



**Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.**

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen  
Stand August 2010

- 2 Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
  - 2.4 Sonstige Texte (keine Leitlinien)
  - 2.4.1 Ovariale Stimulationsbehandlungen und Ovarialkarzinomrisiko
- 

*Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF), Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)*

## **Ovarielle Stimulationsbehandlungen und Ovarialkarzinomrisiko Gemeinsame Stellungnahme**

### **Inhaltsverzeichnis**

1. Einführung
2. Analyse von Kohortenstudien
3. Analyse von Fallkontrollstudien
4. Stellungnahme
5. Literatur

### **1. Einführung**

Im Rahmen der Sterilitätstherapie werden Antiöstrogene und Gonadotropine eingesetzt, um je nach Indikation eine mono- oder polyfollikuläre Entwicklung im Ovar zu induzieren. Die Verwendung dieser Medikamente hat u. a. dazu geführt, dass die Erfolgsraten der Kinderwunschbehandlung deutlich erhöht werden konnten. Seit Beginn der 90er-Jahre wurden Studien publiziert, die sich mit der Fragestellung auseinandersetzen, ob ovarielle Stimulationsbehandlungen mit Clomifen oder Gonadotropinen das Ovarialkarzinomrisiko beeinflussen können.

Medikamente, die zur ovariellen Stimulationsbehandlung eingesetzt werden, erhöhen die Konzentration zirkulierender Gonadotropine bei den behandelten Frauen. Es wird vermutet, dass Gonadotropine bei der Karzinogenese von Malignomen des Ovars eine Rolle spielen. Etwa 90% der Malignome des Ovars entstehen aus den Zellen des Oberflächenepithels. Es konnte gezeigt werden, dass diese Zellen Gonadotropinrezeptoren besitzen. Jüngere experimentelle Untersuchungen fanden, dass Gonadotropine Wachstum, Apoptose, Adhäsion, Invasion und Angiogenese von Zellen des Oberflächenepithels und Zellen epithelialer Ovarialkarzinome beeinflussen können. Epidemiologische Daten unterstützen zumindest teilweise die Gonadotropintheorie, nach der luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH) an der Entstehung von Ovarialkarzinomen beteiligt sein können. Es besteht eine enge zeitliche Beziehung zwischen dem Anstieg der Inzidenz von Ovarialkarzinomen und dem Anstieg von zirkulierenden Gonadotropinen. Andererseits ist bekannt, dass die Senkung von Gonadotropinspiegeln durch die Gabe von oralen Kontrazeptiva reduziert wird. Der protektive Effekt beträgt etwa 7% pro Anwendungsjahr und kann das Risiko bis zu 80%

nach über zehnjähriger Anwendung senken. Jede Schwangerschaft reduziert das Risiko für ein Ovarialkarzinom um 10 bis 16%. Die Gonadotropintheorie ist allerdings nicht unumstritten. Anfang der 1990er-Jahre wurden Fallkontroll- und Kohortenstudien publiziert, die zeigten, dass die Anwendung von Medikamenten zur ovariellen Stimulation das Risiko für Borderline-Tumoren des Ovars und Ovarialkarzinome erhöht (20, 26). Die danach durchgeführten Fallkontrollstudien ergaben keine bzw. eine geringe Steigerung des Ovarialkarzinomrisikos. Eine Metaanalyse zeigte insgesamt keinen Effekt der Anwendung von Medikamenten zur ovariellen Stimulation. Bei Nulliparae war das relative Risiko erhöht (RR 1,60; 95% KI 0,90–2,87). Die Anwendung über mehrere Jahre führte ebenfalls zu einer Risikosteigerung sowohl für den Zeitraum 2 bis 5 Jahre (RR 2,53; 95% KI 1,24–3,32) als auch für den Zeitraum 5 Jahre oder länger (RR 2,63; 95% KI 1,91–3,74) (13). Die meisten Kohortenstudien fanden kein erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinome. Allerdings ist die Infertilität in Übereinstimmung mit Daten aus Fallkontrollstudien mit einem erhöhten Risiko für Ovarialkarzinome assoziiert. Eine jüngere Metaanalyse ergab keinen Effekt der Gonadotropintherapie auf das Ovarialkarzinomrisiko (6). In den Jahren 2005 und 2006 wurden keine weiteren Metaanalysen publiziert, allerdings qualitativ hochwertige, systematische Reviews (1, 10).

## 2. Analyse von Kohortenstudien

Randomisierte, kontrollierte Studien liegen nicht vor. Die Daten stammen aus Kohorten- und Fallkontrollstudien. Da keine klinischen Studien zu dem Thema vorhanden sind, stammt die beste Evidenz der heute verfügbaren Daten theoretisch aus Kohortenstudien.

Sie sind prospektiv angelegt und definieren die Medikamentenexposition, bevor die Erkrankung auftritt. Die meisten der vorliegenden Kohortenstudien werden allerdings in ihrer Aussagefähigkeit durch die kleine Anzahl von beobachteten Ovarialkarzinomen pro Studie beeinträchtigt. Die Zahlen inzidenter Karzinome in den relativ kurzen Beobachtungsperioden liegen zwischen 2 und 45 Fällen bei Kohortengrößen zwischen etwa 1.200 und 12.000 Frauen. In vielen der Kohortenstudien werden anamnestic Angaben von infertilen Frauen mit denen der allgemeinen Bevölkerung verglichen. Dies macht es unmöglich, für Infertilität zu adjustieren, ein relevanter Risikofaktor für das Ovarialkarzinom. Darüber hinaus sind Teilnehmerinnen an Kohortenstudien häufig relativ jung und haben nicht das Alter erreicht, in dem eine hohe Inzidenz für Ovarialkarzinome gefunden wird. Die größte Kohortenstudie wurde von Venn et al. (25) publiziert. Die Autoren beschreiben ein relatives Risiko für ein Ovarialkarzinom bei Vorhandensein von Infertilität von 19,9 (95% KI 2,23–165) im Vergleich zu Frauen der allgemeinen Bevölkerung. Die Anwendung von Medikamenten zur ovariellen Stimulationstherapie hatte innerhalb der Kohorte keinen Effekt.

Die zweitgrößte Kohortenstudie von Brinton et al. (1) fand zwar ebenfalls ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko bei infertilen Frauen (standardisierte Inzidenz-Ratio, SIR, 1,98; 95% KI 1,4–1,26). Die Anwendung von Clomifen (SIR 0,82;

95% KI 0,4–1,5) oder Gonadotropinen (SIR 1,09; 95% KI 0,4–2,8) hatte keinen Einfluss auf das Ovarialkarzinomrisiko. Nach Beobachtungszeiten von 15 oder mehr Jahren war das Risiko bei Anwendung von Clomifen (SIR 1,48; 95% KI 0,7–3,2) bzw. Gonadotropinen (SIR 2,4; 95% KI 0,7–8,3) erhöht. In den weiteren Kohortenstudien mit deutlich kleinerem Umfang fand sich kein Effekt der ovariellen Stimulationsbehandlung auf das Ovarialkarzinomrisiko. Die einzige Ausnahme ist die bereits oben erwähnte Arbeit von Rossing et al. (20), die ein erhöhtes Risiko für Ovarialtumoren (Borderline- und invasive Tumoren) zeigte, wenn Clomifen für mehr als zwölf Zyklen eingesetzt wurde. Auf der Grundlage großer Fallzahlen (2.575 untersuchte Frauen bis zum 51. Lebensjahr; insgesamt 57.622 Menschenjahre) konnte Lunenfeld bereits 1995 zeigen, dass Clomifen-Citrat, wenn es nicht häufiger als für sechs Behandlungszyklen eingesetzt wurde, kein erhöhtes Risiko für ein Ovarialmalignom nach sich zieht (9, 19). Auch Shushan et al. kamen zu dem Schluss, dass die Dauer der Stimulationstherapie möglicherweise einen Risikofaktor darstellt und wahrscheinlich nicht die Art der verwendeten Medikamente (22).

In 2009 wurden in einer der größten Kohorten (54.362 Frauen) 154 Frauen, die an einem epithelialen Ovarialkarzinom erkrankten, mit 1.241 Kontrollen verglichen. Es handelt sich somit um die größte Anzahl von Fällen, die bisher in einer Kohortenstudie untersucht wurden. Die beobachteten Frauen wurden zwischen 1963 und 1998 eingeschlossen. Die Daten stammen aus zwei dänischen Registern. Das mediane Alter bei Einschluss betrug 30, bei Ende des Follow-ups 47 Jahre. Weder Clomifen- noch Gonadotropinbehandlungen führten nach Adjustierung für Parität zu einer Beeinflussung des Ovarialkarzinomrisikos. Die Anzahl der Therapiezyklen war ebenfalls ohne Wirkung auf das Risiko (5).

### 3. Analyse von Fallkontrollstudien

Fallkontrollstudien wurden zum Einfluss ovarieller Stimulationsbehandlung auf das Ovarialkarzinomrisiko ebenfalls durchgeführt. Sie ermöglichen die Untersuchung einer größeren Anzahl von Karzinomfällen, sind allerdings auf retrospektive Erhebungen der Medikamentenanwendung angewiesen. Dies birgt das Risiko unzuverlässiger Daten über die Verwendung verschiedener Präparate und deren Anwendungsdauer. Zudem ist die Zahl der Anwenderinnen unter den befragten Fällen häufig sehr gering. Sowohl in prospektiven als auch in retrospektiven Studien kann der Surveillance Bias ein falsch positives Resultat ergeben: Bei Frauen, die sich einer Fertilitätsbehandlung unterziehen, werden häufiger gynäkologische Untersuchungen, insbesondere transvaginale Sonographien durchgeführt. Diese sind in der Lage, pathologische Veränderungen an den Ovarien häufiger zu detektieren als bei unbeobachteten Kontrollen. So fanden beispielsweise Untersuchungen, die für innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn diagnostizierte Ovarialkarzinome adjustiert wurden, keine Risikoerhöhung (2, 8). In die publizierten Fallkontrollstudien wurden zwischen 164 und 1.060 Fälle eingeschlossen. Der Prozentsatz der behandelten Frauen variierte zwischen 0,5 und 20,7%. In diesen Untersuchungen lag das RR zwischen 0,7 und 3,2 mit einem deutlichen Überwie-

gen der Studien, die keine signifikante Veränderung des Risikos ergaben. Einzige Ausnahme ist die o. a. Studie von Whittemore et al. (26).

Die Metaanalyse von Kashyap et al. (6) bezog überwiegend Fallkontrollstudien ein. Das Risiko für ein Ovarialkarzinom war durch die Anwendung von Medikamenten zur ovariellen Stimulation nicht erhöht (Odds Ratio, OR 0,99; 95 KI 0,67–1,45). In einigen Studien wurde geprüft, ob das Risiko für Borderline-Tumoren durch die Anwendung von Clomifen bzw. Gonadotropinen erhöht ist (14, 17, 20, 22). Das Risiko nach Anwendung der Medikamente ist um den Faktor 3 bis 4 erhöht. Unklar bleibt, ob dies auf eine biologische Wirkung von Gonadotropinen bzw. Clomifen zurückzuführen ist oder ob die intensivere Untersuchung infertiler Frauen den Effekt bedingt. Kleinere Untersuchungen, die sich mit spezifischen histologischen Subtypen beschäftigen, ergeben keine eindeutigen Resultate, was durch die niedrige Inzidenz bedingt ist.

#### 4. Stellungnahme

Die bisher vorliegenden Untersuchungen zeigen überwiegend keine Erhöhung des Ovarialkarzinomrisikos nach Anwendungen von ovariellen Stimulationsbehandlungen. Einschränkend muss allerdings festgehalten werden, dass sie aufgrund der relativ geringen Fallzahlen und des kurzen Follow-ups eine Risikoerhöhung nicht sicher ausschließen können.

#### 5. Literatur

1. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS et al. Ovarian cancer risk after use of ovaluation-stimulating drugs. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1194–1203
2. Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 324–327
3. Doyle P, Maconochie N, Beral V et al. Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK. *Hum Reprod* 2002; 17: 2209–2213
4. Franceschi S, La Vecchia C, Negri E et al. Fertility drugs and risk of epithelial ovarian cancer in Italy. *Hum Reprod* 1994; 9: 1673–1675
5. Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, et al. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish population based cohort study. *BMJ* 2009; 338: b249
6. Kashyap S, Moher D, Fung MF et al. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 785–794
7. Klip H, Burger CW, van Leeuwen FE, the OMEGA Project Group. Risk of hormonereLATED cancers after ovarian stimulation for in-vitro fertilisation in a cohort of 25,152 women. In: Klip H, ed: *Long-term health effects of subfertility treatment*. PrintPartners Enschede, Ipskamp BV, 2002: 55–82
8. Lerner-Geva L, Geva E, Lessing JB et al. The possible association between in vitro fertilization treatments and cancer development. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 23–27
9. Lunenfeld B: *Reproductive disorder and cancer*. 4th World Congress of Gynecological Endocrinology, Madonna die Campiglio, 12–19.2.1995, Vortrag
10. Mahdavi A, Pejovic T, Nezhad F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril* 2006; 95: 819–826
11. Modan B, Ron E, Lerner-Geba L et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 1038–1042
12. Mosgaard BJ, Lidegaard O, Kjaer SK et al. Infertility, fertility drugs and invasive ovarian cancer: a case-control study. *Fertil Steril* 1997; 67: 1005–1012

## 2.4.1 Ovarielle Stimulationsbehandlungen und Ovarialkarzinomrisiko

13. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT. Infertility, fertility drugs and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 217–224
14. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2003; 155: 217–224
15. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C et al. Treatment for infertility and risk of invasive epithelial ovarian cancer. *Hum Reprod* 1997; 12: 2159–2161
16. Parazzini F, Pelucchi C, Negri E et al. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer. *Hum Reprod* 2001; 16: 1372–1375
17. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C et al. Treatment for fertility and risk of ovarian tumors of borderline malignancy. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 226–228
18. Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L et al. Fertility drugs and risk of breast and ovarian cancer: results of a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 1999; 71: 853–859
19. Ron E, Lunenfeld B, Menczer J et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 780–790
20. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS et al. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331: 771–776
21. Shu X, Brinton LA, Gao YT et al. Population-based case-control study of ovarian cancer in Shanghai. *Cancer Res* 1989; 49: 3670–3674
22. Shushan A, Paltiel O, Iscovich J et al. Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. *Fertil Steril* 1996; 65: 13–18
23. Venn A, Watson L, Lumley J et al. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilization. *Lancet* 1995; 346: 995–1000
24. Venn A, Watson L, Bruinsma F et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilization. *Lancet* 1999; 354: 1586–1590
25. Venn A, Jones P, Quinn M et al. Characteristics of ovarian and uterine cancers in a cohort of in-vitro fertilization patients. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 64–68
26. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1184–1203

**Erstfassung:** 1996

**Überarbeitungen:** 2004, 2007, 2010

**Autoren:** Prof. Dr. med. O. Ortmann, Regensburg (Federführung)  
Prof. Dr. med. K. Diedrich, Lübeck  
Prof. Dr. med. G. Emons, Göttingen  
Prof. Dr. med. R. Felberbaum, Kempten  
Prof. Dr. med. H. H. van der Ven, Bonn