



Kreftrisiko hos mor og barn etter fertilitetsbehandling

OVERSIKTSARTIKKEL

MARTE MYHRE REIGSTAD

E-post: martereigstad@gmail.com

Nasjonal kompetansetjeneste for kvinnehelse

Kvinneklinikken

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Hun har bidratt med litteratursøk, utforming, datainnsamling og analyse, sammenstilling og godkjenning av endelig manuskript.

Marte Myhre Reigstad er ph.d., spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer og har kompetanse innen reproduktiv kreftepidemiologi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

INGER KRISTIN LARSEN

Kreftregisteret

Oslo universitetssykehus

Hun har bidratt med litteratursøk, utforming, datainnsamling og analyse, sammenstilling og godkjenning av endelig manuskript.

Inger Kristin Larsen er ph.d. og forsker innen kreftepidemiologi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

RITSA STORENG

Nasjonal kompetansetjeneste for kvinnehelse

Kvinneklinikken

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Hun har bidratt med idé, litteratursøk, utforming, datainnsamling og analyse, sammenstilling og godkjenning av endelig manuskript.

Ritsa Storeng er dr.philos. og seniorforsker med forskningserfaring fra embryologi, infertilitetsbehandling og kreft.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

I Norge fødes nå om lag 2 500 barn årlig etter fertilitetsbehandling. Hvorvidt behandlingen er forbundet med økt kreftrisiko, er fremdeles usikkert.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

Oversikten inkluderer kohortstudier om kreftrisiko hos kvinner behandlet med fertilitetsbehandling og barn unnfanget etter slik behandling. Et systematisk søk etter artikler ble gjort i EMBASE og Medline for perioden 2006–17.

RESULTATER

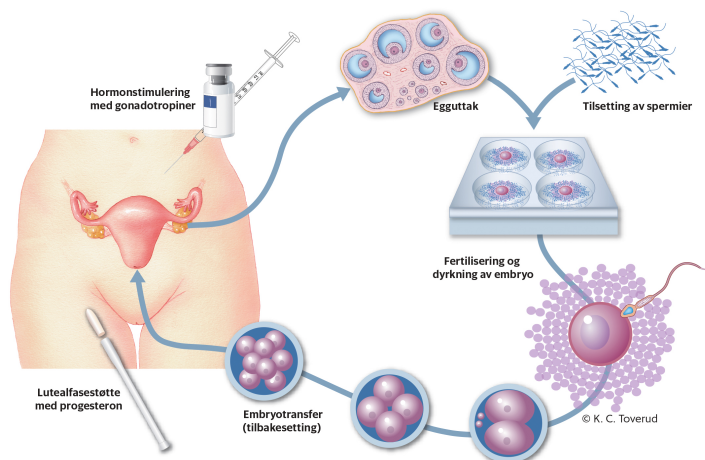
Resultatene viser ingen generell økning i kreft hos kvinner som har fått fertilitetsbehandling. Hos barn antyder resultatene en tendens til økt risiko for hematologisk kreft, men ingen generell økt kreftrisiko.

FORTOLKNING

Det er ingen entydige funn av forhøyet risiko for kreft hos kvinner som har gjennomgått fertilitetsbehandling, eller hos barn unnfanget etter slik behandling. Oppfølgingstiden er foreløpig kort, og det er behov for store befolkningsbaserte kohortstudier med lengre oppfølgingsperioder.

Infertilitet rammer om lag 10 % av alle par (1). Forekomsten er økende. Parallelt stiger behovet for og bruken av fertilitetsbehandling. Antall barn unnfanget ved denne behandlingen har nå passert åtte millioner på verdensbasis (2).

Assistert befruktning er definert av bioteknologiloven. Begrepet omfatter både teknikker for befruktning av egg utenfor kroppen og for inseminasjon. Befruktning av egg utenfor kroppen inkluderer *in vitro*-fertilisering (IVF) og mikroinjeksjon (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) (3). Teknikkene forutsetter hormonstimulering av kvinnen som gir en kontrollert ovarial hyperstimulering med simultan modning av flere egg og en hormonell induksjon av eggmodning (figur 1). Hormonstimulering gjøres vanligvis med gonadotropiner. Antiøstrogener som klomifensitrat eller letrozol brukes også i enkelte tilfeller. Selv om førstnevnte preparat nå er avregistrert, kan det forskrives på registreringsfritak.



Figur 1 Fertilitetsbehandling med *in vitro*-fertilisering.

Hormonbehandlingen gir korte perioder med unormalt høye nivåer av gonadotropiner, østrogen og progesteron (4). Disse hormonene er tidligere vist å være knyttet til økt risiko for flere kreftformer (5, 6). Fertilitetsbehandlingen innebærer dessuten at flere follikler punkteres og aspireres. Dette gir skader i eggstokkapselen og muligens celleforandringer med økt risiko for senere kreftutvikling (7). Teorien understøttes av epidemiologiske studier som har vist at kvinner med lengre opphold av eggløsning har lavere risiko for eggstokkreft (8). Barn unnfanget ved fertilitetsbehandling er på sin side vist å ha økt risiko for perinatale komplikasjoner (9), kongenitale malformasjoner (10), somatisk sykdom (11) og kreft (12–14).

I denne oversiktsartikkelen oppsummerer vi kunnskapsgrunnlaget for kreftrisiko hos kvinner etter fertilitetsbehandling og hos barn unnfanget gjennom fertilitetsbehandling.

Kunnskapsgrunnlag

Vi søkte i databasene EMBASE og Medline med søkeord for assistert befruktning i kombinasjon med kreft (se appendiks for søkestrategi og nøkkelord). Søket ble avsluttet 15.11.2017 og var avgrenset til originale, engelskspråklige artikler publisert etter 1.1.2006. Vi inkluderte artikler som omhandlet kvinner som hadde gjennomgått fertilitetsbehandling med hormoner og barn unnfanget etter slik behandling.

Søket ga 3 045 titler, som ble gjennomgått av alle tre forfatterne uavhengig av hverandre (figur 2). Totalt 282 titler ble vurdert som relevante av én eller flere av forfatterne, og disse sammendragene ble lest av alle. Deretter ble 64 artikler valgt ut og lest i fulltekst. Av disse ble følgende artikler ekskludert: 22 fordi de var pasient-kontroll-studier eller ikke omhandlet problemstillingen, 14 fordi de omhandlet eldre typer behandling (1960- og 70-årene), 3 ble ekskludert fordi de ikke sammenlignet risiko hos eksponerte med ueksponerte eller brukte overlappende data fra senere studier, og 2 artikler ble ekskludert fordi type eksponering ikke var tilstrekkelig oppgitt. Referanselister fra 11 oversiktsartikler ble gjennomgått uten ytterligere funn. Totalt ble oversikten basert på 23 originalartikler. Studiene er heterogene, og vi har derfor ikke gjort noen formell sammenligning eller metaanalyse på alle data samlet.



Figur 2 Flytskjema av litteratursøk og grunnlaget for utvelgelse av relevante kohortstudier.

Resultater

17 kohortstudier om kreftrisiko hos kvinner etter fertilitetsbehandling ble inkludert. Tabell 1-3 gir en oversikt over studiene der man har undersøkt brystkreft (15-22), livmorkreft (19, 20, 22-24) og eggstokkreft (19-21, 25-28). I fire av studiene undersøkte man den totale kreftrisikoen (19-21, 24) og i tre studier ble andre kreftformer undersøkt (29-31). Seks artikler omhandlet kreftrisiko hos barn født etter fertilitetsbehandling (32-37). I alle var det sett på totalforekomst av kreft. I tillegg ble i fem av artiklene tall for ulike krefttyper

rapportert separat (tabell 4).

Tabell 1

Kohortstudier om brystkreftisiko hos kvinner som har fått fertilitetsbehandling. HR = hasardratio, OR = oddsratio.

Studie	Land	Antall krefttilfeller / antall eksponerte	Antall krefttilfeller / antall ikke-eksponerte	Risiko (95% KI)	Oppfølgingstid, år
Lundberg, 2018 (18)	Sverige	262/38 047	13 152/1 302 164	HR 0,84 (0,74–0,95)	9,6 (gjennomsnitt)
Reigstad, 2017 (20)	Norge	112/31 675	6 578/1 322 049	HR 1,00 (0,81–1,22)	11 (median)
van den Belt-Dusebout, 2016 (15)	Nederland	619/19 158	220/5 950	HR 1,01 (0,86–1,19)	21,1 (median)
Reigstad, 2015 (17)	Norge	138/16 626	7 899/792 208	HR 1,20 (1,01–1,42) ¹	16,0 (median)
Brinton, 2013 (22)	Israel	389/ ²	133/ ²	HR 0,90 (0,71–1,15)	8,1 (gjennomsnitt)
Yli-Kuha, 2012 (19)	Finland	55/9 175	60/9 175	OR 0,93 (0,62–1,40)	7,75 (gjennomsnitt)
Stewart, 2012 (16)	Australia	23/7 381	32/13 644	HR 1,10 (0,88–1,36)	16 (gjennomsnitt)
Källén, 2011 (21)	Sverige	91/24 058	13 492/1 394 061	OR 0,76 (0,62–0,94)	8,3 (gjennomsnitt)

¹Signifikant økt risiko

²Antall eksponerte og ueksponerte ikke oppgitt spesifikt for in vitro-fertilisering

Tabell 2

Kohortstudier publisert siden 2006 som har undersøkt risiko for livmorkreft hos kvinner som har fått fertilitetsbehandling. HR = hasardratio, OR = oddsratio.

Studie	År	Land	Antall krefttilfeller / antall eksponerte	Antall krefttilfeller / antall ikke-eksponerte	Risiko (95% KI)	Oppfølgingstid, år
Reigstad (20)	2017	Norge	12/31 675	565/1 322 049	HR 0,76 (0,40–1,45)	11 (median)
Kessous (23)	2016	Israel	10/4 363	51/101 668	HR 4,6 (1,4–15,0) ¹	11,6 (gjennomsnitt)
Reigstad (17)	2015	Norge	5/16 525	626/789 723	HR 0,69 (0,28–1,68)	15,9 (median)
Brinton (22)	2013	Israel	34/ ²	7/ ²	HR 1,94 (0,73–5,12)	8,1 (gjennomsnitt)
Yli-Kuha (19)	2012	Finland	4/9 175	2/9 175	OR 2,0 (0,37–10,9)	7,75 (gjennomsnitt)

¹Signifikant økt risiko

²Antall eksponerte og ueksponerte ikke oppgitt spesifikt for in vitro-fertilisering.

Tabell 3

Kohortstudier publisert siden 2006 der man har undersøkt risiko for eggstokkrekft hos kvinner som har fått fertilitetsbehandling. HR = hasardratio, OR = oddsratio.

Studie	År	Land	Antall krefttilfeller / antall eksponerte	Antall krefttilfeller / antall ikke-eksponerte	Risiko (95 % KI)	Oppfølgingstid, år
Reigstad (20)	2017	Norge	16/31 675	615/1 322 049	HR 1,62 (0,78–3,35)	11 (median)
Kessous (23)	2016	Israel	7/4 363	51/101 668	HR 3,9 (1,2–12,6) ¹	11,6 (gjennomsnitt)
Reigstad (17)	2015	Norge	16/16 525	800/789 723	HR 1,56 (0,94–2,60)	15,6 (median)
Brinton (22)	2013	Israel	34/ ²	11/ ²	HR 0,90 (0,45–1,79)	8,1 (gjennomsnitt)
Stewart (28)	2013	Australia	16/7 548	22/14 098	HR 1,36 (0,71–2,62)	17 (gjennomsnitt)
Trabert (26)	2013	USA	8/952	77/8 873	RR 1,0 (0,48–2,08)	21,9 (gjennomsnitt)
Yli-Kuha (19)	2012	Finland	9/9 175	3/9 175	OR 2,57 (0,69–9,63)	7,75 (gjennomsnitt)
Källén (21)	2011	Sverige	26/24 058	1 753/1 394 061	OR 2,09 (1,39–3,12) ¹	8,3 (gjennomsnitt)
Van Leeuwen (25)	2011	Nederland	61/19 146	16/6 006	HR 1,14 (0,54–2,41)	14,7 (median)

¹Signifikant økt risiko

²Antall eksponerte og ueksponerte ikke oppgitt spesifikt for in vitro-fertilisering.

Tabell 4

Kohortstudier om kreftisiko hos barn unnfanget ved fertilitetsbehandling. HR = hasardratio, RR = relativ risiko, SIR = standardisert insidensrate, OR = oddsratio

Studie	Land	Kreftdiagnose	Antall krefttilfeller / antall eksponerte	Antall krefttilfeller / antall ikke-eksponerte	Risiko (95 % KI)	Oppfølgingstid, år
Wainstock, 2017 (33)	Israel	Alle diagnoser	7/2 603	415/237 863	HR 1,96 (1,14–3,36) ¹	10,5 (median)
Reigstad, 2016 (35)	Norge	Alle diagnoser	51/25 782	4 503/1 602 895	HR 1,21 (0,90–1,63)	6,9 (median)
		Leukemi	17/25 782	1 029/1 602 895	HR 1,67 (1,02–2,73) ¹	
		Kreft i sentralnervesystemet	12/25 782	1 007/1 602 895	HR 1,25 (0,71–2,21)	
Lerner-Geva, 2017 (36)	Israel	Alle diagnoser	21/9 042	361/211 763	RR 1,18 (0,80–1,75)	10,6 ikke eksponert 9,3 eksponert (median)
		Leukemi	2/9 042	92/211 763	RR 0,44 (0,14–1,40)	
		Kreft i sentralnervesystemet	2/9 042	70/211 763	RR 0,50 (0,20–1,24)	
Sundh, 2014 (34)	Nordiske land	Alle diagnoser	181/91 796	638/358 419	HR 1,08 (0,91–1,27)	9,5 (gjennomsnitt)
		Leukemi	61/91 796	638/358 419	HR 1,06 (0,80–1,41)	
		Kreft i sentralnervesystemet	42/91 796	114/358 419	HR 1,44 (1,01–2,05) ¹	
Williams, 2013 (32)	Storbritannia	Alle diagnoser	108/106	109,7	SIR 0,98 (0,81–1,19)	6,6 (gjennomsnitt)
		Leukemi	013	(forventet) 37,5	0,91	
		Kreft i sentralnervesystemet	34	(forventet) 25,8	0,85	
			22	(forventet)	0,54–1,29	

Studie	Land	Kreftdiagnose	Antall krefttilfeller / antall eksponerte	Antall krefttilfeller / antall ikke-eksponerte	Risiko (95 % KI)	Oppfølgingstid år
Källén, 2010 (37)	Sverige	Alle diagnoser	53/26 692	6 405/2 417	OR 1,45 (1,10–1,91) ¹	Ikke oppgitt
		Leukemi	18 (observert)	878 (forventet)	12,3 ²	
		Kreft i sentralnervesystemet	15 (observert)	8,1 (forventet)	2 ²	

¹Signifikant økt risiko

²Oppga ikke estimater for risiko, bare forventet og observert antall krefttilfelle

BRYSTKREFT

Av åtte kohortstudier viste fem ingen sammenheng mellom fertilitetsbehandling og risiko for brystkreft (tabell 1).

Studier utenfor Norden hadde i hovedsak tall fra sykehuskontroller (15, 16, 18). Ingen fant sammenheng mellom behandling og brystkreftisiko. Studiene utført i Norden (17–21), hadde tall fra sentrale folkeregistre. I to svenske studier fant man signifikant redusert risiko for brystkreft (18, 21), mens man i én norsk studie fant signifikant økt risiko (17).

Gjennomsnittlig oppfølgingstid i de svenske studiene var 8,3–9,6 år. I Norge var median oppfølgingstid nesten 16 år (17). Den første av de svenske studiene (21) hadde informasjon om eksponering fra alle in vitro-fertiliseringsklinikene, informasjon om alle barnefødsler fra medisinsk fødselsregister og informasjon om krefttilfellene fra Kreftregisteret. En nyere svensk studie (18) hadde mer detaljert informasjon om eksponering fra flere registre.

I en av de norske studiene, med informasjon om eksponering fra medisinsk fødselsregister, fant man signifikant høyere risiko for brystkreft blant kvinnene som ble gravide etter fertilitetsbehandling (17). I den siste norske studien, som brukte eksponeringsinformasjon fra Reseptregisteret, ble det ikke funnet økt risiko for brystkreft, verken hos kvinner med eller uten barn (20), med unntak av forhøyet risiko blant en undergruppe kvinner som fødte etter behandling med klomifensitrat.

LIVMORKREFT

I fire av fem kohortstudier (tabell 2) fant man ingen signifikant sammenheng mellom fertilitetsbehandling og livmorkreft (19, 20, 22, 24). En israelsk studie (23), derimot, viste en signifikant fem ganger forhøyet risiko. I undergruppeanalyser i den nyeste norske studien (20) ble det sett økt risiko for livmorkreft hos kvinner som var eksponert for mer enn seks sykluser med klomifensitrat, og hos kvinner som forble barnløse etter behandling.

EGGSTOKKREFT

Syv av ni kohortstudier (tabell 3) viste ingen signifikant økning av risiko for eggstokkreft blant fertilitetsbehandlede kvinner, mens to rapporterte signifikant økt risiko (21, 23). I en av studiene fant man økt risiko for kreft i eggstokkene etter in vitro-fertilisering, men risikoen var, overraskende, enda høyere før kvinnene fikk behandling enn etterpå (21). Dette mente forfatterne kunne forklares med at kvinnene hadde en økt risiko både for å være infertile og å utvikle eggstokkreft (21). De høyeste risikoestimatene ble funnet i en studie fra Israel, der man så en nær fire ganger høyere risiko for eggstokkreft hos kvinner som hadde fått fertilitetsbehandling og født barn på et medisinsk senter (23). Det ble ikke funnet signifikant sammenheng mellom fertilitetsbehandling og eggstokkreft i de to norske studiene, men undergruppeanalyser viste at kvinner som hadde primær infertilitet hadde signifikant forhøyet risiko (24). Det samme gjaldt kvinner behandlet med klomifensitrat alene og kvinner som ikke fikk barn (20).

Risiko for borderlinesvulster i eggstokkene blant kvinner som har fått fertilitetsbehandling, var økt i fire studier, inkludert den norske (19, 20, 25, 27).

ANDRE KREFTFORMER

En australsk studie viste ingen økt risiko for malignt melanom (29), og i to nederlandske studier ble det ikke påvist økt risiko for verken malignt melanom eller tykk- og endetarmskreft (30, 31). I fire studier der man så på den samlede krefttrisikoen, fant man ingen økt risiko for kreft forbundet med fertilitetsbehandling (19–21, 24).

BARNEKREFT

Tabell 4 viser resultater for alle barnekreftformer samlet og for leukemi og kreft i sentralnervesystemet, som er de vanligste kreftformene hos barn. I to studier fant man forhøyet risiko for alle diagnoser samlet (33, 37), mens alle studiene viste signifikant forhøyet risiko for én eller flere kreftformer.

I Norge og Sverige viste resultatene at det var flere leukemifall blant barn født etter assistert befruktning enn det som var forventet ut ifra forekomsten i befolkningen (35, 37). I Israel (36), Storbritannia (32) og de øvrige nordiske landene fant man ingen økt risiko for leukemi (34). Mindre konsistente funn rapporteres vedrørende risiko for kreft i sentralnervesystemet (34), hepatoblastom og rabdomyosarkom (32) samt retinoblastom og nyresvulster (36).

Diskusjon

I hovedtrekk kan man si at fertilitetsbehandling ikke gir en generelt økt kreftisiko verken for kvinner eller barn.

I denne oversiktsartikkelen inkluderte vi studier fra perioden 2006–17. Årsaken til denne begrensningen er at siden sist litteraturgjennomgang (38) er det publisert en rekke nye studier. Behandlingen har også endret seg over tid, og vi ønsket med denne begrensningen å inkludere studier med mer ensartet eksponering. Likevel viste det seg at studiene var relativt ulike med hensyn til metodiske forhold. Noen studier tok høyde for alder, infertilitetsdiagnose og antall barn kvinnene fikk etter behandling eller om de forble barnløse. Andre studier manglet slik informasjon. I tillegg er det svært viktig å kontrollere for overvekt i forbindelse med livmorkreft, noe de fleste studiene ikke gjorde.

En styrke ved de nordiske studiene er at de har benyttet seg av data fra populasjonsbaserte registre, og i tillegg var dataene analysert på individnivå. En svakhet i det norske datamaterialet er at det ikke eksisterer et nasjonalt, syklusbasert register over fertilitetsbehandling. Dette bør man etablere. I det norske Kreftregisteret er komplettheten vist å være nær 100 % (39). Kvalitet og kompletthet er imidlertid ikke like god i alle land (40). I den israelske studien (23) inkluderte forfatterne bare krefttilfellene som var diagnostisert ved samme senter som studiepopulasjonen var hentet fra, og dette er en klar svakhet.

I de nordiske kohortstudiene sammenlignes risikoen for behandlede kvinner med risikoen i den generelle populasjonen. Flere av studiene utenfor Norden har fått data fra infertilitetsklinikker, og har da kunnet sammenligne risikoen for kreft hos kvinner som har fått fertilitetsbehandling med risikoen hos *ubehandlede* infertile kvinner. For å se effekten av fertilitetsbehandling alene burde man ideelt sett gjøre sistnevnte. Dette er vanskelig i praksis, fordi det vil forekomme en seleksjon av kvinner til behandling, som gjør disse to gruppene ulike. I tillegg er infertile eller barnløse kvinner en heterogen gruppe, og ulike infertilitetsdiagnoser kan i seg selv være forbundet med økt kreftisiko. For eksempel er endometriose muligens assosiert med høyere risiko for eggstokk- og livmorkreft (41, 42).

En annen viktig utfordring er studiestørrelse og oppfølgingstid. Mange av de inkluderte studiene har få krefttilfeller i den eksponerte gruppen, og flere av studiene har kort oppfølgingstid. Særlig gjelder dette livmorkreft, som i hovedsak rammer eldre kvinner (60–70 års alder).

Konklusjon

Det er ingen klar økt risiko for kreft hos kvinner behandlet med fertilitetsbehandling eller barn unnfanget etter slik behandling.

Siden andelen av kvinner som behandles for infertilitet er økende, er det nødvendig å overvåke deres og barnas helse, kreftsykdom inkludert. Derfor er det fortsatt behov for gode kohortstudier med lengre oppfølgingsperioder.

HOVEDBUDSKAP

Fertilitetsbehandling gir trolig ingen økning i forekomst av kreft, verken for kvinnen eller for barn unnfanget på denne måten

Oppfølgingstiden av både kvinnene og barna er ennå kort, og de bør observeres videre

I fremtidig forskning bør man identifisere faktorer hos subfertile/infertile kvinner som kan disponere for kreft eller kreft hos deres barn

LITTERATUR:

1. Boivin J, Bunting L, Collins JA et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007; 22: 1506 - 12. [PubMed][CrossRef]
2. De Geyter C. More than 8 million babies born from IVF since the world's first in 1978. Pressemelding. Grimbergen: European Society of Human Reproduction and Embryology, 2018. <https://www.eshre.eu/ESHRE2018/Media/ESHRE-2018-Press-releases/De-Geyter.aspx>. (17.9.2018).
3. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril* 2009; 92: 1520 - 4. [PubMed][CrossRef]
4. Fishel S, Jackson P. Follicular stimulation for high tech pregnancies: are we playing it safe? *BMJ* 1989; 299: 309 - 11. [PubMed][CrossRef]
5. Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 29 - 43. [PubMed][CrossRef]
6. Amant F, Moerman P, Neven P et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491 - 505. [PubMed][CrossRef]
7. Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 2: 163. [PubMed][CrossRef]
8. Schüller S, Ponnath M, Engel J et al. Ovarian epithelial tumors and reproductive factors: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287: 1187 - 204. [PubMed][CrossRef]
9. Talaulikar VS, Arulkumaran S. Reproductive outcomes after assisted conception. *Obstet Gynecol Surv* 2012; 67: 566 - 83. [PubMed][CrossRef]
10. Tararbit K, Houyel L, Bonnet D et al. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. *Eur Heart J* 2011; 32: 500 - 8. [PubMed][CrossRef]
11. Kettner LO, Henriksen TB, Bay B et al. Assisted reproductive technology and somatic morbidity in childhood: a systematic review. *Fertil Steril* 2015; 103: 707 - 19. [PubMed][CrossRef]
12. White L, Giri N, Vowels MR et al. Neuroectodermal tumours in children born after assisted conception. *Lancet* 1990; 336: 1577. [PubMed][CrossRef]
13. Toren A, Sharon N, Mandel M et al. Two embryonal cancers after in vitro fertilization. *Cancer* 1995; 76: 2372 - 4. [PubMed][CrossRef]
14. Melamed I, Bujanover Y, Hammer J et al. Hepatoblastoma in an infant born to a mother after hormonal treatment for sterility. *N Engl J Med* 1982; 307: 820. [PubMed][CrossRef]

15. van den Belt-Dusebout AW, Spaan M, Lambalk CB et al. Ovarian stimulation for in vitro fertilization and long-term risk of breast cancer. *JAMA* 2016; 316: 300 - 12. [PubMed][CrossRef]
16. Stewart LM, Holman CD, Hart R et al. In vitro fertilization and breast cancer: is there cause for concern? *Fertil Steril* 2012; 98: 334 - 40. [PubMed][CrossRef]
17. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TÅ et al. Risk of breast cancer following fertility treatment—a registry based cohort study of parous women in Norway. *Int J Cancer* 2015; 136: 1140 - 8. [PubMed][CrossRef]
18. Lundberg FE, Iliadou AN, Rodriguez-Wallberg K et al. Ovarian stimulation and risk of breast cancer in Swedish women. *Fertil Steril* 2017; 108: 137 - 44. [PubMed][CrossRef]
19. Yli-Kuha AN, Gissler M, Klemetti R et al. Cancer morbidity in a cohort of 9175 Finnish women treated for infertility. *Hum Reprod* 2012; 27: 1149 - 55. [PubMed][CrossRef]
20. Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TÅ et al. Cancer risk in women treated with fertility drugs according to parity status – a registry-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26: 953 - 62. [PubMed][CrossRef]
21. Källén B, Finnström O, Lindam A et al. Malignancies among women who gave birth after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2011; 26: 253 - 8. [PubMed][CrossRef]
22. Brinton LA, Trabert B, Shalev V et al. In vitro fertilization and risk of breast and gynecologic cancers: a retrospective cohort study within the Israeli Maccabi Healthcare Services. *Fertil Steril* 2013; 99: 1189 - 96. [PubMed][CrossRef]
23. Kessous R, Davidson E, Meirovitz M et al. The risk of female malignancies after fertility treatments: a cohort study with 25-year follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142: 287 - 93. [PubMed][CrossRef]
24. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TÅ et al. Cancer risk among parous women following assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2015; 30: 1952 - 63. [PubMed][CrossRef]
25. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod* 2011; 26: 3456 - 65. [PubMed][CrossRef]
26. Trabert B, Lamb EJ, Scoccia B et al. Ovulation-inducing drugs and ovarian cancer risk: results from an extended follow-up of a large United States infertility cohort. *Fertil Steril* 2013; 100: 1660 - 6. [PubMed][CrossRef]
27. Stewart LM, Holman CD, Finn JC et al. In vitro fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumours. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 372 - 6. [PubMed][CrossRef]
28. Stewart LM, Holman CD, Aboagye-Sarfo P et al. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 260 - 4. [PubMed][CrossRef]
29. Stewart LM, Holman CD, Finn JC et al. Association between in-vitro fertilization, birth and melanoma. *Melanoma Res* 2013; 23: 489 - 95. [PubMed][CrossRef]
30. Spaan M, van den Belt-Dusebout AW, Schaapveld M et al. Melanoma risk after ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2015; 30: 1216 - 28. [PubMed][CrossRef]
31. Spaan M, van den Belt-Dusebout AW, Burger CW et al. Risk of colorectal cancer after ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 729 - 37.e5, e5. [PubMed][CrossRef]
32. Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA et al. Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med* 2013; 369: 1819 - 27. [PubMed][CrossRef]
33. Wainstock T, Walfisch A, Shoham-Vardi I et al. Fertility treatments and pediatric neoplasms of the offspring: results of a population-based cohort with a median follow-up of 10 years. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 314.e1 - 14. [PubMed][CrossRef]
34. Sundh KJ, Henningsen AK, Källén K et al. Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic ART and Safety (CoNARTaS). *Hum Reprod* 2014; 29: 2050 - 7. [PubMed][CrossRef]
35. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TÅ et al. Risk of cancer in children conceived by assisted reproductive technology. *Pediatrics* 2016; 137: e20152061. [PubMed][CrossRef]

36. Lerner-Geva L, Boyko V, Ehrlich S et al. Possible risk for cancer among children born following assisted reproductive technology in Israel. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: e26292. [PubMed][CrossRef]
37. Källén B, Finnström O, Lindam A et al. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics* 2010; 126: 270 - 6. [PubMed][CrossRef]
38. Storeng R, Vangen S, Omland AK et al. Infertilitetsbehandling og kreftrisiko. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 2494 - 9. [PubMed][CrossRef]
39. Larsen IK, Småstuen M, Johannesen TB et al. Data quality at the Cancer Registry of Norway: an overview of comparability, completeness, validity and timeliness. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1218 - 31. [PubMed][CrossRef]
40. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359 - 86. [PubMed][CrossRef]
41. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B et al. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. *Epidemiology* 2005; 16: 500 - 7. [PubMed][CrossRef]
42. Zucchetto A, Serraino D, Polesel J et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18: 316 - 21. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 5. desember 2018. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.17.1098

Mottatt 15.12.2017, første revisjon innsendt 1.5.2018, godkjent 17.9.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no