

Ανασκόπηση

## Φάρμακα υπογονιμότητας και γυναικολογικός καρκίνος

Ν.Φ. Βλάχος

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ωοθυλακιορρηξία με τις συνακόλουθες ορμονικές μεταβολές έχουν συσχετισθεί με διάφορες μορφές καρκίνου, εγείροντας έτσι το ερώτημα σχετικά με το ρόλο των ποικίλων φαρμάκων υπογονιμότητας. Σκοπός του παρόντος άρθρου ήταν να ανασκοπηθεί η διεθνής βιβλιογραφία, προκειμένου να διευκρινισθεί η ύπαρξη ή όχι συσχέτισης μεταξύ των φαρμάκων υπογονιμότητας και γυναικολογικού καρκίνου. Διαπιστώθηκε ότι οι μεν προοπτικές μελέτες αδυνατούν να ελέγξουν άλλους πιθανούς συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνους για ανάπτυξη καρκίνου, οι δε αναδρομικές μελέτες παρουσιάζουν περιορισμούς εξαιτίας προβλημάτων με την ανάκληση πληροφοριών. Κάποιες προηγούμενες αναφορές σχετικά με μια παρατηρούμενη αύξηση του κινδύνου για καρκίνο των ωοθηκών δεν επιβεβαιώθηκαν από νεότερες μελέτες. Συνολικά βρέθηκε ότι οι άτοκες γυναίκες που έλαβαν φάρμακα υπογονιμότητας για μεγάλο χρονικό διάστημα είχαν έναν περισσότερο αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ωοθηκικού καρκίνου. Το ίδιο ισχύει και για γυναίκες με ενδομητρίωση των ωοθηκών. Πολύ λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση των φαρμάκων υπογονιμότητας με άλλους ορμονοεξαρτώμενους όγκους, ενώ κάποια ευρήματα συνηγορούν στην ανάγκη για παρακολούθηση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων, ιδιαίτερα πάνω στον καρκίνο του μαστού και του ενδομητρίου.

**Όροι ευρετηρίου:** υπογονιμότητα, καρκίνος, γοναδοτροπίνες, κλομιφαίνη, IVF.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Έως σήμερα αρκετές μελέτες έχουν απευθύνει το ερώτημα των μακροπρόθεσμων συνεπειών των φαρμάκων υπογονιμότητας, όσον αφορά τον κίνδυνο ανάπτυξης γυναικολογικού καρκίνου. Οι περισσότερες όμως από αυτές περιλαμβάνουν μικρό αριθμό περιστατικών, μικρό χρονικό διάστημα παρακολούθησης, καθώς επίσης και μη ακριβή στοιχεία σχετικά με την έκθεση των ασθενών στα φάρμακα. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται μια προσπάθεια συλλογικής εκτίμησης των μελετών που ασχολούνται με το θέμα αυτό, όσον αφορά στη μεθοδολογία, στα ευρήματά τους, καθώς επίσης και στις μελλοντικές κατευθύνσεις, έτσι ώστε να διαλευκανθεί πλήρως η ακριβή τους συσχέτιση.

Τα πλέον χρησιμοποιούμενα φάρμακα σήμερα για την αντιμετώπιση της γυναικείας υπογονιμότητας είναι οι γοναδοτροπίνες (βιολογικής προέλευσης ή ανασυνδυασμένες), η κιτρική κλομιφαίνη (CC), η χοριακή γοναδο-

Β' Μαιευτική και Γυναικολογική  
Κλινική, Αρεταίειο Πανεπιστημιακό  
Νοσοκομείο, Αθήνα

Αλληλογραφία:  
Νικόλαος Φ. Βλάχος, MD, FACOG  
Β' Μαιευτική και Γυναικολογική  
Κλινική, Αρεταίειο Πανεπιστημιακό  
Νοσοκομείο  
Βασιλίσσης Σοφίας 76,  
115 28 Αθήνα  
Τηλ.: 210 7286353, 210 7217835  
Fax: 210 7233330  
E-mail: nvlahos@jhmi.edu  
Κατατέθηκε: 19/4/2006  
Εγκρίθηκε: 20/9/2006

τροφίνη (HCG) και η προγεστερόνη. Τα είδη δε του γυναικολογικού καρκίνου, τα οποία θεωρούνται ότι, πιθανά, συνδέονται με τη χρήση των ανωτέρω φαρμάκων είναι ο καρκίνος των ωθηκίων, ο καρκίνος του μαστού και ο καρκίνος του ενδομητρίου.

Πιο αναλυτικά, τόσο οι γοναδοτροπίνες, όσο και η κιτρική κλομιφαίνη προκαλούν πολλαπλή ωοθυλακιορρηξία, ένα φαινόμενο που εμπλέκεται στην αιτιολογία τόσο του καρκίνου του μαστού, όσο και του καρκίνου των ωθηκίων.<sup>(1,2)</sup> Τα φάρμακα αυτά προκαλούν, επίσης, αύξηση της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης, ορμόνες οι οποίες συσχετίζονται τόσο με την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού, καθώς και άλλων γυναικολογικών καρκίνων.<sup>(3)</sup>

Στη σύγχρονη ιατρική πράξη, προσπαθούμε να εφαρμόσουμε αυτό που έχει περιγραφεί σαν 'evidence-based medicine', το οποίο σε ελεύθερη μετάφραση σημαίνει τη λήψη κλινικών αποφάσεων βασισμένων σε τεκμηριωμένη γνώση. Πρακτικά, προσπαθούμε να συνδυάσουμε την κλινική κρίση και εμπειρία, με τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα, με σκοπό την παροχή όσο το δυνατόν καλύτερων ιατρικών υπηρεσιών στους ασθενείς μας. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο είναι βασικό να μπορούμε να αξιοποιούμε τα ιατρικά δεδομένα, όπως παρουσιάζονται στις δημοσιευμένες μελέτες. Είναι επίσης βασικό να κατανοήσουμε τους περιορισμούς της κάθε μελέτης, καθώς επίσης και κατά πόσο τα συμπεράσματα που προκύπτουν από αυτές είναι αξιόπιστα και καλής ποιότητας.

Όσον αφορά μελέτες που αφορούν έκθεση σε ένα πιθανό αιτιολογικό παράγοντα και ανάπτυξη κάποιας νόσου (στην προκειμένη περίπτωση φάρμακα υπογονιμότητας και γυναικολογικός καρκίνος) μας ενδιαφέρουν τα εξής:

1. ο τύπος και οι συνδυασμοί φαρμάκων,
2. η δόση των φαρμάκων που χορηγήθηκαν,
3. ο χρόνος που παρήλθε μετά από την έκθεση στο φάρμακο,
4. η ηλικία του πληθυσμού κατά την έκθεση και η ηλικία κατά την αξιολόγηση,
5. εάν υπάρχει κάποια πιθανή βιολογική θεωρία που να εξηγεί την συσχέτιση αυτή,
6. ο σχεδιασμός των μελετών (προοπτική ή αναδρομική).

### Τι συγκρίνουμε;

1. Συχνότητα καρκίνου σε υπογόνιμες γυναίκες που πήραν φάρμακα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (SIR: Standarized Incidence Ratio).
2. Συχνότητα καρκίνου σε υπογόνιμες γυναίκες που πήραν τα φάρμακα σε σύγκριση με αυτές που δεν τα πήραν (RR: Relative Risk).
3. Έκθεση στα φάρμακα υπογονιμότητας γυναικών με καρκίνο σε σύγκριση με υγιείς (OR: Odds Ratio).

### Γενικά υπάρχουν δύο τύποι μελετών:

1. Οι προοπτικές μελέτες Κοορτής (Cohort studies) παρέχουν περισσότερες πληροφορίες, καθώς επιτρέπουν συγκρίσεις υποομάδων και δίνουν τη δυνατότητα για υπολογισμό ποικίλων πιθανών παραγόντων κινδύνου. Ο υπολογισμός του σχετικού κινδύνου (RR) και, λιγότερο, του SIR παρέχει τη δυνατότητα σύγκρισης του κινδύνου για νόσο μεταξύ γυναικών που πήραν τα φάρμακα σε σύγκριση με αυτές που δεν τα πήραν, ενώ ταυτόχρονα διατηρούνται σταθεροί (ή ελέγχονται) άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες για ανάπτυξη καρκίνου.

2. Μελέτες ασθενών-μαρτύρων (Case-control studies), έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για να εκτιμήσουν τη συσχέτιση φαρμάκων υπογονιμότητας και καρκίνου. Οι μελέτες αυτές αφορούν άτομα με την νόσο προς διερεύνηση και τα συγκρίνουν με υγιείς που έχουν εκτεθεί στο πιθανό αιτιολογικό παράγοντα. Ο τύπος αυτός των μελετών παρέχει τη δυνατότητα για εστίαση σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων καρκίνου μέσα από μια αναδρομική εκτίμηση των γυναικών που έλαβαν τα φάρμακα, συνηθέστερα με μεταγενέστερη ανάκληση των ασθενών. Καθώς όμως η ανάκληση πληροφοριών σχετικά με τη ληφθείσα θεραπεία διαφέρει ουσιαστικά μεταξύ των καρκινοπαθών σε σχέση με τις υγιείς γυναίκες, προκύπτει ένα σοβαρό πρόβλημα σφαλμάτων αναφοράς (reporting bias). Η πληροφόρηση εξάλλου για τις ακριβείς ενδείξεις της χρήσης των φαρμάκων δεν είναι πάντα τόσο ακριβής. Καθώς, εξάλλου, οι μελέτες αυτές εστιάζουν την προσοχή τους σε ένα μη επιλεγμένο δείγμα γυναικών με καρκίνο από το γενικό πληθυσμό (παρά σε μια ομάδα υπογόνιμων γυναικών), η συχνότητα χρήσης φαρμάκων υπογονιμότητας σε αυτές είναι πάρα πολύ μικρή. Έτσι, ενώ οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων ξεκινούν αρχικά με ένα μεγάλο αριθμό περιπτώσεων, η δυνατότητά τους τελικά να εκτιμούν συσχετίσεις χρήσης φαρμάκων υπογονιμότητας με παράγοντες κινδύνου είναι πολύ περιορισμένη. Για παράδειγμα, σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη πληθυσμιακή μελέτη για τον καρκίνο του μαστού,<sup>(4)</sup> η οποία περιέλαβε 4.566 περιπτώσεις ασθενών και 4.676 μάρτυρες, λιγότερο από το 5% των ατόμων ανέφερε προηγούμενη χρήση φαρμάκων υπογονιμότητας. Οι αναλύσεις που προέκυψαν, έτσι, στηρίχτηκαν στην έκθεση στα φάρμακα μόνο 184 ασθενών και 200 μαρτύρων.

Τα αποτελέσματα των μελετών ασθενών-μαρτύρων επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από την επιλογή της ομάδας ελέγχου. Για παράδειγμα, σε κάποιες μελέτες επιλέγονται μάρτυρες μεταξύ γυναικών που έχουν νοσηλευτεί στο νοσοκομείο. Κάποιες από αυτές είναι πιθανό, όμως, να έχουν μεγαλύτερη πρόσβαση στη χρήση υπηρεσιών υγείας σε σύγκριση με μάρτυρες που θα επιλεγθούν από το γενικό πληθυσμό. Έτσι, μελέτες που χρησιμοποιούν νοσηλευθείσες γυναίκες ως μάρτυρες είναι πιθανό να καταλήγουν σε διαφορετικούς παράγο-

ντες κινδύνου, σε σχέση με μελέτες όπου οι μάρτυρες επιλέγονται από το γενικό πληθυσμό.

Οι προοπτικές μελέτες δεν είναι πάντα ανώτερες από τις αναδρομικές, καθώς και τα δύο είδη υπόκεινται σε διάφορα σφάλματα. Η απώλεια επανελέγχου των γυναικών αποτελεί κοινό πρόβλημα στις προοπτικές μελέτες. Όσον αφορά τη χρήση ερωτηματολογίου, η απάντηση σε αυτά είναι πολύ φτωχή στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων, ενώ η χρήση τους για την άντληση πληροφοριών για πιθανούς εμπλεκόμενους παράγοντες στις μελέτες Κοορτής είναι επίσης προβληματική. Σφάλματα παρατήρησης (observation bias) επίσης συμβαίνουν πολύ συχνά, τόσο στις αναδρομικές, όσο και στις προοπτικές μελέτες, για παράδειγμα οι γυναίκες που λαμβάνουν φάρμακα υπογονιμότητας βρίσκονται κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση και είναι επόμενο να υποβάλλονται σε περισσότερες εξετάσεις, οι οποίες οδηγούν στη διάγνωση κάποιων μορφών καρκίνου.

#### ΦΑΡΜΑΚΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

Πάμπολλες κλινικές μελέτες έχουν εστιάσει την προσοχή τους στη διερεύνηση ύπαρξης πιθανής συσχέτισης μεταξύ χρήσης φαρμάκων υπογονιμότητας και ανάπτυξης καρκίνου ωοθηκών. Από βιολογικής πλευράς, είναι γνωστό ότι η αδιάκοπη ωοθυλακιορρηξία σχετίζεται με διακυμάνσεις στις ενδογενείς ορμόνες κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας, οι οποίες επηρεάζουν ουσιαστικά τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου.<sup>(2)</sup> Τα αντισυλληπτικά δισκία, επίσης, προσφέρουν σημαντική προστασία από το καρκίνο των ωοθηκών, μέσω καταστολής της ωοθυλακιορρηξίας.<sup>(5-7)</sup>

Ο μεγάλος θόρυβος σχετικά με τα φάρμακα υπογονιμότητας και το καρκίνο της ωοθήκης ξεκίνησε από μια μελέτη που δημοσιεύτηκε στο *American Journal of Epidemiology*, στην οποία οι Whittemore και συνεργάτες<sup>(8)</sup> προέβησαν σε μία μετα-ανάλυση 12 μελετών ασθενών-μαρτύρων σχετικά με τη χρήση φαρμάκων για την υπογονιμότητα και τον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών. Μόνο 3 από τις 12 μελέτες με 526 ασθενείς και 966 μάρτυρες, παρέιχαν λίγες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση φαρμάκων υπογονιμότητας, χωρίς όμως αναλυτικά στοιχεία για τον τύπο των φαρμάκων και τη διάρκεια θεραπείας. Η χρήση φαρμάκων υπογονιμότητας συσχετίστηκε με 2.8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για καρκίνο (95% CI 1.3-6.1) σε σύγκριση με γυναίκες που δεν είχαν ιστορικό υπογονιμότητας. Οι υπογόνιμες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία και που δεν είχαν μείνει ποτέ έγκυες είχαν 27 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου (95% CI 2.3-315), σε σχέση με γυναίκες που είχαν γεννήσει. Αντίστροφα, οι υπογόνιμες γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία και έμειναν έγκυες δεν εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο των ωοθηκών.

Οι Rossing και συνεργάτες<sup>(9)</sup> πραγματοποίησαν τη δεύτερη μεγάλη μελέτη, η οποία προκάλεσε μεγάλη αίσθηση με τα αποτελέσματά της. Επρόκειτο για μια μελέτη στην οποία συμπεριελήφθησαν 3.837 γυναίκες που έλαβαν θεραπεία για υπογονιμότητα, μεταξύ των ετών 1974 και 1985, σε ένα Ιατρικό Κέντρο του Seattle και παρακολουθούνταν για την πιθανή εκδήλωση καρκίνου, μέσω ενός τοπικού φορέα ελέγχου και καταγραφής περιστατικών καρκίνου. Οι ερευνητές συνέλεξαν πληροφορίες σχετικά με την έκθεση σε φάρμακα υπογονιμότητας και τις ενδείξεις χορήγησης από τα διαθέσιμα ιατρικά αρχεία και προσπάθησαν να εξάγουν συμπεράσματα για άλλους πιθανούς εμπλεκόμενους παράγοντες, χρησιμοποιώντας στοιχεία από τα ιατρικά αρχεία όλων των γυναικών με καρκίνο των ωοθηκών. Τελικά, σε αυτήν την ομάδα παρουσιάστηκαν 11 νεοπλάσματα των ωοθηκών εκ των οποίων τα 5 ήταν οριακής κακοήθειας και δυο ήταν όγκοι εξ κοκκωδών κύτταρων. Η χρήση της κλομιφαίνης για λιγότερο από 1 χρόνο δε συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο. Από τις γυναίκες, όμως, που ανέπτυξαν καρκίνο, οι 5 είχαν λάβει το φάρμακο για 12 ή περισσότερους μηνιαίους κύκλους, ο δε υπολογιζόμενος σχετικός κίνδυνος σε αυτή την ομάδα ήταν 11.1 (95% CI 1.5-82.3). Ο κίνδυνος αυτός φάνηκε να μεγαλώνει ακόμη περισσότερο στην περίπτωση μακροχρόνιας θεραπείας, τόσο στις γυναίκες με, όσο και σε αυτές χωρίς διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας. Η συχνότητα καρκίνου σε γυναίκες που πήραν φάρμακα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό ήταν 2.5 φορές μεγαλύτερη (95% CI 1.3-4.5). Παρ' όλες τις αδυναμίες τις, αυτή η μελέτη δημιούργησε σοβαρές ανησυχίες.

Πολλές άλλες μεταγενέστερες μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν θετική συσχέτιση μεταξύ λήψης φαρμάκων υπογονιμότητας και ανάπτυξης ωοθηκικού καρκίνου. Η πιο πρόσφατα δημοσιευμένη πολυκεντρική αναδρομική μελέτη,<sup>(10)</sup> περιέλαβε 12.193 υπογόνιμες γυναίκες με μέση ηλικία παρακολούθησης 18.8 έτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής ήταν καθησυχαστικά, καθώς δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του κινδύνου με τη χρήση είτε κλομιφαίνης, είτε γοναδοτροπίνης, ακόμη και στην υποομάδα των γυναικών που παρακολούθηθηκαν για μακρό χρονικό διάστημα (15 χρόνια ή και περισσότερο). Επίσης, καμία συσχέτιση δε βρέθηκε μεταξύ καρκίνου των ωοθηκών με τον τύπο ή τη διάρκεια της θεραπείας υπογονιμότητας.

Ένας σημαντικός αριθμός άλλων μελετών επικεντρώνονται σε περιπτώσεις γυναικών που εκτέθηκαν σε φάρμακα λόγω εξωσωματικής γονιμοποίησης. Σε μια πολύ μεγάλη μελέτη 29.666 γυναικών, οι οποίες απευθύνθηκαν σε 10 IVF κλινικές της Αυστραλίας, παρατηρήθηκαν 13 περιπτώσεις καρκίνων της ωοθήκης κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 7.8 ετών.<sup>(11)</sup> Οι ερευνητές στην ανωτέρω μελέτη είχαν λεπτομερή στοιχεία για τις ενδείξεις χορήγησης των φαρμάκων υπογονιμότητας,

αλλά υστερούσαν ουσιαστικά σε στοιχεία σχετικά με τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Ο υπολογιζόμενος τελικά κίνδυνος ήταν (SIR) 0.99, ενώ ο κίνδυνος αυτός δεν ήταν αυξημένος για τις γυναίκες που είχαν λάβει τουλάχιστον έναν κύκλο IVF θεραπείας (0.88), σε σύγκριση με αυτές που δεν είχαν λάβει καμία φαρμακευτική αγωγή (1.16). Γυναίκες με ανεξήγητη στειρότητα βρέθηκε να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο συγκρινόμενες με το γενικό πληθυσμό, αλλά η λήψη αγωγής με φάρμακα δε φάνηκε να επηρεάζει τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και μια άλλη εξίσου μεγάλη μελέτη,<sup>(12)</sup> με παρόμοιο αριθμό γυναικών που υπεβλήθησαν σε διέγερση για εξωσωματική γονιμοποίηση, η οποία δεν κατέδειξε καμία αύξηση στον κίνδυνο για καρκίνο των ωοθηκών στις γυναίκες που πήραν θεραπεία σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, ούτε επίσης την ύπαρξη συσχέτισης με τον αριθμό των κύκλων ή με το συνολικό πόσο των γοναδοτροφινών που χρησιμοποιήθηκαν.

Καμία συσχέτιση μεταξύ της χρήσης των φαρμάκων για την υπογονιμότητα και τον καρκίνο των ωοθηκών, εξάλλου, δεν βρέθηκε σε ένα μεγάλο αριθμό μελετών ασθενών-μαρτύρων, ανάμεσα στις οποίες συμπεριλαμβάνεται και μία μετα-ανάλυση 8 μελετών, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία 1.060 ασθενών και 1.337 μαρτύρων.<sup>(13)</sup> Στη μετα-ανάλυση αυτή, μετά από διόρθωση για τις διάφορες αιτίες υπογονιμότητας, υπολόγισαν ότι ο σχετιζόμενος με τα φάρμακα υπογονιμότητας κίνδυνος ήταν λίγο μεγαλύτερος για τις άτοκες γυναίκες (1.8), καθώς και για αυτές που είχαν λάβει τα φάρμακα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 4 μηνών (RRs 1.5–1.7), αλλά κανένας από αυτούς τους κινδύνους δεν έφτασε το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας.

Οι Mosgaard και συνεργάτες<sup>(14)</sup> σε μια μεγάλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων προσπάθησαν να εκτιμήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου της ωοθήκης σε υπογόνιμες γυναίκες, που έλαβαν αγωγή με φάρμακα υπογονιμότητας. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 684 ασθενείς, ηλικίας κάτω των 60 ετών, με καρκίνο των ωοθηκών και 1.721 μάρτυρες. Σύμφωνα, λοιπόν, με τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής, οι άτοκες γυναίκες είχαν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου ωοθηκών σε σχέση με αυτές που είχαν γεννήσει: OR 1.5-2.0. Οι υπογόνιμες, άτοκες γυναίκες που δεν έλαβαν θεραπεία είχαν ένα OR 2.7 (1.3-5.5), σε σύγκριση με γόνιμες άτοκες γυναίκες. Ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών στις άτοκες γυναίκες που έλαβαν θεραπεία ήταν 0.8 (0.4-2.0), ενώ για τις γυναίκες που είχαν γεννήσει και έλαβαν θεραπεία ήταν 0.6 (0.2-1.3), συγκρινόμενες με τις αντίστοιχες υποομάδες υπογόνιμων γυναικών που δεν έλαβαν θεραπεία με φάρμακα υπογονιμότητας. Οι συγγραφείς κατέληξαν έτσι στο συμπέρασμα ότι σε περιπτώσεις ατόκων γυναικών ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου ωοθηκών αυξάνεται 1.5 έως 2

φορές, ενώ η υπογονιμότητα χωρίς τη χορήγηση θεραπείας σε αυτές τις γυναίκες αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο. Η δε χρήση φαρμάκων υπογονιμότητας δεν φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο της ωοθήκης στις υπογόνιμες γυναίκες.

Ένα άλλο ζήτημα που τίθεται είναι η πιθανή διαφορετική επίδραση των φαρμάκων υπογονιμότητας, ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών, και συγκεκριμένα η υποκείμενη αιτία της υπογονιμότητας. Οι Brinton και συνεργάτες σε μια πολύ σημαντική μελέτη που περιέλαβε 12.193 γυναίκες με υπογονιμότητα, μεταξύ των ετών 1965 και 1988, προσπάθησε να εκτιμήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών στις γυναίκες αυτές σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, καθώς επίσης και σε σχέση με την αιτία της υπογονιμότητας.<sup>(15)</sup> Τελικά χρησιμοποιήθηκαν τα ιστορικά 8.429 γυναικών, με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 18.8 έτη, ενώ πάνω από το 80% είχαν τουλάχιστον 15 χρόνια παρακολούθησης. Οι υπογόνιμες γυναίκες βρέθηκαν να έχουν διπλάσιο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου ωοθηκών (SIR: 1.98; 95% CI: 1.4-2.6). Για τις γυναίκες με διαγνωσμένη ενδομητρίωση ο κίνδυνος ήταν 2.5 φορές μεγαλύτερος [RR: 2.48 (1.3-4.2)], ενώ ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών μεγάλωνε ακόμη περισσότερο στις γυναίκες με πρωτοπαθή υπογονιμότητα [RR: 4.19 (2.0-7.7)].

Γυναίκες, εξάλλου, με υψηλό γενετικό κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών, αποτελούν μια ενδιαφέρουσα υποομάδα μελέτης. Σύμφωνα με τη μοναδική μελέτη που προσπάθησε να εκτιμήσει την πιθανή αυτή σχέση, δεν παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών είναι μεγαλύτερος σε αυτές τις γυναίκες, παρά το γεγονός ότι η ισχύς της μελέτης ήταν πολύ περιορισμένη.<sup>(10)</sup>

Ένα άλλο ερώτημα που ανακύπτει είναι εάν τα φάρμακα υπογονιμότητας προκαλούν, σε μεγαλύτερο ποσοστό, κάποιες συγκεκριμένες μορφές καρκίνου των ωοθηκών. Κάποιες σποραδικές αναφορές, με την μορφή των case reports μόνο, έχουν μέχρι σήμερα συνδέσει τη χρήση των φαρμάκων υπογονιμότητας με το διανοκυτταρικό όγκο, τους κακοήθεις ωοθηκικούς όγκους εκ γεννητικών κυττάρων,<sup>(16)</sup> και των κοκκιωδών κυττάρων.<sup>(17)</sup> Η σπανιότητα αυτών των τριών μορφών καρκίνου, καθιστά πολύ δύσκολη την εκτίμηση της ύπαρξης πραγματικής συσχέτισης με βάση επιδημιολογικές μελέτες. Οι κοκκιοκυτταρικοί όγκοι φαίνεται ότι παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, δεδομένου ότι οι γοναδοτροπίνες έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν τη δημιουργία αυτών των όγκων σε τρωκτικά,<sup>(18)</sup> καθώς επίσης και ότι διεγείρουν προς την κατεύθυνση αυτή ανθρώπινες κυτταρικές σειρές σε in vitro μοντέλα.<sup>(19)</sup> Σε αντίθεση με τα ανωτέρω ευρήματα, μια περιγραφική μελέτη από τη Φινλανδία παρατήρησε μια μείωση της συχνότητας των κοκκιοκυτταρικών όγκων της ωοθήκης, συνδεόμενη με

αυξανόμενη χρήση των φαρμάκων υπογονιμότητας.<sup>(20)</sup>

Κάποιες μελέτες<sup>(13,21,22)</sup> συσχετίζουν τα φάρμακα υπογονιμότητας με τους ωοθηκικούς όγκους ορμονικής κακοηθείας, με συντελεστή κίνδυνου μεταξύ 3 και 4 φορές μεγαλύτερο από τον γενικό πληθυσμό. Από αυτές, σε μία μελέτη η συσχέτιση περιορίστηκε μόνο στις άτοκες γυναίκες,<sup>(13)</sup> ενώ σε μια άλλη η συσχέτιση αυτή αποδείχθηκε μόνο για τη λήψη γοναδοτροπινών.<sup>(21)</sup> Τα ευρήματα αυτά, σε συνδυασμό με κάποια μεμονωμένα περιστατικά ωοθηκικού καρκίνου που αναφέρθηκαν σε γυναίκες κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη λήξη της θεραπείας με φάρμακα υπογονιμότητας,<sup>(17,23,24)</sup> μπορούν να οδηγήσουν στο συμπέρασμα ότι η διέγερση των ωοθηκών μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη των ήδη υπαρχόντων υψηλά διαφοροποιημένων σιωπηλών όγκων. Μια άλλη πιθανή εξήγηση είναι ότι τα ευρήματα αυτά απλά αντανakλούν την πιο προσεκτική ιατρική παρακολούθηση των υπογόνιμων γυναικών.

### ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ ΚΑΙ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

Η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της ενδομητρίωσης και του καρκίνου των ωοθηκών έχει διατυπωθεί από αρκετούς ερευνητές. Ο Sampson<sup>(25)</sup> ήταν ο πρώτος που ανέφερε την ύπαρξη μιας κακοήθειας της ωοθήκης, προερχόμενη από μια ενδομητριοειδή εστία, το 1925. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη από την Σκανδιναβία που περιελάμβανε 28.000 γυναίκες με ενδομητρίωση έδειξε ότι αυτές είχαν κατά 30% αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο των ωοθηκών.<sup>(26)</sup> Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται 4.2 φορές σε γυναίκες με ένα μακρύ ιστορικό ενδομητρίωσης στις ωοθήκες.<sup>(27)</sup> Ταυτόχρονα, αρκετές αναδρομικές μελέτες έχουν καταδείξει την ύπαρξη μιας σχέσης ανάμεσα στην ύπαρξη ενδομητρίωσης στις ωοθήκες και συγκεκριμένων ιστολογικών τύπων καρκίνου των ωοθηκών, ιδιαίτερα του ενδομητριοειδούς και του διανογκυτταρικού.<sup>(28,29)</sup> Μια ακόμη πιο ισχυρή συσχέτιση παρατηρήθηκε με την άτυπη ενδομητρίωση των ωοθηκών, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η άτυπη ενδομητρίωση των ωοθηκών ίσως αποτελεί μια προδιαθεσική κατάσταση για την ανάπτυξη ωοθηκικού καρκίνου.<sup>(29)</sup>

Παθοφυσιολογικές αλλοιώσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα και στους μηχανισμούς φλεγμονής έχουν περιγραφεί εξάλλου σε γυναίκες με καρκίνο ωοθηκών και ενδομητρίωση.<sup>(30)</sup> Μεταλλάξεις στα γονίδια τα οποία κωδικοποιούν για τη σύνθεση μεταβολικών και detoxification ενζύμων, όπως τα GALT και GSTM, εμπλέκονται στην παθογένεια της ενδομητρίωσης, όπως επίσης και στην ανάπτυξη καρκίνου της ωοθήκης.<sup>(31)</sup> Το PTEN, επίσης, ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο, βρίσκεται συχνά μεταλλαγμένο στην ενδομητρίωση, όπως επίσης και στο ενδομητριοειδή καρκίνο της ωοθήκης, αλλά όχι σε άλλες μορφές καρκίνου.<sup>(32,33)</sup>

### ΦΑΡΜΑΚΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Παρά το γεγονός ότι τα φάρμακα υπογονιμότητας έχουν μια αναγνωρισμένη επίδραση πάνω στην ωοθυλακιορρηξία και σε όλες τις ορμονικές παραμέτρους της γυναίκας, πολύ λίγες μελέτες έχουν προσπαθήσει να διερευνήσουν την πιθανή συσχέτιση του καρκίνου του μαστού με τα φάρμακα υπογονιμότητας.

Στη συντριπτική τους πλειοψηφία, τόσο οι μελέτες κοορτής,<sup>(11,12,34-37)</sup> όσο και οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων,<sup>(37-39)</sup> δεν κατάφεραν να επιδείξουν κάποια σημαντική συσχέτιση των φαρμάκων υπογονιμότητας με τον καρκίνο του μαστού. Σημαντικά, ωστόσο, μειονεκτήματα των μελετών αυτών αποτελούν ο περιορισμένος αριθμός περιπτώσεων καρκίνου, οι ασαφείς ενδείξεις χορήγησης των φαρμάκων και η αδυναμία ελέγχου για συνύπαρξη άλλων πιθανών παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού.

Σε μια μελέτη από την Γαλλία που περιελάμβανε 92.555 γυναίκες,<sup>(40)</sup> οι 6.602 είχαν πάρει θεραπεία για υπογονιμότητα. Κατά την διάρκεια της παρακολούθησης, που διάρκεισε για 10 έτη, διαγνώστηκαν 2.571 περιπτώσεις πρωτοπαθούς καρκίνου του μαστού, εκ των οποίων οι 183 σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία υπογονιμότητας. Από την ανάλυση που προέκυψε, δε βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του μαστού και θεραπείας υπογονιμότητας (RR: 0.95; CI: 0.82-1.11), είτε αυτή η θεραπεία ήταν χειρουργική είτε φαρμακευτική. Δεν βρέθηκε συσχέτιση ούτε με τον τύπο της θεραπείας, ούτε με τη διάρκεια, ούτε με την ηλικία έναρξης της θεραπείας. Η μόνη συσχέτιση που διαπιστώθηκε ήταν στην ομάδα των γυναικών με συγγενή πρώτου βαθμού, που έπασχε από καρκίνο του μαστού (RR: 1.37; CI: 0.99-1.87) η οποία τελικά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η θεραπεία υπογονιμότητας δεν αυξάνει το κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, αλλά θα πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες στην υποομάδα των γυναικών με οικογενειακό ιστορικό.

Σε μια πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων,<sup>(4)</sup> στην οποία συμπεριελήφθησαν 4.500 γυναίκες με καρκίνο του μαστού, δε διαπιστώθηκε κάποια συσχέτιση του καρκίνου του μαστού με τη χρήση κιτρικής κλομιφαίνης, αλλά παρατηρήθηκε μια τάση αυξημένου κινδύνου στις γυναίκες με μακροχρόνια χρήση γοναδοτροπινών, καθώς χρήση για 6 ή περισσότερους μήνες ή για τουλάχιστον έξι κύκλους συνδέθηκε με OR 2.7-3.8.

Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα, άλλοι ερευνητές σε μια αναδρομική μελέτη κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ένας στατιστικά μη σημαντικός, μικρότερος κίνδυνος διηθητικού και in situ καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν κιτρική κλομιφαίνη (RR: 0.5; 95% CI: 0.2-1.2).<sup>(41)</sup> Μια τέτοια χημειοπροφυλακτική δράση της κλομιφαίνης αποτελεί αντικείμενο

ιδιαίτερου ενδιαφέροντος, δεδομένου ότι είναι εκλεκτικός τροποποιητής των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERM), και συνεπώς θα μπορούσε να παρουσιάζει δράση ανάλογη ενός άλλου SERM, της ταμοξιφαίνης.<sup>(42)</sup> Επιπρόσθετα στοιχεία ενισχυτικά της μείωσης του κινδύνου για καρκίνο του μαστού μετά από χρήση κλομιφαίνης προέρχονται και από την Nurses Health Study II,<sup>(43)</sup> η οποία έδειξε ένα RR 0.40 (95% CI: 0.2–0.7). Ο κίνδυνος αυτός μειώνονταν ακόμη περισσότερο, όσο αυξάνονταν η διάρκεια της θεραπείας, έτσι ώστε για χρήση της πάνω από 10 μήνες, ο RR ήταν 0.21 σε σχέση με γυναίκες που δεν έλαβαν ποτέ κλομιφαίνη.

Σε αντίθεση με τα πιο πάνω ευρήματα, μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη κοορτής αξιολογώντας 292 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης των ασθενών, απέτυχε να καταδείξει είτε μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού με χρήση κλομιφαίνης, είτε αυξημένο με χρήση γοναδοτροπινών.<sup>(44)</sup> Παρ' όλα αυτά, υπήρχε μια μικρή, μη στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου, μετά από παρατεταμένη παρακολούθηση για περισσότερο από 20 χρόνια, με τους RR να κυμαίνονται μεταξύ 1.4 και 1.6. Όταν η ανάλυση περιορίστηκε στις περιπτώσεις διηθητικών μορφών καρκίνου, ο RR μετά από 20 έτη παρακολούθησης για την κλομιφαίνη ήταν στατιστικά μεγαλύτερος (RR: 1.6; 95% CI: 1.0–2.5).

Κάποιες άλλες επιδημιολογικές μελέτες,<sup>(11,12,37)</sup> με αρκετά μεγάλη ισχύ, προσπάθησαν να εκτιμήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε σχέση με διάφορες παραμέτρους χρήσης των φαρμάκων υπογονιμότητας. Στην πρώτη από αυτές,<sup>(11)</sup> βρέθηκε διπλάσιος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού μέσα στον 1<sup>ο</sup> χρόνο από την τελευταία θεραπεία, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι τα φάρμακα υπογονιμότητας ίσως διεγείρουν τη γρήγορη ανάπτυξη προϋπαρχόντων κακοηθών όγκων, δράση παρόμοια με εκείνη της εγκυμοσύνης πάνω στον καρκίνο του μαστού.<sup>(45)</sup> Σε μια άλλη μελέτη από την Αυστραλία, οι Venn και συνεργάτες κατέγραψαν αιτίες θανάτου υπογόνιμων γυναικών, και παρατήρησαν ότι δεν υπήρχε διαφορά στον αριθμό αυτών που πέθαναν από καρκίνο του μαστού σε σχέση με το αν είχαν λάβει ή όχι φάρμακα υπογονιμότητας.<sup>(46)</sup>

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Οι περισσότερες μελέτες έως σήμερα δεν κατάφεραν να επιδείξουν κάποια συσχέτιση μεταξύ φαρμάκων υπογονιμότητας και καρκίνου του ενδομητρίου. Ο Benschushan και συν, σε μια αναδρομική έρευνα, μελετώντας συγκριτικά τη συχνότητα έκθεσης γυναικών με καρκίνο του ενδομητρίου σε φάρμακα υπογονιμότητας και ιδιαίτερα στην κλομιφαίνη σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, κατέληξαν ότι μόνο η υπογονιμότητα (1.8 φορές) και η ατοκία (2.7 φορές) συσχετίζονται ανεξάρτητα με

αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου, ενώ δεν ανευρέθηκε συσχέτιση της κλομιφαίνης με τον καρκίνο του ενδομητρίου.<sup>(47)</sup>

Σε μια άλλη μεγάλη αναδρομική μελέτη που περιέλαβε 8.431 υπογόνιμες γυναίκες στις ΗΠΑ, από το 1965 έως το 1988, ανεβρέθηκαν 39 περιπτώσεις με καρκίνο της μήτρας ή του ενδομητρίου.<sup>(48)</sup> Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος από τη χρήση των γοναδοτροφινών. Ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου μετά από χρήση κλομιφαίνης στις άτοκες γυναίκες ήταν RR 3.5 (95% CI: 1.3–9.3), στις παχύσαρκες RR 6.2 (95% CI: 1.2–30), στις άτοκες και παχύσαρκες RR 12.5 (95% CI: 1.5–108). Μια τάση για αύξηση του κινδύνου για ενδομητρικό καρκίνο παρατηρήθηκε για δόσεις κλομιφαίνης μεγαλύτερες από 900 mg (RR: 1.9; 95% CI: 0.9–4.0), καθώς επίσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε περισσότερους από 6 κύκλους διέγερσης (RR: 2.16; 95% CI: 0.9–5.2). Και στις δυο περιπτώσεις αυτές οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, λοιπόν, βασιζόμενοι στα τεκμηριωμένα αποτελέσματα όλων των μελετών της σύγχρονης βιβλιογραφίας, καταλήγουμε στο γεγονός ότι δεν φαίνεται να υφίσταται συσχέτιση μεταξύ των φαρμάκων υπογονιμότητας και γυναικολογικού καρκίνου. Η υπογονιμότητα φαίνεται να είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για γυναικολογικό καρκίνο. Η ενδομητρίωση είναι παράγοντας κινδύνου για καρκίνο της ωοθήκης. Παρ' όλα αυτά, επειδή η πλειοψηφία των μελετών αυτών περιλαμβάνει μικρό αριθμό γυναικών ή/και είχαν πολύ σύντομο χρόνο παρακολούθησης, περισσότερες μελέτες θα πρέπει στο μέλλον να καταγράφουν τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις των φαρμάκων υπογονιμότητας, καθώς επίσης και να εκτιμήσουν εάν υπάρχει κάποια πιθανή συσχέτιση με τους όγκους οριακής κακοήθειας ή/και κάποιες ιστολογικές μορφές ωοθηρικού καρκίνου. Ιδιαίτερη, τέλος, προσοχή θα πρέπει να δοθεί και στην επίδραση των φαρμάκων υπογονιμότητας στις γυναίκες που παρέμειναν τελικά άτοκες. Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού πάντως, καθώς και η γυναικολογική εξέταση, είναι απαραίτητα σε όλες τις περιπτώσεις πριν από την χορήγηση οποιoδήποτε φαρμάκου.

## Summary

**N. Blachos**

**Fertility medication and ovarian, endometrial and breast cancer**

**Helen Obstet Gynecol 18(4):295-302, 2006**

Ovulation and associated hormonal changes have been linked with selected cancers, raising concerns regarding ovulation-inducing agents. The aim of this article was

to review and to criticize the literature regarding ovulation induction and cancer risk. Prospective studies have been limited by inability to control for other cancer predictors, while selective recall has been a concern for retrospective studies. Reports of large increases in ovarian cancer risk associated with fertility medications have not been replicated by more recent investigations. Some findings, based on small numbers, suggest an increased risk for ovarian cancer among nulligravid women who received extended treatment with fertility drugs but further replication is needed. Fewer studies have assessed relationships with other hormonally related cancers, but limited findings support the need for further monitoring of long-term effects for breast and endometrial cancers. Findings regarding other cancers are extremely limited but should be pursued for cancers showing evidence of hormonal influences.

**Key words:** *infertility, cancer, gonadotropins, clomiphene, IVF.*

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Henderson BE, Ross RK, Judd HL, Krailo MD, Pike MC. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? *Cancer* 1985; 56:1206-8.
- Fathalla MF. Incessant ovulation - a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 2:163.
- Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002; 7:3-15.
- Burkman RT, Tang MT, Malone KE et al. Infertility drugs and the risk of breast cancer: findings from the National Institute of Child Health and Human Development Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study. *Fertil Steril* 2003; 79:844-51.
- Ness RB, Grisso JA, Klapper J et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. *Steroid Hormones and Reproductions. Am J Epidemiol* 2000; 152:233-41.
- Gwinn ML, Lee NC, Rhodes PH, Layde PM, Rubin GL. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1990; 43:559-68.
- La Vecchia C. Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998-2004. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15:117-24.
- 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; 136:1184-203.
- 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.
- Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1194-203.
- Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999; 354:1586-90.
- Klip H, Burger CW, van Leeuwen FE, Group TOP. Risk of hormone-related cancers after ovarian stimulation for in-vitro fertilisation in a cohort of 25152 women. In: Klip H (ed) Long term health effects of subfertility treatment. Print Partners Ipskamp BV, Enschede, The Netherlands, 2002; pp.55-82.
- Ness RB, Cramer DW, Goodman MT et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155:217-24.
- Mosgaard BJ, Lidegaard O, Kjaer SK, Schou G, Andersen AN. Infertility, fertility drugs, and invasive ovarian cancer: a case-control study. *Fertil Steril* 1997; 67:1005-12.
- Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS et al. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril* 2004; 82:405-14.
- Tewari K, Rose GS, Balderston KD, Porto M, Kohler MF. Fertility drugs and malignant germ-cell tumour of ovary in pregnancy. *Lancet* 1998; 351:957-8.
- Willemsen W, Kruitwagen R, Bastiaans B, Hanselaar T, Rolland R. Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet* 1993; 341:986-8.
- Tennent BJ, Shultz KL, Sundberg JP, Beamer WG. Ovarian granulosa cell tumorigenesis in SWR-derived F1 hybrid mice: preneoplastic follicular abnormality and malignant disease progression. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:625-34.
- Hahlin M, Crona N, Knutsson F, Janson PO. Human granulosa cell tumor: stimulation of steroidogenesis by gonadotropins in vitro. *Gynecol Oncol* 1991; 40:201-6.
- Unkila-Kallio L, Leminen A, Tiitinen A, Ylikorkala O. Nationwide data on falling incidence of ovarian granulosa cell tumours concomitant with increasing use of ovulation inducers. *Hum Reprod* 1998; 13:2828-30.
- 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.
- Parazzini F, Negri E, La Vecchia C et al. Treatment for fertility and risk of ovarian tumors of borderline malignancy. *Gynecol Oncol* 1998; 68:226-8.
- Adewole IF, Babarinsa IA, Thomas JO, Ajayi AB. Ovarian cancer associated with ovulation induction: a case report. *Afr J Med Med Sci* 1997; 26:203-4.

24. Dietl J. Ovulation and ovarian cancer. *Lancet* 1991; 338:445.
25. Sampson J. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. *Archives of Surgery* 1925; 10:72.
26. Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:395-400.
27. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:572-9.
28. Sainz de la Cuesta R, Eichhorn JH, Rice LW, Fuller AF Jr, Nikrui N, Goff BA. Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 60:238-44.
29. Ogawa S, Kaku T, Amada S et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol* 2000; 77:298-304.
30. Ness RB. Endometriosis and ovarian cancer: thoughts on shared pathophysiology. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:280-94.
31. Baxter SW, Thomas EJ, Campbell IG. GSTM1 null polymorphism and susceptibility to endometriosis and ovarian cancer. *Carcinogenesis* 2001; 22:63-5.
32. Martini M, Ciccarone M, Garganese G et al. Possible involvement of hMLH1, p16(INK4a) and PTEN in the malignant transformation of endometriosis. *Int J Cancer* 2002; 102:398-406.
33. Sato N, Tsunoda H, Nishida M et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res* 2000; 60:7052-6.
34. Ron E, Lunenfeld B, Menczer J et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987; 125:780-90.
35. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998; 147:1038-42.
36. 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.
37. Venn A, Watson L, Lumley J, Giles G, King C, Healy D. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. *Lancet* 1995; 346:995-1000.
38. Weiss HA, Troisi R, Rossing MA et al. Fertility problems and breast cancer risk in young women: a case-control study in the United States. *Cancer Causes Control* 1998; 9:331-9.
39. Braga C, Negri E, La Vecchia C, Parazzini F, Dal Maso L, Franceschi S. Fertility treatment and risk of breast cancer. *Hum Reprod* 1996; 11:300-3.
40. Gauthier E, Paoletti X, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk associated with being treated for infertility: results from the French E3N cohort study. *Hum Reprod* 2004; 19:2216-21.
41. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Risk of breast cancer in a cohort in infertile women. *Gynecol Oncol* 1996; 60:3-7.
42. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-88.
43. Terry KL, Willett WC, Rich-Edwards JW, Michels KB. Clomiphene citrate use and reduced incidence of premenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 2004; 159:2615.
44. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS et al. Breast cancer risk associated with ovulation-stimulating drugs. *Hum Reprod* 2004; 19:2005-13.
45. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994; 331:5-9.
46. Venn A, Hemminki E, Watson L, Bruinsma F, Healy D. Mortality in a cohort of IVF patients. *Hum Reprod* 2001; 16:2691-6.
47. Benschushan A, Paltiel O, Brzezinski A et al. Ovulation induction and risk of endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98:53-7.
48. Althuis MD, Scoccia B, Lamb EJ et al. Melanoma, thyroid, cervical, and colon cancer risk after use of fertility drugs. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:668-74.