

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF e.V.), der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO e.V.) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG e.V.)

Ovarielle Stimulationsbehandlungen und Ovarialkarzinomrisiko

Federführend: Prof. Dr. O. Ortmann (AGO) unter Mitarbeit von Prof. Dr. K. Diedrich (DGGG), Prof. Dr. G. Emons (AGO), Prof. Dr. R. Felberbaum (DGGEF), Prof. Dr. van der Ven (DGGEF),

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 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 bis zu 80 % nach über 10-jähriger Anwendung senken. Jede Schwangerschaft reduziert das Risiko für eine Ovarialkarzinom um 10 – 16 %. Die Gonadotropin-Theorie ist allerdings nicht unumstritten.

Anfang der 1990er Jahre wurden Fall-Kontroll- und Kohorten-Studien publiziert, die zeigten, dass die Anwendung von Medikamenten zur ovariellen Stimulation, das Risiko für Borderline-Tumore des Ovars und Ovarialkarzinome erhöht (Whittemore et al. 1992, Rossing et al. 1994)

Die danach durchgeführten Fall-Kontroll-Studien erbrachten keine bzw. ein geringe Steigerung des Ovarialkarzinomrisikos. Eine Meta-Analyse 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) (Ness et al. 2002). Die meisten Kohorten-Studien fanden kein erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinome. Allerdings ist die Infertilität in Übereinstimmung mit Daten aus Fall-Kontroll-Studien mit einem erhöhten Risiko für Ovarialkarzinome assoziiert. Eine jüngere Metaanalyse ergab keinen Effekt der Gonadotropintherapie auf das Ovarialkarzinomrisiko (Kashyap et al. 2004).

In den Jahren 2005 und 2006 wurden keine weiteren Metaanalysen, allerdings qualitativ hochwertige, systematische Reviews publiziert (Brinton et al. 2005, Mahdavi et al. 2006).

Randomisierte, kontrollierte Studien liegen nicht vor. Die Daten stammen aus Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien. 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 – 12000 Frauen. In vielen der Kohorten-Studien werden anamnestische 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 nicht das Alter mit hoher Inzidenz für Ovarialkarzinome erreicht.

Die größte Kohorten-Studie wurde von Venn et al. 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. fand zwar ebenfalls ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko bei infertilen Frauen (Standardisierte Inzidenz Ratio, SIR; 1,98, 95 % CI, 1,4 – 1,26). 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. 1994, die ein erhöhtes Risiko für Ovarialtumoren (Borderline und invasive Tumoren) zeigte, wenn Clomiphene für mehr als 12 Zyklen eingesetzt wurde. Auf der Grundlage großer Fallzahlen (2575 untersuchte Frauen bis zum 51. Lebensjahr: insgesamt 57622 Menschenjahre) konnte Lunenfeld bereits 1995 zeigen, dass Clomiphene-Citrat, wenn es nicht häufiger als für sechs Behandlungszyklen eingesetzt wurde, kein erhöhtes Risiko für ein Ovarialmalignom nach sich zieht (Lunenfeld 1995, Ron et al. 1987). Auch Shushan et al. 1996 kamen zu dem Schluss, dass die Dauer der Stimulationstherapie möglicherweise einen Risikofaktor darstellt und wahrscheinlich nicht die Art der verwendeten Medikamente (Shushan et al. 1996).

Fall-Kontroll-Studien wurden ebenfalls zum Einfluss ovarieller Stimulationsbehandlung auf das Ovarialkarzinomrisiko durchgeführt. Sie ermöglichen die Untersuchung einer größeren Anzahl von Karzinomfällen, sind allerdings auf retrospektive Erhebungen der Medikamentenanwendung angewiesen. Dies birgt das Risiko unzuverlässiger Daten der 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 (Dor et al. 2002, Lerner-Geva et al. 2003). In die publizierten Fall-Kontroll-Studien 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 ergab. Einzige Ausnahme ist die o. a. Studie von Whittemore et al. 1992. Die Metaanalyse von Kashyap et al. 2004. bezog überwiegend Fall-Kontroll-Studien 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 (Ness et al. 2003, Rossing et al. 1994, Shushan et al. 1996, Parazzini et al. 1998). 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

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

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

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;17:2209-13

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

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

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, ed. Long-term health effects of subfertility treatment. Enschede. The Netherlands: PrintPartners Ipskamp BV, 2002,55-82

Lerner-Geva L, Geva E, Lessing JB, Chetrit A, Modan B, Amit A
The possible association between in vitro fertilization treatments and cancer development
Int J Gynecol Cancer 2003;13:23-27

Lunenfeld B
Reproductive disorder and cancer
4th World Congress of Gynecological Endocrinology, Madonna die Campiglio, 12 – 19.02.1995, Vortrag

Mahdavi A, Pejovic T, Nezhad F
Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature
Fertil and Steril 2006;95:819-826

Modan B, Ron E, Lerner-Geba L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, et al
Cancer incidence in a cohort of infertile women
Am J Epidemiol 1998;147:1038-1042

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

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

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

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

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

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

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

Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, et al.
Cancer incidence in a cohort of infertile women
Am J Epidemiol 1987;125:780-790

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

Shu X, Brinton LA, Gao YT, Yuan JM
Population-based case-control study of ovarian cancer in Shanghai.
Cancer Res 1989;49:3670-3674

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

Shushan A, Paltiel O, Itzcovich J, Elchalal U, Peretz T, Schenker JG
Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer
Fertil Steril 1996;65:13-18

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

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

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

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