

## L'HPV e la salute...

segue da pag. 19

dopo l'inizio dell'attività sessuale trova consensi da parte del CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), dell'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) e della comunità scientifica: i modelli mettono infatti in evidenza che tale approccio apporterebbe un'importante velocizzazione nell'evidenziazione dei benefici vaccinali nella pratica clinica.

La dimensione numerica di tale beneficio dipende dalla prevalenza dei tipi di HPV e delle patologie ad essi associate; se il cancro è la punta dell'iceberg, le lesioni precancerose e le lesioni potenzialmente precancerose che impegnano la Sanità nel management e nel follow up di tali pazienti ne sono la base ossia con benefici numericamente molto più rappresentativi. Infatti, se valutiamo i costi medici diretti per le patologie da HPV, il 90% sono dovuti alla prevenzione e solo il 10% al trattamento, e la correlazione tra spesa e gravità risulta direttamente proporzionale.

Sicuramente con l'avvento del vaccino ci sono degli argomenti che sono comunque da considerare:

1) la cross protezione: attualmente per il vaccino quadrivalente sono presenti dati di produzione di anticorpi neutralizzanti verso altri tipi virali (31, 45) non contenuti nel vaccino, ma correlati filogeneticamente. Per tradurre in cross protection questa cross neutralization sono necessari tuttavia i dati di protezione clinica;

2) la durata della protezione: i modelli applicati alle curve dei titoli anticorpali oggi disponibili ci rassicurano sulla lunga durata della vaccinazione;

3) lo screening: come già accennato, lo strumento dello screening sarà fondamentale per la riuscita della vaccinazione con la necessità di registrare il dato vaccinale nello screening, e quindi un'integrazione dell'anagrafe vaccinale negli archivi di screening, e la necessità di monitorare la performance citologica.

Sicuramente la presenza del vaccino per il Papillomavirus Umano nel panorama della prevenzione oncologica offre una opportunità unica per (ri)disegnare la strategia globale di protezione del carcinoma del collo dell'utero mediante l'integrazione tra prevenzione primaria e secondaria, affidando al ginecologo un ruolo centrale di riferimento per la donna.

(testo a cura di Ankica Lukic  
II Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Università degli Studi di Roma  
"La Sapienza"  
UOC Ginecologia,  
Azienda Ospedaliera S. Andrea)

## Collaborazione internazionale

## Isterectomia senza ovariectomia: quando è opportuno lasciare a una donna le sole ovaie?

W.H. PARKER, M.S. BRODER E J.S. BEREK  
Los Angeles

*Se non c'è un cancro, perché asportare le ovaie di una donna durante l'isterectomia? Il minor rischio di carcinoma ovarico è superiore alle conseguenze dell'eliminare gli ormoni protettivi secreti da questi organi sani? Un gruppo di ricercatori presenta alcune conclusioni che fanno pensare*

I ginecologi hanno per lungo tempo suggerito che l'ovariectomia profilattica è il modo migliore per ridurre l'incidenza del carcinoma ovarico (1). Infatti, i dati disponibili indicano che negli Stati Uniti l'ovariectomia di routine nelle donne ultraquarantenni che sono state o sono isterectomizzate per condizioni benigne salverebbe ogni anno circa 1.000 di tali donne dall'aver un cancro dell'ovaio (2). Con la generale accettazione di questa nozione, la percentuale di isterectomie accompagnate da ovariectomia bilaterale è più che raddoppiata, dal 25% nel 1965 al 55% nel 1999. Delle 600.000 isterectomie praticate ogni anno negli Stati Uniti, circa 300.000 sono accompagnate da annessiectomia bilaterale profilattica. Il carcinoma ovarico è una malattia difficile da trattare, perché difficile è diagnosticarlo prima che abbia dato metastasi, e nel suo stadio avanzato è troppo spesso fatale. Ma se si escludono le donne appartenenti a famiglie ad alto rischio - ad esempio, quelle con mutazioni note *BRCA1* o *BRCA2* della linea germinale -, il cancro dell'ovaio è una neoplasia maligna relativamente rara. All'età di 50 anni, soltanto ad una donna su 1.500 verrà diagnosticato un carcinoma ovarico, e a 70 anni, l'età della massima incidenza, la neoplasia verrà riscontrata in 1 soltanto su 400 (Tab. 1). Infatti, il cancro ovarico è molto meno frequente di quelli del polmone, del colon o della mammella. Sebbene circa 15.000 donne muoiano ogni anno per cancro dell'ovaio, 68.000 muoiono per cancro del polmone, 28.000 per cancro del colon, e 42.000 per cancro della mammella. E, cosa significativa, 479.000 donne muoiono ogni anno per malattie cardiache, e 48.000 entro un anno dalla frattura del femore (Tab. 2). La mortalità cumulativa lifetime per carcinoma ovarico dopo isterectomia per affezioni benigne è dello 0,47%, os-

sia meno di 1 su 200. Questa proporzione è più bassa di quella, spesso affermata, di un rischio lifetime di 1:70, un numero che comprende le donne con le mutazioni *BRCA1* o *BRCA2* o altre ancora della linea germinale.

Le donne vivono più a lungo, con un'aspettativa di vita che è in media di 78 anni, e i problemi di salute a lungo termine sono importanti. Quando si considerano tutti i potenziali benefici dell'asportazione delle ovaie di una paziente, si devono anche considerare quelli della loro conservazione, tra cui il più basso rischio di fratture osteoporotiche e di coronaropatie, come vedremo in seguito.

Nonostante queste importanti preoccupazioni per quanto concerne la salute, molte donne si rendono conto di non possedere sufficienti informazioni sui rischi e i benefici a lungo termine che le aiutino a prendere una decisione riguardo all'asportazione profilattica delle ovaie quando si sottopongono ad un intervento di isterectomia per un'affezione benigna (3). Una recente analisi decisionale relativa a donne con mutazio-

Tabella 1 - Incidenza annua di carcinoma ovarico per gruppo di età

A 40 anni	1 su	2.500
A 50 anni	1 su	1.500
A 60 anni	1 su	600
A 70 anni	1 su	400
A 80 anni	1 su	400

Fonte: SEER 12 incidenza e mortalità, 1993-2001, follow-back year 1992. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program DevCan database. National Cancer Institute, DCCPS Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; 2004.

Tabella 2 - Mortalità annua

Cardiopatia coronarica	479.000
Ictus	96.000
Cancro del polmone	68.000
Pneumopatie croniche	66.000
Malattia di Alzheimer	45.000
Cancro della mammella	42.000
Diabete	39.000
Incidenti	39.000
Polmonite e influenza	36.000
Cancro coloretale	28.000
Cancro dell'ovaio	15.000

Fonte: Morti: dati finali per il 2003, National Vital Statistics Report 2006; 54: 13, [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr54/nvsr54\\_13.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr54/nvsr54_13.pdf)

ni ereditarie *BRCA1/2* e ad alto rischio di carcinoma ovarico (e della mammella) ha rivelato che l'ovariectomia profilattica era chiaramente benefica una volta superata l'età fertile (4). Non è stata invece formulata alcuna raccomandazione per le donne a rischio medio di cancro ovarico.

La maniera ideale per studiare questo aspetto sarebbe quella di un trial prospettico randomizzato. Tuttavia, per essere valido dal punto di vista statistico e fornire risultati significativi, uno studio di questo tipo richiederebbe l'arruolamento di 8.000 donne e la loro randomizzazione ad ovariectomia o a conservazione delle ovaie, e un periodo di follow-up di 40 anni. È quindi improbabile che gli esiti possano essere mai studiati in questo modo.

### PERCHÉ CONSERVARE LE OVAIE DOPO LA MENOPAUSA?

Nondimeno, vi sono solide prove che il rischio di sviluppare un cancro dell'ovaio, dopo una isterectomia praticata

segue a pag. 21

## Isterectomia senza...

segue da pag. 20

per affezioni benigne, è del 40% più basso di quello atteso in base alla sua prevalenza nella popolazione generale (5-7). Poiché la riduzione del rischio di cancro dell'ovaio persiste per 10-20 anni dopo l'intervento, questo effetto non è il risultato di un bias di screening. Tra le teorie avanzate per spiegare questo diminuito rischio vi sono il blocco del reflusso verso le ovaie di cancerogeni quali tessuto endometriale, virus del papilloma umano (HPV, *Human Papilloma Virus*) o talco (8, 9) attraverso le vie genitali, e la distruzione di tessuto di tali vie durante l'intervento chirurgico, con rilascio di antigeni che danno origine alla formazione di anticorpi (MUC1, *Mucin-like 1 protein*) diretti contro le cellule cancerose dell'ovaio (10).

L'ovariectomia prima della menopausa provoca una immediata e significativa perdita di tutti gli ormoni ovarici. Dopo la menopausa, un ovaio normale continua a produrre androstenedione e testosterone in quantità significative fino all'età di 80 anni (11). Nelle donne in postmenopausa, questi androgeni sono convertiti principalmente in estrogeni nel tessuto adiposo, nel muscolo e nella cute. Come ci si potrebbe aspettare, dopo l'ovariectomia le donne in menopausa hanno livelli plasmatici di androstenedione e testosterone significativamente più bassi di quelle con menopausa naturale (12).

Sia gli estrogeni che gli androgeni inibiscono il riassorbimento osseo, e gli androgeni aumentano la formazione di osso. Nelle donne in postmenopausa, i livelli ematici di testosterone ed estradiolo sono correlati alle fratture di femore (13,14). In uno studio è stato osservato che, dopo un follow-up medio di 16 anni, le donne che all'epoca dell'ovariectomia erano in postmenopausa avevano il 54% in più di fratture osteoporotiche, rispetto alle donne con ovaie intatte (15). Uno studio prospettico ha rivelato che nelle donne ultrasessantenni la mortalità dopo fratture di femore in seguito a traumi di lieve entità era raddoppiata [odds ratio (OR), 2,18; intervallo di confidenza (IC) al 95%, 2,03-2,32] (16).

L'ovariectomia aumenta anche il rischio di malattie cardiovascolari, che nelle donne costituiscono la principale causa di morte. L'ovariectomia dopo i 50 anni aumenta del 40% il rischio di infarto miocardico [rischio relativo (RR), 1,4; IC 95%, 1,0-2,0] rispetto ai controlli (17). Altri elementi indiretti suffragano questa conclusione. I dati della *Women's Health Initiative* (WHI) dimostrano che l'isterectomia con annessiectomia è un predittore indipendente del rischio di Framingham di infarto miocardico o di morte coronarica (18). Un'arteriosclerosi coronarica più grave è stata riscontrata all'autopsia di donne che avevano subito l'asportazione bilaterale delle ovaie (19). E una me-

nopausa precoce, sia naturale che chirurgica, si associa ad una maggiore aterosclerosi subclinica, e questo reperto è stato messo in relazione con il rischio di eventi clinici cardiaci (20, 21).

### CONFRONTARE BENEFICI E RISCHI

Pesare i benefici degli ormoni ovarici contro il rischio di carcinoma ovarico è stato un compito difficile per le donne e per i loro medici. In genere, qualsiasi vantaggio a lungo termine per la salute è stato posto in secondo piano dallo spettro del cancro ovarico.

Per chiarire rischi e benefici dell'ovariectomia, abbiamo usato un modello computerizzato di analisi decisionale di Markov, che aiuta a prendere decisioni mediche complesse quando ci sono condizioni incerte (22). Innanzitutto abbiamo passato in rassegna la letteratura medica, alla ricerca di studi che avessero esaminato l'incidenza e la mortalità di cinque condizioni che sembrano essere correlate agli ormoni ovarici: cardiopatia coronarica, cancro dell'ovaio, cancro della mammella, ictus e frattura di femore, nonché dati sulla mortalità da tutte le altre cause (Fig. 1). Abbiamo poi cercato i dati sul rischio relativo di sviluppare queste cinque condizioni nelle donne le cui ovaie erano state asportate o conservate tra le età di 40 e 75 anni. Abbiamo quindi calcolato le stime del rischio per intervalli di 5 anni fino a quando le donne del nostro modello erano decedute o avevano raggiunto l'età di 80 anni. Abbiamo scelto deliberatamente di misurare la mortalità, in quanto mancano dati affidabili per quantificare la morbosità o la qualità di vita.

I dati di incidenza e mortalità nella popolazione generale per le cinque condizioni prescelte sono stati derivati dal database SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) e dal *National Center for Health Statistics* (23, 24). I dati di mortalità per tutte le cause relativi alle donne (escludendo le nostre cinque condizioni specifiche) sono stati ricavati dai *National Vital Statistics Reports* (25). La differenza di mortalità chirurgica dopo isterectomia isolata e isterectomia con annessiectomia era trascurabile, ed è stata omessa dal modello.

I rischi relativi di morire per una delle cinque condizioni dopo ovariectomia o conservazione delle ovaie sono stati calcolati sulla base degli studi pubblicati. L'isterectomia isolata riduce in media del 46% il rischio di carcinoma ovarico (5-7). Tale rischio dopo ovariectomia bilaterale è dello 0%. Il rischio di infarto miocardico nelle donne ovariectomizzate prima dell'età di 55 anni è doppio rispetto a quello basale (RR, 2,2; IC 95%, 1,2-4,2). Tra i 55 e i 65 anni, il rischio di cardiopatia coronarica si riduceva del 6% per ogni anno di differimento dell'ovariectomia dopo la menopausa (26). Poiché non sono stati reperiti dati applicabili alle donne ultrasessantacinquenni, il rischio relativo di infarto miocardico di queste donne è stato convenzionalmente ritenuto uguale a 1,0.

La mortalità per fratture osteoporotiche del femore nella popolazione generale è stata calcolata moltiplicando l'incidenza annua per la letalità (27). È stato dimostrato che le donne ovariectomizzate dopo l'età di 49 anni presentavano un aumento del 50% del rischio di fratture di femore, e poiché non siamo riusciti a trovare alcuno studio importante relativo a donne di età compresa tra 40 e 49 anni, abbiamo convenzionalmente as-

sunto che il rischio relativo fosse analogo (15). I dati di mortalità per ictus nella popolazione generale sono noti, ma nessuno studio ha esaminato il rischio relativo dopo ovariectomia, e noi abbiamo presunto che esso sia uguale in entrambi i gruppi. Le donne che erano state ovariectomizzate prima dei 50 anni avevano una riduzione del 50% del cancro della mammella nei 10 anni successivi all'intervento chirurgico, mentre nessuna riduzione del rischio è stata osservata in quelle operate dopo tale età (28).

Gli effetti della terapia estrogenica sulle cinque condizioni si basavano sul braccio a soli estrogeni dello studio WHI (29). Tale studio non ha riportato i rischi in base alla presenza o all'assenza delle ovaie, e pertanto ne abbiamo utilizzato i dati per entrambi i gruppi di donne. Tuttavia, il WHI ha trovato che la terapia estrogenica riduceva le fratture di femore di 6 per 10.000 anni-donne, aumentava il rischio di ictus di 12 per 10.000 anni-donne, e non si associava ad un maggior rischio di cancro della mammella, e nel nostro modello abbiamo utilizzato questi dati.

### CIÒ CHE LA NOSTRA RICERCA HA RIVELATO

Nelle donne isterectomizzate con conservazione delle ovaie tra le età di 50 e 54 anni, ad esempio, e che sono a medio rischio di carcinoma ovarico, cardiopatia coronarica, osteoporosi, cancro della mammella e ictus, la probabilità di sopravvivere all'età di 80 anni era del 62,46% (senza terapia estrogenica), rispetto al 53,88% di quelle in cui era stata praticata anche l'ovariectomia

segue a pag. 22

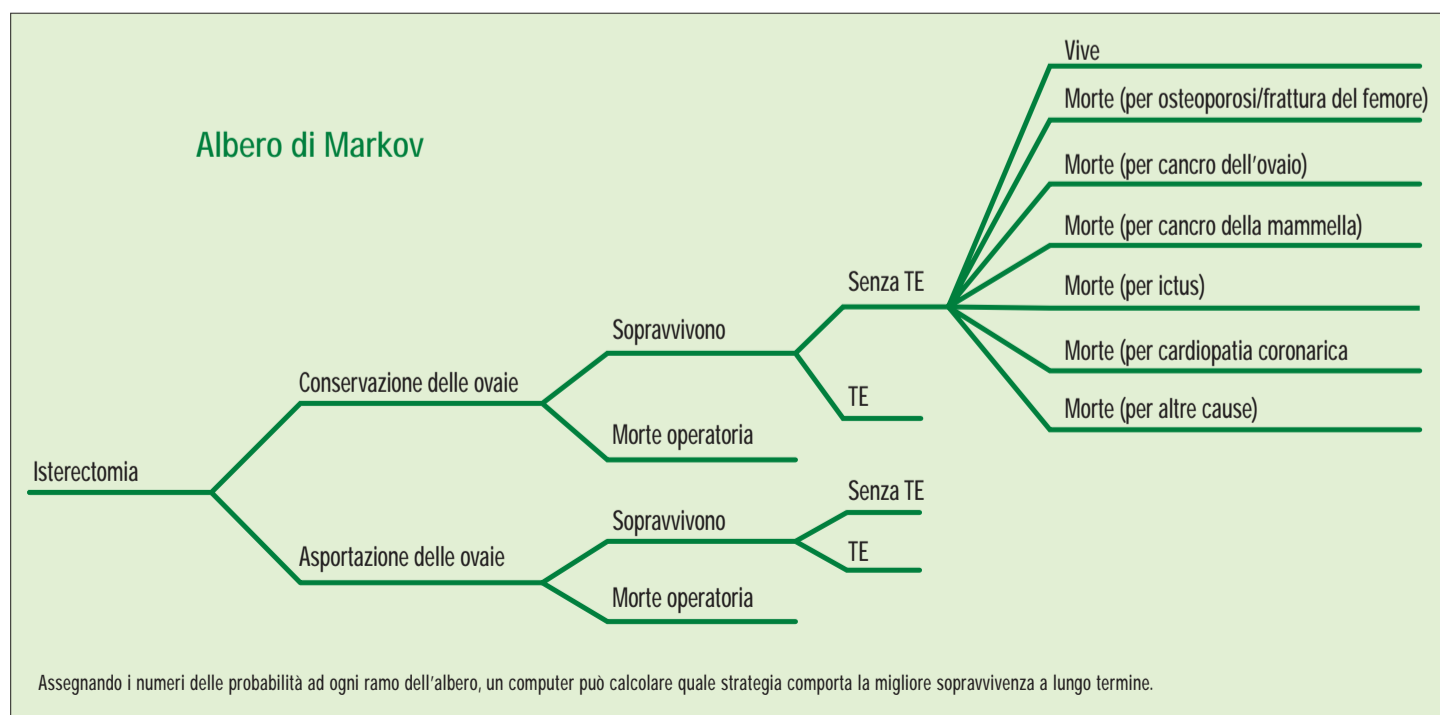
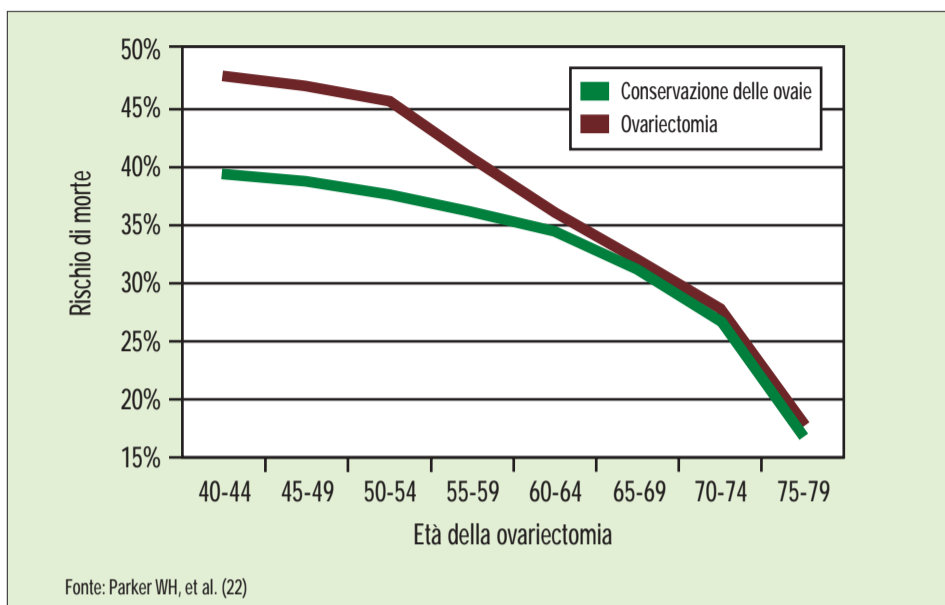


Figura 1 - Come un computer considera l'isterectomia - con e senza ovariectomia.

## Isterectomia senza...

segue da pag. 21



Fonte: Parker WH, et al. (22)

**Figura 2** - Rischio di morte all'età di 80 anni per le non-utilizzatrici della TE, quale funzione dell'età al momento della ovariectomia, con IC 95%

(senza terapia estrogenica) (Fig. 2). Questa differenza di sopravvivenza dell'8,5% è principalmente dovuta al minor numero di donne che muoiono per cardiopatia coronarica (15,95% vs 7,57%) e per fratture di femore (4,96% vs 3,38%), superando la mortalità dello 0,47% per neoplasia ovarica dopo isterectomia semplice per affezioni benigne. Se l'intervento chirurgico viene eseguito tra i 55 e i 59 anni di età, il vantaggio in termini di sopravvivenza è del 3,92%. Dopo i 64 anni di età non vi è differenza significativa di sopravvivenza. Un'analisi della sensibilità è stata eseguita variando i RR in base al range di dati da noi reperiti in letteratura, ma in nessun caso ha dimostrato che l'ovariectomia migliorava la sopravvivenza.

In un ipotetico gruppo di 4.000 donne di età compresa tra 50 e 54 anni, sottoposte a isterectomia con annessiectomia (assumendo che esse non vengano trattate con estrogeni), la nostra analisi predice 343 morti in eccesso (in gran parte per cardiopatia coronarica). Perché il rischio di cancro ovarico superi i rischi di cardiopatia coronarica e di frattura di femore dopo ovariectomia, i decessi per cardiopatia coronarica dovrebbero essere del 5% inferiori alle nostre stime, e quelli per fratture di femore inferiori del 70%. (La terapia estrogenica, pur migliorando la sopravvivenza nelle donne ovariectomizzate, non eguaglia ancora la sopravvivenza che si osserva nelle donne che hanno conservato le proprie ovaie).

\* \* \*

Poiché il carcinoma ovarico è una causa di morte relativamente rara, e le cardiopatie sono invece relativamente frequenti, i nostri dati dimostrano che nelle donne a rischio medio di questa neoplasia è meglio, al momento dell'isterectomia per affezioni benigne, rispar-

miare le ovaie.

Sebbene i problemi relativi alla qualità di vita siano di grande importanza per le donne, non disponevamo di sufficienti dati per includerli nel nostro modello. Nelle donne in premenopausa, e in alcune di quelle in postmenopausa, l'ovariectomia può provocare l'improvvisa comparsa di vampate di calore e di disturbi dell'umore, se non vengono assunti estrogeni. Altri problemi possono essere un declino del benessere e delle funzioni cognitive, una cattiva qualità del sonno, una depressione, o la diminuzione del desiderio sessuale e della frequenza dei rapporti (30).

Mentre la terapia estrogenica può ridurre sia i rischi che i sintomi, dopo il WHI molte donne hanno sospeso il trattamento ormonale, e sono meno quelle che oggi lo iniziano al momento della menopausa (21, 31).

Gli studi dimostrano anche che il numero di pazienti che dopo 12 mesi assumono ancora statine o bifosfonati è inferiore al 20%. Pertanto, qualsiasi supposizione che il trattamento medico possa migliorare queste condizioni dopo l'ovariectomia è discutibile.

La nostra ricerca indica che i chirurghi devono essere molto cauti riguardo alla esecuzione della ovariectomia profilattica nella maggior parte delle donne che sono a basso rischio di sviluppare un carcinoma ovarico e hanno un'età <65 anni. Le linee-guida cliniche sul trattamento pubblicate nel 1999 dall'*American College of Obstetricians and Gynecologists* raccomandavano che "la decisione di eseguire l'ovariectomia profilattica deve basarsi non solo sull'età della paziente, ma anche su altri fattori che soppesino il rischio individuale di sviluppare il cancro dell'ovaio contro la perdita della funzione ovarica" (32). È auspicabile che i nostri risultati favoriscano il dialogo tra le donne ed i loro medici sui rischi potenziali che possono derivare dalla ovariectomia, e aiutino le

pazienti a considerare sia la conservazione delle ovaie che l'annessiectomia.

## BIBLIOGRAFIA

- Gibbs EK. Suggested prophylaxis for ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1971; 111: 756-765.
- Sightler SE, Boike GM, Estape RE, et al. Ovarian cancer in women with prior hysterectomy: a 14-year experience at the University of Miami. *Obstet Gynecol.* 1991; 78: 681-684.
- Bhavnani V, Clarke A. Women awaiting hysterectomy: a qualitative study of issues involved in decisions about oophorectomy. *BJOG.* 2003;110:168-174.
- Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, et al. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol.* 2004;22:1045-1054.
- Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA.* 1993;270:2813-2818.
- Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol.* 1992; 136: 1184-1203.
- Irwin KL, Weiss NS, Lee NC, et al. Tubal sterilization, hysterectomy, and the subsequent occurrence of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol.* 1991;134:362-369.
- Whittemore AS, Wu M, Paffenbarger RS Jr, et al. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol.* 1988;128: 1228-1240.
- Yang HJ, Liu VW, Tsang PC, et al. Comparison of human papillomavirus DNA levels in gynecological cancers: implication for cancer development. *Tumour Biol.* 2003;24:310-316.
- Cramer DW, Titus-Ernstoff L, McLoanin JR, et al. Conditions associated with antibodies against the tumor-associated antigen MUC1 and their relationship to risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention.* 2005;14:1125-1131.
- Sluijmer AV, Heineman MJ, De Jong FH, et al. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2163-2167.
- Vermeulen A. The hormonal activity of the postmenopausal ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42: 247-253.
- Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med.* 1998; 339:733-738.
- Davidson BJ, Ross RK, Paganini-Hill A, et al. Total and free estrogens and androgens in postmenopausal women with hip fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54:115-120.
- Melton LJ 3rd, Khosla S, Malkasian G, et al. Fracture risk after bilateral oophorectomy in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2003;18:900-905.
- Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Morta-

lity and morbidity after hip fractures. *BMJ.* 1993;307:1248-1250.

17. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1987; 316: 1105-1110.

18. Hsia J, Barad D, Margolis K, et al. Usefulness of prior hysterectomy as an independent risk predictor of Framingham risk score (The Women's Health Initiative). *Am J Cardiol.* 2003;92:264-269.

19. Wuest JH Jr, Dry TJ, Edwards JE. The degree of coronary atherosclerosis in bilaterally oophorectomized women. *Circulation.* 1953;7:801-809.

20. Mack WJ, Slater CC, Xiang M, et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril.* 2004;82:391-397.

21. Hodis HN, Mack WJ. Atherosclerosis imaging methods: assessing cardiovascular disease and evaluating the role of estrogen in the prevention of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2002;89:19E-27E.

22. Parker WH, Broder MS, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol.* 2005;106:219-226.

23. SEER Cancer Statistics Review. Probability of developing or dying of cancer, 1999-2001. (2003 submission.)

24. CDC/NCHS, National Vital Statistics System, Table HIST002R\_2. Death rates from 113 selected causes, by 5-year age groups, race and sex: United States, 1979-1998 (P336, ischemic heart disease (410-414, 429.2), all races, female, 1998)

25. Arias E, Anderson RN, Kung HC, et al. Deaths: Final data for 2001. *Natl Vital Stat Rep.* 2003;52:1-115.

26. Van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet.* 1996;347:714-718.

27. Karagas MR, Lu-Yao GL, Barrett JA, et al. Heterogeneity of hip fracture: age, race, sex, and geographic patterns of femoral neck and trochanteric fractures among the US elderly. *Am J Epidemiol.* 1996;143: 677-682.

28. Schairer C, Persson I, Falkeborn M, et al. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int J Cancer.* 1997;70:150-154.

29. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1701-1712.

30. Sherwin BB. Hormones, mood, and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1996; 87:20S-26S.

31. Buist DS, Newton KM, Miglioretti DL, et al. Hormone therapy prescribing patterns in the United States. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1042-1050.

32. ACOG Practice Bulletin. Prophylactic oophorectomy. Number 7, September 1999. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;67(3):193-199.

(Da *Contemporary Ob/Gyn 2006*; 51 (n. 7): 38-47. © Copyright 2006 Advanstar Communications)