



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

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

Ovarielle Stimulationsbehandlungen und Ovarialkarzinomrisiko

Stellungnahme

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 1990er-Jahre wurden Studien publiziert, die sich mit der Fragestellung auseinandergesetzt haben, 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. Ca. 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 ca. 7% pro Anwendungsjahr und kann das Risiko um bis zu 80% nach über 10-jähriger 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 Kohorten-Studien publiziert, die zeigten, dass die Anwendung von Medikamenten zur ovariellen Stimulation das Risiko für Borderline-Tumoren des Ovars und Ovarialkarzinome erhöht (19, 25).

Die danach durchgeführten Fallkontrollstudien erbrachten 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% CI 0,90–2,87). Die Anwendung über mehrere Jahre führte ebenfalls zu einer Risikosteigerung: 2 bis 5 Jahre (RR 2,53; 95% CI 1,24–3,32) und 5 Jahre oder länger (RR 2,63; 95% CI 1,91–3,74) (12). Die meisten Kohorten-Studien 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 (5).

In den Jahren 2005 und 2006 wurden keine weiteren Metaanalysen publiziert, allerdings qualitativ hochwertige, systematische Reviews (1, 9).

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 Kohorten-Studien. Sie sind prospektiv angelegt und definieren die Medikamentenexposition, bevor die Erkrankung auftritt. Die meisten der vorliegenden Kohorten-Studien 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 ca. 1200 bis 12.000 Frauen. In vielen der Kohorten-Studien werden anamnestiche Angaben von infertilen Frauen mit denen der generellen Bevölkerung verglichen. Dies macht es unmöglich, für Infertilität zu adjustieren, einem relevanten Risikofaktor für das Ovarialkarzinom. Darüber hinaus sind Teilnehmerinnen an Kohorten-Studien häufig relativ jung und haben noch nicht das Alter erreicht, in dem Ovarialkarzinome mit hoher Inzidenz auftreten.

Die größte Kohorten-Studie wurde von Venn et al. (24) publiziert. Die Autoren beschreiben ein relatives Risiko für ein Ovarialkarzinom bei Vorhandensein von Infertilität von 19,9 (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.

Die zweitgrößte Kohorten-Studie von Brinton et al. (1) fand zwar ebenfalls ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko bei infertilen Frauen (standardisierte Inzidenz-Ratio, SIR 1,98, 95% CI 1,4–2,6). Die Anwendung von Clomifen (SIR 0,82; 95% CI 0,4–1,5) oder Gonadotropinen (SIR 1,09; 95% CI 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% CI 0,7–3,2) bzw. Gonadotropinen (SIR 2,4; 95% CI 0,7–8,3) erhöht. In den weiteren Kohorten-Studien 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. (19), 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 (2575 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 (8, 18). Auch Shushan et al. (1996) kamen zu dem Schluss, dass die Dauer der Stimulationstherapie möglicherweise einen Risikofaktor darstellt, aber wahrscheinlich nicht die Art der verwendeten Medikamente (21).

Auch Fallkontrollstudien wurden durchgeführt, um den Einfluss ovarieller Stimulationsbehandlungen auf das Ovarialkarzinomrisiko zu evaluieren. Sie ermöglichen die Untersuchung einer größeren Anzahl von Karzinomfällen, sind allerdings auf retrospektive Erhebungen der Medikamentenanwendung angewiesen. Dies birgt das Risiko unzuverlässiger Daten zur Verwendung verschiedener Präparate inklusive 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 in unbeobachteten Kontrollen. So fanden beispielsweise Untersuchungen, die für innerhalb eines Jahres nach Therapiebeginn diagnostizierten Ovarialkarzinome adjustiert wurden, keine Risikoerhöhung (2, 7). In die publizierten Fallkontrollstudien wurden zwischen 164 und 1060 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 Überwiegen der Studien, die keine signifikante Veränderung des Risikos ergaben. Einzige Ausnahme ist die o. a. Studie von Whittemore et al. (25). Die Metaanalyse von Kashyap et al. (5) 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% CI 0,67–1,45).

In einigen Studien wurde geprüft, ob das Risiko für Borderline-Tumoren durch die Anwendung von Clomifen bzw. Gonadotropinen erhöht ist (13, 16, 19, 21). 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 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.

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.

Literatur

1. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al. Ovarian cancer risk after use of ovulation-stimulating drugs. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1194–1203
2. Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J, Chetrit A, Levran D, Lunenfeld B, Mashiach S, Modan B. 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, Swerdlow AJ, Tan SL. 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, Guarneri S, Montella M, Conti E, et al. Fertility drugs and risk of epithelial ovarian cancer in Italy. *Hum Reprod* 1994; 9: 1673–1675
5. Kashyap S, Moher D, Fung MF, Rosenwaks Z. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 785–794
6. Klip H, Burger CW, van Leeuwen FE, the OMEGA Project Group. Risk of hormone-related cancers after ovarian stimulation for in-vitro fertilisation in a cohort of 25,152 women. In: Klip H (Hrsg.). Long-term health effects of subfertility treatment. PrintPartners Ipskamp BV, Enschede, The Netherlands 2002: 55–82
7. Lerner-Geva L, Geva E, Lessing JB, Chetrit A, Modan B. The possible association between in vitro fertilization treatments and cancer development. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 23–27
8. Lunenfeld B. Reproductive disorder and cancer. 4th World Congress of Gynecological Endocrinology, Madonna die Campiglio, 12–19.2.1995, Vortrag
9. Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil and Steril* 2006; 95: 819–826
10. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 1038–1042
11. Mosgaard BJ, Lidegaard O, Kjaer SK, Schou G, Anderson AN. Infertility, fertility drugs and invasive ovarian cancer: a case-control study. *Fertil Steril* 1997; 67: 1005–1012
12. 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
13. 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* 2003; 155: 217–224
14. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Moroni S, Franceschi S, Crosignani PG. Treatment for infertility and risk of invasive epithelial ovarian cancer. *Hum Reprod* 1997; 12: 2159–2161
15. Parazzini F, Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Montella M, et al. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer. *Hum Reprod* 2001; 16: 1372–1375
16. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Moroni S, Polatti A, Chiaffarino F, et al. Treatment for fertility and risk of ovarian tumors of borderline malignancy. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 226–228
17. Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L, Chetrit A, Lunenfeld E, Porath A. Fertility drugs and risk of breast and ovarian cancer: results of a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 1999; 71: 853–859
18. Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 780–790
19. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331: 771–776
20. Shu X, Brinton LA, Gao YT, Yuan JM. Population-based case-control study of ovarian cancer in Shanghai. *Cancer Res* 1989; 49: 3670–3674
21. Shushan A, Ora R, Itzcovich J, Elchalala U, Peretz T, Schenker JG. Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. *Fertil Steril* 1996; 65: 13–18
22. 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
23. Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilization. *Lancet* 1999; 354: 1586–1590
24. Venn A, Jones P, Quinn M, Healy D. Characteristics of ovarian and uterine cancers in a cohort of in-vitro fertilization patients. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 64–68
25. Whittemore AS, Harris R, Intyre J, the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1184–1203

Anmerkung

Die vorgelegte Stellungnahme löst die DGGG-Stellungnahme „*Assistierte Reproduktion: Ovarielle Stimulationsbehandlungen mit Gonadotropinen oder Antiöstrogenen und Ovarialkarzinomrisiko*“ ab, die erstmals 1996 publiziert (K. Diedrich, B. Runnebaum, H. van der Ven, K. Grunwald) und im 2004 überarbeitet wurde (Prof. R. Felberbaum – DGGEF – federführend). Die hier vorgelegte vollständige Revision erfolgte erstmals unter Beteiligung der AG Gynäkologische Onkologie der DGGG (Prof. O. Ortmann – AGO – federführend).

Angenommen als DGGG-Stellungnahme am 18. November 2007.