalaen har utarbeidet referansetabeller med gjennomsnittlig MRS-skår for ulike etnisiteter. Gjennomsnittlig MRS hos europeiske kvinner lå mellom 8 og 9 (45).

**Konklusjon:**

Langtidsoverlevende etter gynekologisk kreft som har gjennomgått bilateral oophorektomi har økt risiko for å oppleve menopausale plager og bruker for lite HRT til å dempe symptomene. Dette gjelder spesielt de kvinnene som er pre-/perimenopausale på behandlingstidspunktet.

## Tabeller

**Tabell 1: Krefttyper og FIGO-stadium på diagnosetidspunktet.**

	Langtidsoverlevende ≤54 år n=84 %	Langtidsoverlevende ≥55 år n=61 %	Totalt n= 145 %
<b>Krefttype</b>			
Cervix	47,6	19,7	35,9
Corpus	9,5	41,0	22,8
Ovarier	42,9	39,3	41,4
<b>Figo stadium</b>			
I	83,3	78,8	81,4
II	10,7	13,1	11,7
III	4,8	6,6	5,5
IV	1,2	1,6	1,4

**Tabell 2: Bakgrunns karakteristika ved studiepopulasjonen.**

	Langtidsoverlevende ≤54 år n=84 %	Langtidsoverlevende ≥55 år n=61 %	Kontroller ≥55 år n= 283 %	p-verdi
<b>År siden menopause</b>				
1-9 år	15,5	19,7	40,3	
10-22 år	84,5	80,3	59,7	<0,01
<b>Paritet</b>				
0 eller 1	19	27,9	12,4	
2 eller flere	81	72,1	87,6	<0,01
<b>Utdanning</b>				
≤12 år	84,5	86,9	83,7	
>12 år	15,5	13,1	16,3	0,83
<b>Røyking</b>				
Ja	31	37,7	20,5	<0,01
Nei	69	62,3	79,5	
1-9 pr dag	7,1	23	10,2	
10-40 pr dag	23,8	14,8	10,2	<0,01
<b>BMI</b>				
<25	50	45,9	45,9	
≥25	50	54,9	54,9	0,80
<b>Fysisk aktivitet</b>				
<1t daglig	79,8	60,7	67,1	
≥1t daglig	20,2	39,3	32,9	0,03
<b>HRT</b>				
Bruker	30,9	16,4	19,4	0,01
Bruker ikke	69,1	83,6	80,6	
<b>Komorbiditet (ja)</b>				
Nyre/urinveier	11,9	4,9	12,0	
Mage/tarm	11,9	6,6	12,7	
Migrene/hodepine	44,0	27,9	26,5	0,01
Psykisk sykdom	13,1	9,8	8,8	
Muskel-skjelett	26,2	24,6	24,7	
<b>MRS</b>				
0-8	51,2	70,5	64,7	
9-22	48,8	29,5	35,3	0,03

**Tabell 3: Bakgrunnsfaktorenes innvirkning på menopausesymptomer hos hele studiepopulasjonen.**

	<b>Totalt n=428</b>	<b>MRS 0-8</b>	<b>MRS 9-28</b>	<b>p-verdi</b>
		<b>%</b>	<b>%</b>	
<b>Studie gruppe</b>				
Langtidsoverlevende ≤54	n=84	51,2	48,8	0,03
Langtidsoverlevende ≥55	n=61	70,5	29,5	
Kontrollerer ≥55	n=283	64,7	35,3	
<b>År siden menopause</b>				
1-9 år	n=139	56,1	43,9	
10-22 år	n=289	66,1	33,9	<0,05
<b>Paritet</b>				
0 eller 1	n=68	66,2	33,8	
2 eller flere	n=360	62,2	37,8	0,54
<b>Utdanning</b>				
≤12 år	n=361	61,5	38,5	
>12 år	n=67	70,1	29,9	0,18
<b>Røyking</b>				
Ja	n=107	57,0	43,0	
Nei	n=321	64,8	35,2	0,15
1-9 pr dag	n=49	61,2	38,8	
dag 10-40 pr dag	n=58	53,4	46,6	0,25
<b>BMI</b>				
<25	n=200	67,5	32,5	
≥25	n=228	58,8	41,2	0,06
<b>Fysisk aktivitet</b>				
<1t daglig	n=294	58,2	41,8	
≥1t daglig	n=134	73,1	26,9	<0,01
<b>HRT</b>				
Bruker	n=132	65,5	34,5	
Bruker ikke	n=296	56,8	43,2	0,09
<b>Komorbiditeter:</b>				
<b>Nyre/urinveier</b>				
Nei	n=381	66,1	33,9	
Ja	n=47	36,2	63,8	<0,01
<b>Mage/tarm/forstoppelse</b>				
Nei	n=378	66,9	33,1	
ja	n=50	32,0	68,0	<0,01
<b>Migrene/hodepine</b>				
Nei	n=299	68,9	31,1	
Ja	n=129	48,8	51,2	<0,01
<b>Psykisk sykdom</b>				
Nei	n=386	67,6	32,4	
Ja	n=42	19,0	81,0	<0,01
<b>Muskel/skjelett/ledd- diagnose</b>				
Nei	n=321	67,6	32,4	
ja	n=107	19,0	81,0	<0,01

**Tabell 4: Bakgrunnsfaktorenes innvirkning på menopausesymptomer hos kvinner som ikke bruker systemisk HRT.**

	Totalt n=296	MRS 0-8 %	MRS 9-28 %	p-verdi
<b>Langtidsoverlevende ≤54</b>	n=50	54,0	46,0	0,03
<b>Langtidsoverlevende ≥55</b>	n=44	79,5	20,5	
<b>Kontroller ≥55</b>	n=202	65,3	34,7	
<b>År siden menopause</b>				
1-9 år	n=84	58,3	41,7	
10-22 år	n=212	68,4	31,6	0,10
<b>Paritet</b>				
0 eller 1	n=49	69,4	30,6	
2 eller flere	n=247	64,8	35,2	0,54
<b>Utdanning</b>				
≤12 år	n=248	64,5	35,5	
>12 år	n=48	70,8	29,2	0,40
<b>Røyking</b>				
Ja	n=76	56,6	43,4	
Nei	n=220	68,6	31,4	0,06
1-9 pr dag	n=35	62,9	37,1	
dag 10-40 pr dag	n=41	51,2	48,8	0,09
<b>BMI</b>				
<25	n=141	68,8	31,2	
≥25	n=155	62,6	37,4	0,26
<b>Fysisk aktivitet</b>				
<1t daglig	n=204	62,7	37,3	
≥1t daglig	n=92	71,7	28,3	0,13
<b>Komorbiditeter:</b>				
<b>Nyre/urinveier</b>				
Nei	n=268	68,3	31,7	
Ja	n=28	39,3	60,7	<0,01
<b>Mage/tarm/forstoppelse</b>				
Nei	n=259	69,9	30,1	
ja	n=37	35,1	64,9	<0,01
<b>Migrene/hodepine</b>				
Nei	n=206	71,8	28,2	
Ja	n=90	51,1	48,9	<0,01
<b>Psykisk sykdom</b>				
Nei	n=268	69,8	30,2	
Ja	n=28	25,0)	75,0	<0,01
<b>Muskel/skjelett/ledd- diagnose</b>				
Nei	n=222	73,4	26,6	
ja	n=74	41,9	58,1	<0,01

**Tabell 5: Bakgrunnsfaktorenes innvirkning på menopausesymptomer hos kvinner som bruker systemisk HRT.**

	<b>Totalt</b> n= 132	<b>MRS</b> <b>0-8</b> %	<b>MRS</b> <b>9-28</b> %	<b>p-verdi</b>
<b>Langtidsoverlevende ≤54</b>	n=34	47,1	52,9	0,03
<b>Langtidsoverlevende ≥55</b>	n=17	47,1	52,9	
<b>Kontroller ≥55</b>	n=81	63,0	37,0	
<b>År siden menopause</b>				
1-9 år	n=55	52,7	47,3	
10-22 år	n=77	59,7	40,3	0,42
<b>Paritet</b>				
0 eller 1	n=19	57,9	42,1	
2 eller flere	n=113	56,6	43,4	0,92
<b>Utdanning</b>				
≤12 år	n=113	54,9	45,1	
>12 år	n=19	68,4	31,6	0,27
<b>Røyking</b>				
Ja	n=31	56,6	43,4	
Nei	n=101	68,6	31,4	0,05
1-9 pr dag	n=14	57,1	42,9	
dag 10-40 pr dag	n=17	58,8	41,2	0,98
<b>BMI</b>				
<25	n=59	64,4	35,6	
≥25	n=73	50,7	49,3	0,11
<b>Fysisk aktivitet</b>				
<1t daglig	n=90	47,8	52,2	
≥1t daglig	n=42	76,2	23,8	<0,01
<b>Komorbiditeter:</b>				
<b>Nyre/urinveier</b>				
Nei	n=113	61,1	38,9	
Ja	n=19	31,6	68,4	<0,01
<b>Mage/tarm/forstoppelse</b>				
Nei	n=119	60,5	39,5	
ja	n=13	23,1	76,9	<0,01
<b>Migrene/hodepine</b>				
Nei	n=93	62,4	37,6	
Ja	n=39	43,6	56,4	<0,05
<b>Psykisk sykdom</b>				
Nei	n=118	62,7	37,3	
Ja	n=14	7,1	92,9	<0,01
<b>Muskel/skjelett/ledd-diagnose</b>				
Nei	n=99	66,7	33,3	
ja	n=33	27,3	72,7	<0,01

**Tabell 6: Faktorer som predikerer høy MRS.**

Variabel	Bruker HRT n=132			Bruker ikke HRT n=296			Hele studiepopulasjonen n=428		
	n	%	OR (95% KI)	n	%	OR (95%KI)	n	%	OR (95%KI)
<b>Tid siden menopause</b>									
10-22 år	77	40,3	1,0	212	31,6	1,0	289	33,9	1,0
0-9 år	55	47,3	1,076 (1,0-1,2)	84	41,7	1,1(1,0-1,2)	139	43,9	1,1 (1,0-1,2)
<b>BMI</b>									
< 25 kg/m <sup>2</sup>	59	36,5	1,0	141	31,2	1,0	200	32,5	1,0
≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	73	49,3	1,4 (1,0-1,3)	155	37,4	1,8 (1,0-3,1)	228	41,2	1,8 (1,1-2,8)
<b>Fysisk aktivitet</b>									
≥1t	42	23,8	1,0	92	28,3	1,0	134	26,9	1,0
<1t	90	52,2	1,1(1,0-1,3)	204	37,3	mangler	294	41,8	1,1 (1,0-1,2)
<b>Gruppe</b>									
Kontroller	81	37,0	1,0	202	34,7	1,0	283	35,3	1,0
Langtidsoverlevende ≤54 år	34	52,9	1,9 (0,7-5,2)	50	46,0	2,3 (1,1-4,8)	84	48,8	2,1 (1,2-3,7)
Langtidsoverlevende >55 år	17	52,9	1,8 (0,5-6,2)	44	20,5	0,6 (0,2-1,4)	61	29,5	1,0 (0,5-2,0)



## Referanser:

1. Cancer in Norway 2009. Special issue: Cancer screening in Norway (Haldorsen T. editor) Oslo: Cancer Registry of Norway, 2011
2. Oppslagsverk for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft. <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Livmorhals.aspx> (besøkt 20. april 2012)
3. Oppslagsverk for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft. <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Livmor.aspx> (besøkt 20. april)
4. Oppslagsverk for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft. <http://oncolex.no/GYN/Diagnoser/Adnex.aspx>(besøkt 20. april 2012)
5. Skjeldestad FE, Hagen B. Long-term consequences of gynecological cancer treatment on urinary incontinence: a population-based cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:469-75.
6. Michaelson-Cohen R, Beller U. Managing menopausal symptoms after gynecological cancer. *Curr Opin Oncol* 2009;21:407-11.
7. Biglia N, Gadducci A, Ponzone R, Roagna R, Sismondi P. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas* 2004;48:333-46.
8. Stein KD, Syrjala KL, Andrykowski MA. Physical and psychological long-term and late effects of cancer. *Cancer* 2008;112:2577-92.
9. Donovan KA, Taliaferro LA, Alvarez EM, Jacobsen PB, Roetzheim RG, Wenham RM. Sexual health in women treated for cervical cancer: characteristics and correlates. *Gynecologic oncology* 2007;104:428-34.
10. Benschushan A, Rojansky N, Chaviv M, Arbel-Alon S, Benmeir A, Imbar T, et al. Climacteric symptoms in women undergoing risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy. *Climacteric* 2009;12:404-9.
11. Goncalves V. Long-term quality of life in gynecological cancer survivors. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:30-5.
12. Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt <http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx> (besøkt 05.mars 2012)
13. La Vecchia C, Brinton LA, McTiernan A. Menopause, hormone replacement therapy and cancer. *Maturitas* 2001;39:97-115.

14. Wren B. Hormonal therapy and genital tract cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996;8:38-41.
15. Suriano KA, McHale M, McLaren CE, Li KT, Re A, DiSaia PJ. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol* 2001;97:555-60.
16. Dratva J, Gomez Real F, Schindler C, Ackermann-Liebrich U, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, et al. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause* 2009;16:385-94.
17. Thomas F, Renaud F, Benefice E, de Meeus T, Guegan JF. International variability of ages at menarche and menopause: patterns and main determinants. *Hum Biol* 2001;73:271-90.
18. Heinemann LA, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:28.
19. Heinemann K, Assmann A, Mohner S, Schneider HP, Heinemann LA. Reliability of the Menopause Rating Scale (MRS): Investigation in the German population. *Zentralbl Gynakol* 2002;124:161-3.
20. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider HP, Strelow F, Heinemann LA, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:45.
21. Heinemann LA, DoMinh T, Strelow F, Gerbsch S, Schnitker J, Schneider HP. The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:67.
22. Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, Lidfeldt J, Agardh CD, Nerbrand C. Menopause-related symptoms: what are the background factors? A prospective population-based cohort study of Swedish women (The Women's Health in Lund Area study). *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1646-53.
23. Gjelsvik B, Rosvold EO, Straand J, Dalen I, Hunskaar S. Symptom prevalence during menopause and factors associated with symptoms and menopausal age. Results from the Norwegian Hordaland Women's Cohort study. *Maturitas* 2011;70:383-90.

24. Pitkin J, Smetnik VP, Vadasz P, Mustonen M, Salminen K, Ylikangas S. Continuous combined hormone replacement therapy relieves climacteric symptoms and improves health-related quality of life in early postmenopausal women. *Menopause Int* 2007;13:116-23.
25. Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Controlled Clinical Trial. Gynecol Oncol* 1987;26:169-77.
26. Guidozi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 1999;86:1013-8.
27. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, Fryatt I, A'Hern RP, Shepherd JH, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *BMJ* 1991;302:259-62.
28. Ursic-Vrscaj M, Bebar S, Zakelj MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause* 2001;8:70-5.
29. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986;67:326-30.
30. Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;36:189-91.
31. Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, Roth PD, Gillotte DL, Berman ML. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1195-200.
32. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
33. Moen MH, Nilsen ST, Iversen OE. A significant change in Norwegian gynecologist's attitude to hormone therapy is observed after the results of the Women's Health Initiative Study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:92-3.

34. Bowring CE, Francis RM. National Osteoporosis Society's Position statement on hormone replacement therapy in the prevention and treatment of osteoporosis. *Menopause Int* 2011;17:63-5.
35. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:361-76.
36. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3847-53.
37. Kodaman PH. Early menopause: primary ovarian insufficiency and surgical menopause. *Semin Reprod Med* 2010;28:360-9.
38. Campagnoli C, Morra G, Belforte P, Belforte L, Prelato Tousijn L. Climacteric symptoms according to body weight in women of different socio-economic groups. *Maturitas* 1981;3:279-87.
39. Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. *Obstetrics and gynecology.* 1982;59:403-7.
40. Kirchengast S. Relations between anthropometric characteristics and degree of severity of the climacteric syndrome in Austrian women. *Maturitas.* 1993;17:167-80.
41. Stadberg E, Mattsson LA, Milsom I. Factors associated with climacteric symptoms and the use of hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:286-92.
42. Zetterberg C, Hansson T. Arthrosis of the hip and knee. Heredity, sports and overweight are usually more hazardous than work. *Lakartidningen.* 1995;92:2307-10.
43. Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The Menopause Rating Scale (MRS): comparison with Kupperman index and quality-of-life scale SF-36. *Climacteric.* 2000;3:50-8.
44. Chuni N, Sreeramareddy CT. Frequency of symptoms, determinants of severe symptoms, validity of and cut-off score for Menopause Rating Scale (MRS) as a screening tool: a cross-sectional survey among midlife Nepalese women. *BMC Womens Health.* 2011;11:30.
45. MRS-the menopause rating scale 2012. Reference values. <http://www.menopause-rating-scale.info/population.htm> (besøkt 7. mai 2012).

**Title: Postmenopausal symptoms and hormone replacement therapy in long-term gynecological cancer survivors – a population based case-control study.**

**Abstract:**

*Background:* The length of survival in patients with gynecological cancer is increasing. Consequently, quality of life becomes a major issue for the survivors. Many of these women experience menopausal symptoms after bilateral oophorectomy. Through the last 30 years it has been a controversial discussion if hormonal replacement therapy (HRT) is safe after gynecological malignancies, and many clinicians have advised these patients against it. The aim of this study is to examine the prevalence of menopause symptoms and the use of HRT in long time gynecological cancer survivors compared with a representative group of women from the general population.

*Material and method:* The study comprised women aged 32-75 residing in central part of Norway who were treated as primary cases of gynecological cancers at the University Hospital in Trondheim, Norway in the period 1983-1996(n=145), and a control group from the general population (n=283).

Menopause symptoms were measured with Menopause Rating Scale (MRS). All analyses were done by Chi-square test and logistic regression.

*Results:* We observed differences in time since menopause, parity, physical activity, use of HRT, smoking habits and prevalence of headache/migraine between the study groups. History of gynecological cancer was associated with more severe menopause symptoms in women aged  $\leq 54$  at the time of treatment. Even though these women used more systemic HRT compared to their controls ( $p < 0,01$ ), they had a higher average MRS-total score ( $p < 0,03$ ). High BMI and being long time survivor  $\leq 54$  years at the time of treatment, was the only independent risk factors for reporting severe menopause symptoms. The risk factors had less influence in women using systemic HRT.

*Conclusion:* Long time survivors after gynecological cancer that were pre-/perimenopausal at the time of bilateral oophorectomy have increased risk of experiencing severe menopause symptoms, and they are undertreated with HRT.

*Keywords:* Gynecological cancer, recurrence-free survival, menopause, hormone replacement therapy, menopause rating scale.

## Vedlegg

### Vedlegg 1: Veilederavtale.

#### Veilederavtale

mellom stud. Med Andrea L. Getz og prof. Finn Egil Skjeldestad, IKM, UiT  
for prosjektet

**Postmenopausale symptomer hos langtidsoverlevende av gynekologisk cancer  
sammenlignet med et tilfeldig utvalg kvinner fra den generelle befolkningen**

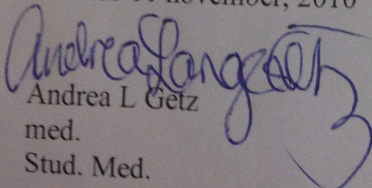
Tabellen angir arbeidsoppgaver avtalt mellom student og veileder før prosjektet  
startet.

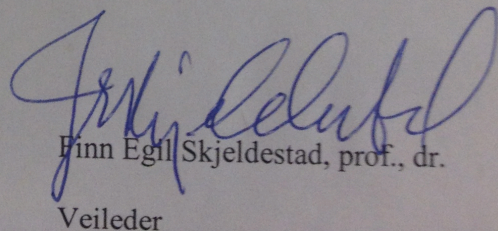
Oppgave	Stud.	Veileder
Ide		x
Litteratursøk	x	(x)
Litteraturevaluering	x	
Søknad studiestyret om oppgaven	x	(x)
Opprinnelige prosjekt – Kvinner, Helse og Livskvalitet		
Protokol		x
Søknader REK/DT/SHDir		x
Andre søknader; finansiering		Datainnsamling finans.
Lage "case-report-form"		x
Identifisere deltakere		x
Rammer for datainnsamling - logistikk		x
Datainnsamling		x
Korrektur, samordne sjekklister		x
Dataregistrering		x
Korrektur data		x
Analyseplan	x	(x)
Analysar		x
Rapport/hovedoppgave (alle faser)	x	((x))
Andre oppgaver		Ikke spesifisert

I utgangspunktet skal oppgaven publiseres i Tidsskr Nor Lægeforen eller int. nasjonalt  
tidsskrift. Oppgaveskriver er innforstått med at hun ikke har førsteforfatterskaprettigheter  
uten at hun kvalifiserer for det gjennom dette arbeidet og senere omskriving til artikkel.  
Avtale om dette gjøres etter at oppgaven er avsluttet/innlevert.

Tegn forklaring: x - hovedansvarlig, (x) - med hjelp, ((x)) - med noe hjelp

Tromsø 11 november, 2010

  
Andrea L. Getz  
med.  
Stud. Med.

  
Finn Egil Skjeldestad, prof., dr.  
Veileder