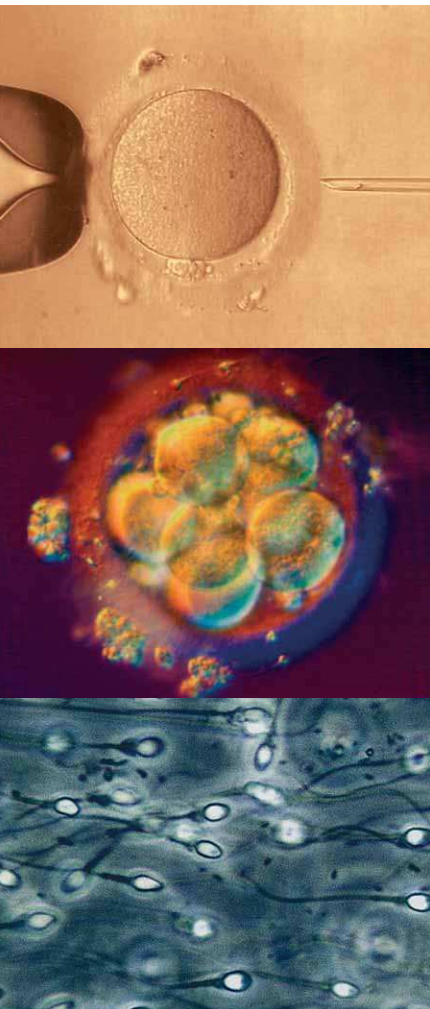


Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Karzinomrisiko bei assistierter Reproduktion. Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

Sommergruber M, Aburumieh A, Dohr G, Feichtinger W
Hengstschläger M, Huber J, Moser M, Pusch H, Szalay S

Tews G, Urdl W, Wildt L, Zech H, Spitzer D

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2009; 6 (3), 116-121

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DIR, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Karzinomrisiko bei assistierter Reproduktion

Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

M. Sommergruber, A. Aburumieh, G. Dohr, W. Feichtinger, M. Hengstschläger, J. Huber, M. Moser, H. Pusch, S. Szalay, G. Tews, W. Urdl, L. Wildt, H. Zech, D. Spitzer

Hintergrund: Drei Fragestellungen sollten in der Beantwortung des Karzinomrisikos bei assistierter Reproduktion (ART) berücksichtigt werden. (1) Sexualsteroid- und Antiöstrogene spielen in der Entstehung und bei der Induktion des Wachstums gynäkologischer Karzinome wahrscheinlich eine große Rolle, obwohl die Zusammenhänge im Detail alles andere als klar sind. (2) Ist das Karzinomrisiko bei Verwendung der assistierten Reproduktionstechniken (ART) – IVF/ICSI – erhöht? und (3) Gibt es ein primär erhöhtes Risiko aufgrund der erstellten Diagnose bei Infertilität?

Schlussfolgerung: (1) Das erhöhte Ovarialkarzinomrisiko nach der Anwendung von Clomiphfen oder Gonadotropin scheint eher auf die Infertilität selbst als auf ihre medikamentöse Behandlung zurückzuführen sein, vor allem bezogen auf den Borderline-Ovarialtumor. Sicherheitshalber sollten jedoch nicht mehr als 6 Clomiphfen-Zyklen durchgeführt werden. Hinsichtlich des Endometriumkarzinomrisikos zeigen die Studien gegensätzliche Resultate, Clomiphfen könnte aber auch hier eine dosis- und zeitabhängige Rolle spielen. (2) Das erhöhte Risiko für Endometriumkarzinom ist wahrscheinlich ein ursächliches, das in der Diagnosestellung der Infertilität zu suchen ist. Das ebenso erhöhte Risiko für Borderline-Ovarialtumore scheint einen Zusammenhang mit IVF aufzuweisen! Endometriose ist ein Risiko für das Ovarialkarzinom und zeigt keinen Zusammenhang mit IVF. (3) Adipositas, Infertilität, Nulliparität sowie „abnormal levels of unopposed oestrogen“, alles Faktoren, die auch beim PCOS eine Rolle spielen, erhöhen das Endometriumkarzinomrisiko. Andererseits steigern Infertilität (vor allem ohne endokrinologische Kausalität), Nulliparität, frühe Menarche, späte Menopause das Ovarialkarzinomrisiko. Die Endometriose *per se* stellt ebenfalls ein Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms dar.

Schlüsselwörter: ART, Karzinomrisiko, Infertilität

Risk of Carcinoma in Assisted Reproduction. Comment of the Austrian “Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie”. *Background:* Three questions should be answered dealing with the risk of gynaecological cancers in ART. (1) Sexual steroids and antiestrogens may play a great role in the development and induction of growth of gynaecological cancers; although the details are not really understood yet. (2) Is there a higher risk of developing carcinomas in ART (IVF/ ICSI)? (3) Is there a primary higher cancer risk concerning the diagnosis of infertility?

Conclusion: (1) The higher risk of developing an ovarian cancer after applying clomiphfen or gonadotrophins seems to be attributed to the diagnosis of infertility and not to the used drugs. Moreover, to be sure, not more than 6 clomiphfen - cycles should be performed. Regarding the risk of endometrial cancer, most studies show controversial results; clomiphfen could play a time- and dosage dependent role. (2) The higher risk of endometrial cancer is probably a causal one, and could be found in the diagnosis of infertility. The equally existing risk of developing a borderline ovarian tumour should be interpreted in context with IVF! Endometriosis is a risk for developing ovarian cancer, but there is no relation to IVF. (3) Obesity, infertility, nulliparity as well as “abnormal levels of unopposed estrogens”, all factors, that play a role in PCOS, increase the risk of endometrial cancer. On the other hand, infertility (mainly without endocrinologically causality), nulliparity, early menarche and late menopause, enhance the risk of ovarian cancer. Endometriosis *per se* is a risk for developing an ovarian cancer, as well. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2009; 6 (3): 116–21.**

Key words: ART, cancer risk, infertility

■ Einleitung

Karzinome der Frau sind häufig hormonabhängig, insbesondere das Mamma-, Endometrium- und Ovarialkarzinom. Sexualsteroid- und Antiöstrogene spielen in der Entstehung und bei der Induktion des Wachstums dieser Karzinome wahrscheinlich eine große Rolle, obwohl die Zusammenhänge im Detail alles andere als klar sind. Auch primäre Faktoren, zum Beispiel die Ursache und Dauer der Infertilität oder Sterilität, der Lebensstil, genetische Prädispositionen und nicht zuletzt die Problematik des männlichen Partners sind in der Risikoeinschätzung von großer Bedeutung. Substanzen, die für die kontrollierte ovarielle Hyper-

stimulation zum Einsatz kommen (z. B. Clomiphfen oder Gonadotropine), bewirken zum einen eine Konzentrations-erhöhung der Sexualsteroid- und zum anderen gewünschte mono- oder polyfollikuläre Reaktionen am Ovar. Da vermutet wird, dass dadurch das Risiko für die Entstehung hormonabhängiger Malignome erhöht wird, ist es notwendig, eine Leitlinie für die Therapie von Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch zu erstellen.

■ Ziel

Nachdem Anfang der 1990er-Jahre einige Studien die Möglichkeit eines Zusammenhanges eines erhöhten Malignomrisikos nach ovarieller Stimulation

hatten erkennen lassen, folgten diesbezügliche weitere Untersuchungen, die in der Mehrzahl andere Resultate präsentierten.

Bei all diesen Untersuchungen handelte es sich in der Mehrzahl der Fälle um Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien. Es gibt nur wenige prospektive Studien, klinische Studien zu dieser Fragestellung fehlen. Viele Kohortenstudien sind klein, haben ein kurzes Follow-up und bewerten vor allem jüngere Teilnehmerinnen mit einer geringeren Inzidenz für Karzinome. Beobachtete Karzinome in der Kohorte werden mit Zahlen aus der Bevölkerung (standardisierte Inzidenz-Ratio, SIR) verglichen. Diese berücksichtigen

Eingegangen und akzeptiert am 24.02.2009.

Aus der LFFK Linz und dem LKH Gmunden.

Korrespondenzadresse: OA Dr. med. Michael Sommergruber, LFFK Linz, A-4020 Linz, Krankenhausstraße 26–30; E-Mail: michael.sommergruber@gespag.at
c/o: OA Dr. med. Michael Sommergruber, LKH Gmunden, A-4810 Gmunden, Miller-von-Aichholzstraße 49; E-Mail: contact.gm@gespag.at

sichtigt zwar Faktoren wie die ethnische Zugehörigkeit, Alter oder Zeitpunkt der Diagnosestellung; seltene Charakteristika wie z. B. die Parität werden nicht berücksichtigt. In Fall-Kontroll-Studien ist die Anzahl der untersuchten Fälle teilweise hoch, es verbleibt jedoch meist nur ein geringer Anteil an Frauen, die Clomiphen oder Gonadotropine erhielten. Weiters ist einerseits die Auswahl einer adäquaten Kontrollgruppe, zum anderen die intensiviertere Untersuchung in der Gruppe der Frauen mit Kinderwunsch (z. B. Vaginalsonographie) problematisch. Weiters ist problematisch, dass in der Mehrzahl dieser Studien nicht zwischen erfolgreicher und erfolgloser Sterilitätsbehandlung unterschieden wurde.

In der Erstellung einer Leitlinie sollten 3 Punkte berücksichtigt werden:

1. Ist das Karzinomrisiko unter kontrollierter ovarieller Hyperstimulation (HMG, FSH, Clomiphen etc.) gegeben?
2. Ist das Karzinomrisiko bei Verwendung der assistierten Reproduktionstechniken (ART) – IVF/ICSI – erhöht?
3. Gibt es ein primär erhöhtes Risiko aufgrund der erstellten Diagnose bei unerfülltem Kinderwunsch?

Es ist nahezu unmöglich, auch bezogen auf die Literaturrecherche, die oben genannten Fragestellungen vollkommen gesondert zu behandeln. Der Versuch einer diesbezüglichen Gliederung und der Erstellung entsprechender Flowcharts wurde jedoch unternommen, um einen Überblick über die adäquate Beratung der Patientinnen bei komplexen Fragestellungen anbieten zu können!

■ 1. Ist das Karzinomrisiko unter kontrollierter ovarieller Hyperstimulation (HMG, FSH, Clomiphen etc.) gegeben?

Ovarialkarzinom

Bereits 1971 wurde von Fathalla [1] die „incessant ovulation“ als möglicher Faktor für die Risikoerhöhung, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, diskutiert. Wahrscheinlich spielen Gonadotropine und Ovulationen mit den daraus resultierenden Reparaturvorgängen im Oberflächenepithel in der Karzinogenese eine Rolle. Infertilität, Nulliparität, frühe Menarche und späte Menopause erhöhen das Ovarialkarzinomrisiko. Weiters reduzieren orale Kontrazeptiva durch die Senkung der Gonadotropinspiegel und Hemmung der Ovulation das Risiko deutlich [2]. Rossing et al. [3] zeigten 1994 in einer Kohortenstudie (n = 3837) ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für Ovarialtumore (vor allem Borderlinetumore) (95 %-CI: 0,5–11,4). Der Einsatz von Clomiphen < 1 Jahr war mit keiner Risikoerhöhung verbunden, bei einer Therapie von mehr als 12 Zyklen war das Risiko erhöht (relatives Risiko [RR] 11,1; 95 %-CI: 1,5–82,3). In der größten Kohortenstudie (n = 29.700) beschreiben die Autoren [4] ein relatives Risiko für ein Ovarialkarzinom bei Vorhandensein von Infertilität von 19,19 (95 %-CI: 2,23–165) im Vergleich zu Frauen der allgemeinen Bevölkerung. Die Anwendung von Medikamenten zur ovariellen Stimulationstherapie hatte innerhalb der Kohorte keinen Effekt! Whitemore et al. [5] untersuchten im Rahmen einer Metaanalyse 12 US-amerikanische Studien (718 Fälle/1236 Kontrollen) zu dieser Fragestellung. Nulliparae (Rate Ratio 27; 95 %-CI: 2,3–315,6) hatten in Gegensatz zu fertilen bzw. schwangeren Frauen (Rate Ratio 1,4; 95 %-CI: 0,5–3,6) ein erhöhtes Karzinomrisiko. Diese Aussage ist jedoch nur eingeschränkt verwertbar, da einerseits die Fallzahlen sehr gering sind, andererseits Daten zur verwendeten Substanz bzw. zur Applikationsdauer fehlen! Eine weitere Metaanalyse zeigte kein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko nach Anwendung von Medikamenten zur Ovulationsinduktion [6]. Bei Nulliparae war das Risiko allerdings wiederum erhöht (RR 1,60; 95 %-CI: 0,90–2,87), weiters führte die Anwendung über 5 Jahre oder länger ebenfalls zu einer Risikosteigerung (RR 2,67; 95 %-CI: 1,91–3,74). Brinton et al. [7] konnten in ihrer Kohortenstudie (n = 12.193) weder unter dem Einsatz von Clomiphen (RR 0,82; 95 %-CI: 0,4–1,5) noch unter der Verwendung von Gonadotropinen (RR 1,09; 95 %-CI: 0,4–2,8) ein erhöhtes Karzinomrisiko feststellen. Das Follow-up zeigte nach 15 Jahren ein etwas erhöhtes, allerdings nicht signifikantes Risiko für Clomiphen (RR 1,48; 95 %-CI: 0,7–2,3) bzw. Gonadotropine (RR 2,46; 95 %-CI: 0,7–8,3). In dieser Studie konnte allerdings ebenfalls das allgemein erhöhte Risiko infertiler Frauen für

die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms bestätigt werden (SIR 1,98; 95 %-CI: 1,4–2,6). Eine kanadische Metaanalyse aus dem Jahr 2004 [8] zeigte zwar ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom bei Patientinnen nach Stimulationstherapie für die ART im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung (RR 1,52; 95 %-CI: 1,18–1,97), allerdings zeigen behandelte infertile Patientinnen eine geringere Inzidenz, an Ovarialkarzinomen zu erkranken, als unbehandelte (OR 0,67; 95 %-CI: 0,32–1,41).

die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms bestätigt werden (SIR 1,98; 95 %-CI: 1,4–2,6). Eine kanadische Metaanalyse aus dem Jahr 2004 [8] zeigte zwar ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Ovarialkarzinom bei Patientinnen nach Stimulationstherapie für die ART im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung (RR 1,52; 95 %-CI: 1,18–1,97), allerdings zeigen behandelte infertile Patientinnen eine geringere Inzidenz, an Ovarialkarzinomen zu erkranken, als unbehandelte (OR 0,67; 95 %-CI: 0,32–1,41).

Borderline-Ovarialtumore

In zusammengefassten Daten von 9 Fall-Kontroll-Studien aus dem Jahr 1992 [9] wurde das relative Risiko für einen Borderlinetumor bei Vorhandensein von Infertilität mit 1,9 (95 %-CI: 1,3–2,7) bewertet, bei Verwendung von „fertility drugs“ mit 4,0 (95 %-CI: 1,1–13,9). In einigen Fall-Kontroll- und Kohortenstudien wurde geprüft, ob das Risiko durch die Anwendung von Clomiphen bzw. Gonadotropinen erhöht ist [3, 6, 10, 11]. Das Risiko nach Anwendung der Medikamente ist um den Faktor 3–4 erhöht! Unklar bleibt, ob dies auf eine biologische Wirkung von Gonadotropinen bzw. Clomiphen zurückzuführen ist, oder ob die intensivere Untersuchung infertiler Frauen den Effekt bedingt. Die Datenlage bleibt allerdings inkongruent: Eine aktuelle spanische Fall-Kontroll-Studie wiederum, in der 42 Frauen mit Borderlinetumoren mit 257 Frauen mit benignen Ovarialbefunden verglichen wurden, zeigte weder hinsichtlich der Infertilität (14,3 vs. 27,2 %) noch hinsichtlich der verwendeten Substanzen (Clomiphen: 9,5 vs. 6,2 %; Gonadotropin: 7,1 vs. 10,1 %) oder der Anzahl der Therapiezyklen einen Unterschied. Diese Arbeit konnte auch keine Assoziation für ein vermehrtes Auftreten von Borderlinetumoren des Ovars nach Clomiphen- oder Gonadotropin-Therapie feststellen [12].

Endometriumkarzinom

Eine israelische Fall-Kontroll-Studie [13] konnte keinen Zusammenhang zwischen einer ovariellen Stimulationstherapie und einem erhöhten Risiko für das Endometriumkarzinom feststellen. Es wurden 128 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom 255 Patientinnen in der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Sieben Patientinnen in der ersten (5,5 %) und 10 in der Kontrollgruppe er-

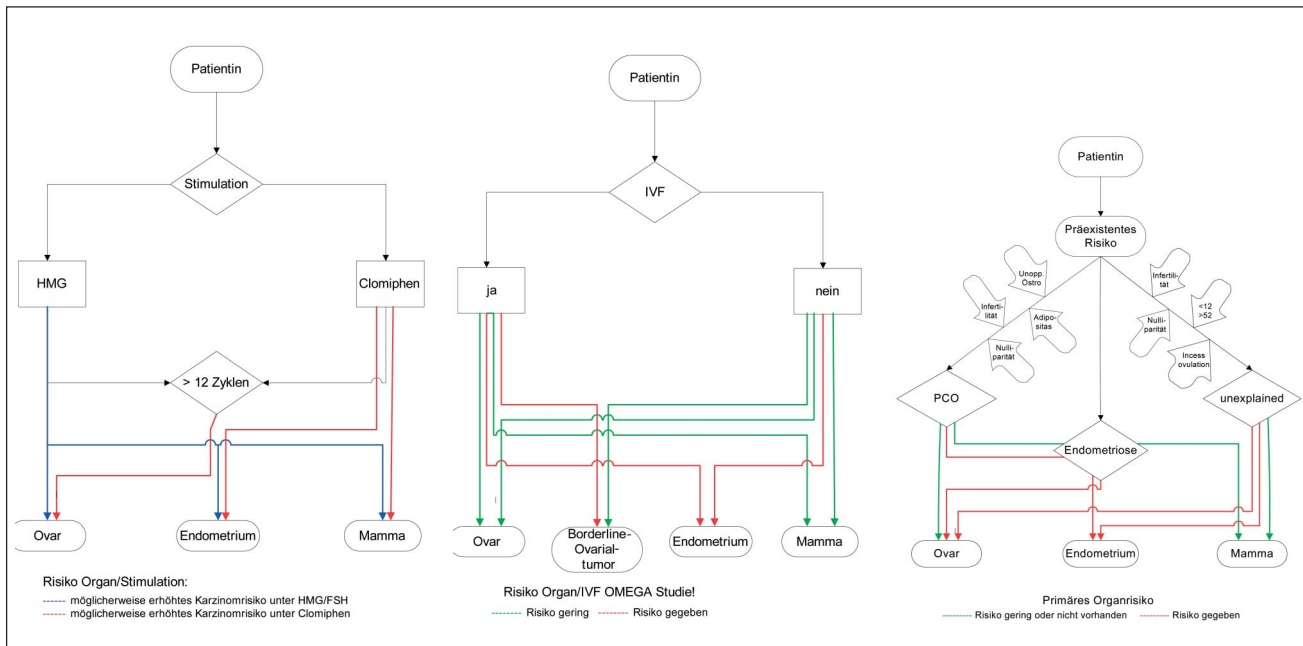


Abbildung 1 a-c: Ein quereinales Symbol bezeichnet den Beginn oder das Ende des Prozessablaufes/beschriebenen Prozesses. Ein aufgestelltes Quadrat stellt ein Entscheidungsfeld dar; dabei wird eine Frage jeweils so formuliert, dass die Antwort nur „ja“ oder „nein“ lauten darf. Ein Rechteck wird Aktionsfeld genannt und bezeichnet eine durchzuführende Tätigkeit. Die Symbole selbst werden mit Pfeilen verbunden. Die Pfeilspitzen zeigen die einzuhaltende Abfolge der Prozessschritte.

hielten eine Sterilitätstherapie (OR 1,4; 95 %-CI: 0,47–4,2). Als Risikofaktoren wurden Infertilität, Nulliparität, Adipositas sowie europäische/amerikanische Abstammung gefunden. Benschushan et al. bestätigten in dieser Arbeit den protektiven Effekt von hormonellen Kontrazeptiva in Bezug auf das Entstehen von Endometriumkarzinomen. Althuis et al. [14] untersuchten in einer Kohortenstudie von 8431 Frauen das Risiko für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms bei Infertilität mit einer Clomiphentherapie im Rahmen der Sterilitätstherapie (Therapiezeitraum 1965–1988). Dabei traten insgesamt 39 Endometriumkarzinome auf. Das Endometriumkarzinomrisiko unter Clomiphene war erhöht (RR 1,79; 95 %-CI: 0,9–3,4). Dieser Effekt war dosisabhängig und stieg mit der Clomiphene-Dosierung (> 900 mg: RR 1,93; 95 %-CI: 0,9–4,0). Die Anzahl der Zyklen (≥ 6 Zyklen: RR 2,16; 95 %-CI: 0,9–2,5) und die Zeitspanne zur initialen Anwendung (Follow-up ≥ 20 a: RR 2,50; 95 %-CI: 0,9–7,2) erhöhten das Risiko ebenfalls. Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms waren Nulligravidität sowie Adipositas bzw. deren Kombination (RR 12,52; 95 %-CI: 1,5–108). Als Schlussfolgerung aus diesem Ergebnis könnte Clomiphene das Risiko für die Entwicklung eines Endo-

metriumkarzinoms (möglicherweise dosisabhängig) erhöhen.

Mammakarzinom

Eine israelische Fall-Kontroll- und Kohortenstudie [15] liefert teils widersprüchliche Ergebnisse. Obwohl bei Infertilität oder nach Sterilitätstherapie kein erhöhtes Brustkrebsrisiko gezeigt werden konnte, haben infertile Frauen unter Einsatz von Clomiphene ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko (OR 2,7; 95 %-CI: 1,3–5,7). Diese Arbeit zeigte auch eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos nach einer erhöhten Anzahl an Therapiezyklen (OR 2,2; 95 %-CI: 1,0–4,8). Eine weitere Kohortenstudie [16] an 12.193 infertilen Frauen (insgesamt 292 in situ und invasive Karzinome, 155.652 Personenjahre) zeigte bei infertilen Patientinnen eine signifikant erhöhte Rate an Brustkrebs (SIR 1,29; 95 %-CI: 1,1–1,4). Innerhalb dieser Kohorte konnte allerdings kein wesentlicher Unterschied des RR in Abhängigkeit von der erhaltenen Substanz (Gonadotropine: RR 1,07 und Clomiphene: RR 1,02), der Dosierung oder der Anzahl der Therapiezyklen festgestellt werden. Bei einem Follow-up von ≥ 20 a zeigte sich ein leicht, jedoch nicht signifikant erhöhtes Risiko für Mammakarzinome, wobei invasive Karzinome 20 a nach einer Clomiphentherapie signifikant häufiger auftraten

(RR 1,60; 95 %-CI: 1,0–2,5). Eine prospektive Kohortenstudie [17] mit der größten Fallzahl (n = 116.671) zeigt wiederum, dass das Brustkrebsrisiko bei Infertilität reduziert ist (Hazard Ratio [HR] 0,75; 95 %-CI: 0,59–0,96). Das niedrigste Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, hatten in dieser Studie Frauen nach einer Clomiphentherapie (HR 0,60; 95 %-CI: 0,42–0,85). In einer dänischen Kohortenstudie [18] bei 54.362 infertilen Frauen mit einer Sterilitätstherapie (Therapiezeitraum 1963–1998) konnte gezeigt werden, dass der Effekt der Ovulationsinduktoren auf das Brustkrebsrisiko ein marginaler zu sein scheint. Clomiphene, Gonadotropine, HCG und GnRH änderten die Inzidenz des Mammakarzinomrisikos nicht signifikant (insgesamt 331 Mammakarzinome in der Kohorte). Lediglich Progesteron bzw. Gonadotropin bei Nulliparae scheint das Brustkrebsrisiko zu erhöhen (RR 3,36; 95 %-CI: 1,3–8,6 bzw. RR 1,69; 95 %-CI: 1,03–2,77). In dieser Studie, in der die Gruppen im Übrigen nach Parität adjustiert wurden, konnte für alle 5 untersuchten Therapiegruppen keine Veränderung des Brustkrebsrisikos in Abhängigkeit des Zeitintervalls seit der ersten Gabe sowie der Anzahl der Therapiezyklen gezeigt werden. Wenn man Mammakarzinome nach einer Sterilitätstherapie (n = 40) mit

während der Schwangerschaft aufgetretenen ($n = 23$) und prämenopausalen Mammakarzinomen ($n = 201$) hinsichtlich der prognostischen Kriterien vergleicht, hatten Mammakarzinome nach Sterilitätstherapie ein signifikant höheres Grading ($p < 0,0002$), Tumorstadium ($p < 0,005$), und waren signifikant häufiger hormonrezeptornegativ ($p < 0,03$). Zudem traten die aggressiveren Tumoren signifikant häufiger innerhalb der ersten 2 Jahre nach Sterilitätstherapie ($p < 0,05$) auf und das rezidivfreie Überleben war nach einem Follow-up von 43 Monaten sowohl in der Gruppe der Karzinome nach Sterilitätstherapie als auch in der Gruppe der Karzinome während der Schwangerschaft signifikant erniedrigt (jeweils $p < 0,01$). Für das Gesamtüberleben war jedoch lediglich das Tumorstadium statistisch signifikant Prognosefaktor ($p < 0,0001$).

Malignes Melanom und andere Malignome

Eine australische Kohortenstudie [19] konnte kein erhöhtes Risiko für ein malignes Melanom bei infertilen Frauen feststellen (SIR 0,89; 95 %-CI: 0,54–1,48); auch mit Einsatz von Clomiphphen oder Gonadotropinen. Lediglich bei Frauen mit infertilen Partnern, die mit HMG oder Clomiphphen behandelt wurden, trat ein erhöhtes Risiko für ein malignes Melanom auf (OR 3,17; 95 %-CI: 1,01–9,98). Patientinnen mit zwei oder mehr Zyklen HMG (OR 0,23; 95 %-CI: 0,07–0,84) oder Clomiphphen (OR 0,27; 95 %-CI: 0,08–0,94) hatten im Vergleich zu Patientinnen mit nur einem oder keinem Zyklus eine signifikant niedrigere Inzidenz für ein malignes Melanom. Diese Daten zeigen eine positive Assoziation zwischen dem Einsatz von Ovulationsinduktoren und malignen Melanomen bei Frauen von infertilen Partnern und eine negative Assoziation bezüglich der niedrigen Dosierung der Substanzen. Eine weitere Kohortenstudie [20] von Rossing et al. ($n = 3837$ infertile Frauen) konnte ebenfalls kein erhöhtes Risiko für maligne Melanome bei infertilen Frauen feststellen (SIR 1,8; 95 %-CI: 0,9–3,1). Althuis et al. [21] bestätigten dies ebenfalls, allerdings konnte im Vergleich zu den beiden oben genannten Studien kein Zusammenhang zwischen dem Karzinomrisiko und der Clomiphphen-Dosierung oder der Anzahl der Zyklen festgestellt werden. Nur bei Nulliparae konnte nach Clomiphphen-, nicht

jedoch nach Gonadotropintherapie, ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten eines malignen Melanoms festgestellt werden (RR 2,00; 95 %-CI: 0,9–4,6).

Ähnliche Ergebnisse fanden Althuis et al. [21] auch für das Schilddrüsenkarzinom nach Clomiphphentherapie bei Nulliparae (RR 4,23; 95 %-CI: 1,0–17,1). Bei der Betrachtung der gesamten Kohorte ($n = 8422$ infertile Frauen) konnte jedoch kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Schilddrüsenkarzinoms (RR 1,42; 95 %-CI: 0,5–3,5), eines Zervixkarzinoms (RR 1,61; 95 %-CI: 0,5–4,7) oder Kolonkarzinoms (RR 0,83; 95 %-CI: 0,4–1,9) nach Clomiphphentherapie (dosisunabhängig) festgestellt werden [21].

Abschließende Bewertung (Abb. 1a)

Zusammenfassend ist eine eindeutige Aussage zum Malignomrisiko nach Anwendung von Ovulationsinduktoren nicht möglich.

Das erhöhte Ovarialkarzinomrisiko nach der Anwendung von Clomiphphen oder Gonadotropin scheint eher auf die Infertilität selbst als auf ihre medikamentöse Behandlung zurückzuführen sein, vor allem bezogen auf den Borderline-Ovarialtumor. Sicherheitshalber sollten jedoch nicht mehr als 6 Clomiphphen-Zyklen durchgeführt werden.

Hinsichtlich des Endometriumkarzinomrisikos zeigen die Studien gegensätzliche Resultate, auch hier ist eine eindeutige Bewertung nicht möglich. Clomiphphen könnte aber auch hier eine dosis- und zeitabhängige Rolle spielen.

Die Arbeiten über das Mammakarzinomrisiko sind ebenso unterschiedlich zu bewerten, es wurde über leichte Risikosteigerungen als auch Risikoreduktionen berichtet.

Die Datenlage in Studien zum Risiko von Melanomen, Schilddrüsenkarzinomen und kolorektalen Karzinomen ist begrenzt.

Somit ist derzeit keine eindeutige Stellungnahme zum Risiko der untersuchten Malignome nach Anwendung von Ovulationsinduktoren möglich. Eine deutliche Risikosteigerung ist kurzfristig nicht vorhanden!

2. Ist das Karzinomrisiko bei Verwendung der assistierten Reproduktionstechniken (ART) – IVF/ICSI – erhöht?

OMEGA-Studie

Klip et al. [22] behandelten in der bekannten OMEGA-Studie die Fragestellung, ob Frauen (und deren Kinder), die sich einer ART unterziehen, ein erhöhtes Risiko für Ovarial-, Mamma-, Endometriumkarzinom bzw. andere hormonabhängige Tumore haben. Als Vergleichsgruppe diente eine subfertile Gruppe von Frauen, die nie eine ART hatten. Im Detail wurden 19.840 IVF-Patientinnen mit mindestens einem abgeschlossenen IVF-Versuch zwischen 1983 und 1995 untersucht und mit 6588 subfertilen Frauen ohne vorherige IVF-Behandlung (1980–1995) verglichen. Da die Kontrollgruppe eine ähnliche Verteilung der Subfertilität wie die IVF-Gruppe zeigte, folgerten die Autoren [22, unveröffentlichte Daten], dass das IVF-Klientel kein erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung hat.

Interessanterweise fand sich ein erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko sowohl in der IVF- (SIR 4,5; 95 %-CI: 1,7–9,9) als auch in der Kontrollgruppe (SIR 4,7; 95 %-CI: 1,7–10,3). Da sich das Risiko in beiden Gruppen erhöht zeigt, ist der Grund dafür wahrscheinlich in der Subfertilität selbst zu suchen!

Hinsichtlich des ebenfalls untersuchten Ovarialkarzinoms fand sich kein erhöhtes Risiko nach IVF (SIR 1,3; 95 %-CI: 0,8–2,0).

Allerdings war das Risiko für Borderline-Ovarialtumore in der IVF-Gruppe innerhalb eines Jahres (RR 10,0; 95 %-CI: 2,5–23,7) und nach 5 Jahren erhöht (RR 4,8; 95 %-CI: 2,4–8,5), obwohl die Fallzahl in der Kontrollgruppe gering war! Das erhöhte Risiko scheint einen Zusammenhang mit IVF aufzuweisen!

Endometriose ist ein Risikofaktor für das Ovarialkarzinom und zeigte keinen Zusammenhang mit IVF (RR 4,9; 95 %-CI: 1,0–14,0).

Abschließende Bewertung (Abb. 1b)

Das erhöhte Risiko für Endometriumkarzinome ist wahrscheinlich ein ursächliches, das in der Diagnosestellung der Infertilität zu suchen ist. Das ebenso erhöhte Risiko für Borderline-Ovarialtumore scheint einen Zusammenhang mit IVF aufzuweisen! Endometriose ist ein Risiko für das Ovarialkarzinom und zeigt keinen Zusammenhang mit IVF.

■ 3. Gibt es ein primär erhöhtes Risiko aufgrund der erstellten Diagnose bei unerfülltem Kinderwunsch?

Drei wesentliche Diagnosestellungen sind zu diskutieren:

1. Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)
2. „Unexplained infertility“
3. Endometriose

PCOS

In einer Fall-Kontroll-Studie [23] mit allerdings sehr geringer Fallzahl (7 vs. 24) wurde ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms diskutiert (RR 2,5; 95 %-CI: 1,1–5,9). Andererseits wurde von Pierpoint et al. [24] die Wahrscheinlichkeit unter obiger Diagnose, an einem Ovarialkarzinom zu sterben, als eher gering eingeschätzt (SMR 0,39; 95 %-CI: 0,01–2,17). In dieser Arbeit wurde auch das standardisierte Mortalitätsrisiko für andere gynäkologische Karzinome als nicht wahrscheinlich eingestuft (SMR 0,91; 95 %-CI: 0,60–1,32), für Mammakarzinome: SMR 1,48; 95 %-CI: 0,79–2,54.

Das Risiko, ein Endometriumkarzinom zu entwickeln, wird durch Faktoren wie Adipositas, Infertilität, Nulliparität sowie eine Östrogenlangzeittherapie ohne Gestagenopposition positiv beeinflusst. Eine amerikanische Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahr 1977 [25] konnte bei früher Menarche (< 12 a) das RR mit 1,6 und bei später Menopause (> 52 a) mit 2,4 bewerten. Infertilität *per se* ergibt ein RR von 2,0 [26]. Coulam et al. [27] stuften in einer Kohortenstudie an 1270 Patientinnen mit „chronic anovulation syndrome“ das RR für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms mit 3,1 (95 %-CI: 1,1–7,3) ein. Laut Meinung der Autoren sei dies auf „abnormal levels of unopposed oestrogen“ zurückzuführen.

Unexplained infertility

Wie bereits oben erwähnt, wurde 1971 von Fathalla [1] die „incessant ovulation“ als möglicher Faktor für die Risikoerhöhung, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken, diskutiert. Wahrscheinlich spielen Gonadotropin und Ovulationen mit den daraus resultierenden Reparaturvorgängen im Oberflächenepithel eine Rolle in der Karzinogenese. Infertilität, Nulliparität, frühe Menarche und späte Menopause erhöhen das Ovarialkarzinomrisiko. Weiters reduzieren orale Kontrazeptiva durch die Senkung der Gonadotropinspiegel und Hemmung der Ovulation das Risiko deutlich [2]. In einer australischen Kohortenstudie [4] wurde bei Frauen mit „unexplained infertility“, unabhängig von einer IVF-Therapie, in Relation zu Frauen mit bekannter Infertilitätsursache ein signifikant erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko (RR 19,19; 95 %-CI: 2,23–165,0) und Uteruskarzinomrisiko (RR 6,34; 95 %-CI: 1,06–38,0) festgestellt. Auch Ness et al. [6] konnten ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko bei Frauen mit fehlender Infertilitätsursache aufzeigen.

Endometriose

In derselben Arbeit [6] konnte auch die Endometriose als Risikofaktor für das Ovarialkarzinom bestätigt werden (OR 1,73; 95 %-CI: 1,10–2,71). Das synchrone Auftreten von Endometriose mit endometroidem und klarzelligem Ovarialkarzinom legt die Vermutung nahe, dass es zu einer Transformation von Endometriosezellen in Tumorzellen kommen könnte [28]. Endometriose und Infertilität werden als unabhängige Risikofaktoren bewertet [29]. Dieselbe Aussage wird auch von der OMEGA-Studiengruppe getätigt [22].

Abschließende Bewertung (Abb. 1c)

Adipositas, Infertilität, Nulliparität sowie „abnormal levels of unopposed oestrogen“, alles Faktoren, die auch beim PCOS eine Rolle spielen, erhöhen das Endometriumkarzinomrisiko.

Andererseits steigern Infertilität (vor allem ohne endokrinologische Kausalität), Nulliparität, frühe Menarche, späte Menopause das Ovarialkarzinomrisiko. Als ursächlich werden die „incessant ovulation“ und die damit verbundenen Reparaturvorgänge im Oberflächenepithel des Ovars angegeben. Frauen mit

„unexplained infertility“ haben daher ein mögliches erhöhtes Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Auch ein erhöhtes Risiko für Uteruskarzinome wird in der Literatur angegeben.

Die Endometriose *per se* stellt ebenfalls ein Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms dar.

Literatur:

1. Fathalla MF. Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia. *Lancet* 1971; 2: 163.
2. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G, the Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371: 303–14.
3. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331: 771–6.
4. Venn A, Watson L, Lumley J, Giles G, King C, Healy D. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilization. *Lancet* 1995; 346: 995–1000.
5. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, Halpern J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. I. Methods. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1175–83.
6. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 217–24.
7. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, Westhoff CL. Ovarian cancer risk after the use of ovarian stimulation drugs. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1194–203.
8. Kashyap S, Moher D, Fung MF, Rosenwaks Z. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 785–94.
9. Harris R, Whittemore AS, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. III. Epithelial tumors of low malignant potential in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1204–11.
10. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Moroni S, Polatti A, Chiaffarino F, Surace M, Ricci E. Treatment for fertility and risk of ovarian tumors of borderline malignancy. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 226–8.
11. Shushan A, Paltiel O, Iscovich J, Elchalal U, Peretz T, Schenker JG. Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. *Fertil Steril* 1996; 65: 13–8.
12. Cusidó M, Fabregas R, Pere B, Escayola C, Barri PN. Ovulation induction treatment and risk of borderline ovarian tumors. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 373–6.
13. Benshushan A, Paltiel O, Brzezinski, Tanos V, Barchana M, Shoshani O, Gordon L, Tsur L, Schenker JG. Ovulation induction and risk of endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98: 53–7.
14. Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff C, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, Brinton LA. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 607–15.
15. Lerner-Geva L, Keinan Boker L, Blumstein T, Boyko V, Olmar L, Mashiach S, Rabinovici J, Potashnik G, Lunenfeld E, Schenker JG, Shushan A, Fishman A, Cohen I, Vagman I, Lunenfeld B. Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer – a historical prospective cohort of Israeli women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: 201–12.
16. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, Westhoff CL, Althuis MD, Mabie JE, Lamb EJ. Breast cancer risk associated with ovulation-stimulation drugs. *Hum Reprod* 2004; 19: 2005–13.
17. Terry KL, Willett WC, Rich-Edwards JW, Michels KB. A prospective study of infertility due to ovulatory disorders, ovulation induction, and incidence of breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2484–9.

18. Jensen A, Sharif H, Svare EI, Frederiksen K, Kjaer SK. Risk of breast cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1400–7.
19. Young P, Purdie D, Jackman L, Moloy D, Green A. A study of infertility treatment and melanoma. *Melanoma Res* 2001; 11: 535–41.
20. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Risk of cutaneous melanoma in a cohort of infertile women. *Melanoma Res* 1995; 5: 123–7.
21. Althuis MD, Scoccia B, Lamb EJ, Moghissi KS, Westhoff CL, Mabie JE, Brinton LA. Melanoma, thyroid, cervical and colon cancer risk after use of fertility drugs. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 668–74.
22. Klip H, Burger CW, Kenemans P, van Leeuwen FE. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 319–44.
23. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 554–9.
24. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 581–6.
25. Elwood JM, Cole P, Rothman KJ, Kaplan SD. Epidemiology of endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59: 1055–60.
26. MacMahon B. Risk facts for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974; 2: 122–9.
27. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 403–7.
28. Ness RB. Endometriosis and ovarian cancer: thoughts on shared pathophysiology. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 280–94.
29. Burmeister L, Healy DL. Ovarian cancer in infertility patients. *Ann Med* 1998; 30: 525–8.

8. Deutscher Endometriose Kongress 09.–12. September 2009

Messe und Congress Centrum Halle Münsterland/Münster

Tagungspräsident: Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel

www.endometriose2009.de

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 80,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
