

Infertilitetsbehandling og kreftrisiko

BAKGRUNN En mulig sammenheng mellom hormonstimulering ved infertilitetsbehandling og risiko for mamma-, ovarial-, cervix- og uterinkreft har vært undersøkt i flere epidemiologiske studier. Formålet med denne artikkelen er å gjennomgå den relevante litteraturen og oppsummere funnene derfra.

KUNNSKAPSGRUNNLAG Denne oversiktsartikkelen er basert på litteratursøk i databasene MEDLINE, Cochrane og EMBASE.

RESULTATER Ingen studier viste sikker generell sammenheng mellom hormonell ovarial stimulering som forbehandling ved assistert befruktning, og økt risiko for kreftutvikling i mamma, ovarier, uterus eller cervix. I de fleste studier fant man ingen økt risiko. Noen studier viste imidlertid økning i risiko for kreftutvikling hos subgrupper, som for eksempel hos kvinner som har fått gjentatte behandlinger med klomifensitrat.

FORTOLKNING Konklusjonene er, bedømt ut fra de gjennomgåtte studiene, ikke entydige. Det er derfor nødvendig med monitorering av den langsiktige påvirkningen av infertilitetsbehandling på kvinnens helse. Flere gode og større befolkningsstudier med lengre oppfølgingsperioder og bedre justering for medvirkende faktorer er nødvendig.

Befolkningsstudier viser en forekomst av infertilitet på omtrent 9%, og drøyt halvparten av disse parene vil oppsøke helsevesenet for utredning og behandling (1). Assistert befruktning med intrauterin inseminasjon (IU) eller in vitro-fertilisering (IVF) benyttes ofte i behandling av infertile par. I den vestlige verden er 2,3% av alle levende fødte barn unnfanget ved hjelp av assistert befruktning (2). I forbindelse med in vitro-fertilisering benyttes vanligvis en kombinasjon av hormoner slik som gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH)-agonist eller -antagonist, gonadotropiner og progesteron samt klomifensitrat (CC). Sistnevnte er ofte benyttet som hormonstimulering i startfasen av utredning og behandling og ved intrauterin inseminasjon. Det finnes evidens for at behandling med kvinnelige kjønnshormoner i menopausen er assosiert med økt risiko for flere kreftformer, som for eksempel i bryst og i endometriet (3). Økt cellevekst kan være årsak her. Økt antall eggløsninger, follikkelaspirasjoner, inflammasjon og reparasjonsmekanismer kan spille en rolle ved ovarialkreft (4).

En eventuell sammenheng mellom infertilitet, infertilitetsbehandling med ovarialstimulerende medikamenter og forekomst av kreft, især i bryst, ovarier, uterus eller cervix, har vært gjenstand for mange epidemiologiske studier. Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å oppsummere det som er rapportert i litteraturen om mulige sammenhenger mellom infertilitetsbehandling og kreftrisiko.

Kunnskapsgrunnlag

Artikkelen er basert på litteratursøk i MEDLINE, Cochrane og EMBASE avsluttet 1.9. 2011. Følgende emneord ble benyttet: «fer-

tilization in vitro», «intracytoplasmic sperm injection», «assisted reproductive techniques», «ovulation induction», «superovulation», «chorionic gonadotropin», «follicle stimulating hormone», «luteinizing hormone», «progesterone», «chlomiphene», «neoplasms», «ovary», «uterus», «endometrium», «cervix uteri», «myometrium», «breast», «mammary glands», «trophoblastic neoplasms», «choriocarcinoma», «placental site trophoblastic tumor», «hydatiform mole». Søket ble begrenset til «systematic reviews», «observational studies». Totalt 1 128 artikler ble funnet. Humane studier publisert på engelsk ble inkludert.

Sammendragene til de identifiserte artiklene ble lest gjennom av AKO og NBO og artikler som omhandlet kreft og forstadier til kreft relatert til follikkelstimulerende og/eller ovulasjonsstimulerende infertilitetsbehandling ble inkludert. Kasuistikker ble ekskludert. Artiklene er gjennomlest av RS, AKO, NBO. Vi inkluderte også enkelte artikler publisert etter at søket ble utført til perioden frem til innsending av manuskriptet.

Risiko for brystkreft

Ifølge tall fra Kreftregisteret for perioden 2005–09 var kumulativ risiko for brystkreftutvikling hos norske kvinner 8% (5). I tabell 1 vises data og konklusjoner fra publikasjoner som omhandler risiko for brystkreft etter infertilitetsbehandling. Flere rapporter konkluderer med at det ikke er økt risiko for brystkreft etter infertilitetsbehandling (6–13). I noen studier konkluderes det med en redusert risiko for brystkreft etter behandling for infertilitet (14, 15). Det er imidlertid flere studier som rapporterer en

Ritsa Storeng

ritsa.storeng@rikshospitalet.no

Siri Vangen

Nasjonal kompetansetjeneste for kvinnehelse
Avdeling for kvinne- og barnehelse
Kvinne- og barneklivnikken

Anne Katerine Omland

Nan Birgitte Oldereid

Reproduksjonsmedisinsk seksjon
Gynekologisk avdeling

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet



Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

HOVEDBUDSKAP

Det er ingen klar sammenheng mellom bruk av ovulasjonsstimulerende medikamenter ved assistert befruktning og økt risiko for kreft i mamma, ovarie, cervix eller uterus

Infertilitet i seg selv kan ha sammenheng med økt risiko for enkelte kreftformer

Det er nødvendig med flere gode epidemiologiske studier

Tabell 1 Studier der man har undersøkt risiko for brystkreft etter infertilitetsbehandling

Førsteforfatter (ref.)	År	Antall deltakere	Hormonbehandling	Brystkrefttilfeller	Risiko (95 % KI)
Kohortstudier					
Lerner-Geva [11]	2012	2 431	CC, CC + hMG, hMG	153	SIR = 1,2 (0,98–1,4)
Yli-Kuha [13]	2012	9 175	Ikke spesifisert	50	OR = 0,85 (0,57–1,30)
Källeén [14]	2011	24 058	Ikke spesifisert	112	OR = 0,76 (0,62–0,94) ¹
Calderon-Margalit [6]	2009	15 030	CC, hMG, ukjent	32	HR = 1,42 (0,99–2,05)
Orgeas [20]	2009	1 135	CC, Gon	54	SIR = 1,90 (1,08–3,35) ¹
Silva [21]	2009	7 355	CC, Gon	102	SIR = 1,26 (1,03–1,53) ¹
Jensen [17]	2007	54 362	CC, hMG, GnRH-analog, Gon, Prog	331	RR = 3,36 (1,3–8,6) ¹
Lerner-Geva [19]	2006	5 788	CC hMG, CC + hMG	131	SIR = 1,4 (1,0–1,8) SIR = 1,1 (0,9–1,4)
Terry [15]	2006	116 671	CC, hMG	1 357	OR = 0,60 (0,42–0,85) ¹
Brinton [16]	2004	12 193	CC CC ≥ 20 års oppfølging Gon	108 31	RR = 1,02 (0,8–1,3) RR = 1,60 (1,0–2,5) ¹ RR = 1,07 (0,7–1,6)
Gauthier [9]	2004	92 555	CC, hMG, hCG	133	RR = 0,95 (0,82–1,11)
Lerner-Geva [10]	2003	1 082	Ikke spesifisert	5	SIR = 0,82 (0,22–2,10)
Dor [7]	2002	5 026	CC, hMG, FSH, LH, GnRH-analog	11	SIR = 0,69 (0,46–1,66)
Doyle [8]	2002	4 188	CC, hMG, hCG, GnRH-analog	43	RR = 0,95 (0,47–1,92)
Venn [22]	1999	29 700	CC, hMG, GnRH-analog, GH	87	RR = 0,96 (0,74–1,13)
Rossing [12]	1996	3 837	CC hCG	15 4	RR = 0,5 (0,2–1,2) RR = 0,5 (0,2–1,8)
Pasient-kontroll-studie					
Katz [18]	2008	7 162	CC, hMG, Prog	41	RR = 1,24 (1,03–1,48) ¹

SIR = standard insidensrate, OR = oddsratio, HR = hasardratio, RR = relativ risiko

CC = klomifensitrat, hMG = humant menopausalt gonadotropin, GnRH = gonadotropinfrigjørende hormon, Gon = gonadotropin, Prog = progesteron, GH = veksthormon

¹ Signifikant endret risiko

økt risiko for brystkreft etter behandling for infertilitet (16–22), spesielt etter gjentatte behandlinger med klomifensitrat (16, 19, 20), progesteron (17), og når nullipara kvinner ble behandlet med gonadotropin (17), første året etter IVF-behandling (22) og når kvinnen var 30 år gammel eller eldre ved første IVF-behandling (18).

En metaanalyse publisert i 2010 (23) konkluderte med at det ikke var noen sammenheng mellom hormonstimulering med klomifensitrat, gonadotropiner, gonadotropinfrigi-

gjørende hormon og brystkreft. Forfatterne påpekte imidlertid at de inkluderte studiene i metaanalysen var heterogene, og at oppfølging etter hormonstimulering var kortvarig.

Risiko for ovarialkreft

Livstidsrisiko for ovarialkreft er hos kvinner 1,2 % (5). I en rekke studier har man sett på sammenhengen mellom ovarialkreft og infertilitetsbehandling (tab 2). De fleste studier rapporterer ingen økt risiko for ovarialkreft hos kvinner som har fått infertili-

tetsbehandling (6–8, 11, 13, 21, 22, 24–30). Imidlertid rapporterer noen studier om økt risiko for ovarialkreft (10, 14, 31), økt risiko for borderline tumorer (30, 31) og økt risiko for langvarig bruk av klomifensitrat (32) eller bruk av humant menopausalt gonadotropin (hMG) (33).

Risiko for uterin- og cervixkreft

Tall fra Kreftregisteret viser en kumulativ risiko for kreft i uterus og cervix på henholdsvis 2,1 % og 0,9 % (5). I tabellene 3 og

Tabell 2 Studier der man har undersøkt risiko for ovarialkreft etter infertilitetsbehandling

Førsteforfatter (ref)	År	Antall deltakere	Hormonbehandling	Sykdomstilfeller	Risiko (95 % KI)
Kohortstudier					
Lerner-Geva (11)	2012	2 431	CC, hMG, CC + hMG	Ovarialkreft 18	SIR = 1,0 (0,6–1,6)
Yli-Kuha (13)	2012	9 175	Ikke spesifisert	Ovarialkreft 9 Borderlinetumor 4	OR = 1,68 (0,31–9,27) OR = 2,57 (0,69–9,63)
Van Leeuwen (30)	2011	25 152	CC, hMG, FSH, hCG, GnRH, Prog	Ovarialkreft 30 Borderlinetumor 31	SIR = 1,35 (0,91–1,92) SIR = 1,93 (1,31–2,73) ¹
Källén (14)	2011	24 058	Ikke spesifisert	Ovarialkreft 26	OR = 2,09 (1,39–3,12) ¹
Calderon-Margalit (6)	2009	15 030	CC, hMG, ukjent	Ovarialkreft 1	HR = 0,61 (0,08–4,42)
Jensen (26)	2009	54 362	hMG, FSH CC hCG GnRH-analog	Ovarialkreft 26 Ovarialkreft 58 Ovarialkreft 49 Ovarialkreft 15	RR = 0,83 (0,5–1,37) RR = 1,14 (0,79–1,64) RR = 0,89 (0,62–1,29) RR = 0,80 (0,42–1,51)
Sanner (31)	2009	2 768	Gon CC, Gon	Ovarialkreft 9 Borderlinetumor 7	SIR = 5,89 (1,91–13,75) ¹ SIR = 3,61 (1,45–7,44) ¹
Silva (21)	2009	7 355	CC, Gon	Ovarialkreft 12	SIR = 1,10 (0,57–1,93)
Brinton (24)	2004	12 193	CC, Gon	Ovarialkreft 15 Borderlinetumor 5	RR = 0,82 (0,4–1,5) RR = 1,09 (0,4–2,8)
Lerner-Geva (10)	2003	1 082	Ikke spesifisert	Ovarialkreft 3	SIR = 5,0 (1,02–14,6) ¹
Dor (7)	2002	5 026	CC, hMG, FSH, LH	Ovarialkreft 1	SIR = 0,57 (0,01–3,20)
Doyle (8)	2002	4 188	CC, hMG, hCG, GnRH-analog	Ovarialkreft 4	RR = 0,59 (0,12–3,00)
Venn (22)	1999	29 700	CC, hMG, GnRH-analog, GH	Ovarialkreft 7	SIR = 0,88 (0,42–1,84)
Rossing (32)	1994	3 837	CC 1–11 sykler CC ≥ 12 sykler hCG	Ovarialkreft/borderlinetumor 3 Ovarialkreft/borderlinetumor 5 Ovarialkreft/borderlinetumor 3	RR = 0,8 (0,1–5,7) RR = 11,1 (1,5–82,3) ¹ RR = 1 (0,2–4,3)
Pasient-kontroll-studier					
Cusido (25)	2007	299	CC, Gon	Ovarialkreft 42	Ikke signifikant
Rossing (28)	2004	2 015	CC, hMG, FSH	Ovarialkreft 378	OR = 1,0 (0,4–3,0)
Mosgaard (27)	1998	1 952	CC, hCG, hMG	Ovarialkreft 231	OR = 1,5 (0,51–4,39) nullipara OR = 1,46 (0,56–3,81) multipara
Shushan (33)	1996	608	CC, hMG	Ovarialkreft 200	OR = 9,38 (1,66–52,08) ¹
Franceschi (29)	1994	1 534	CC, Gon	Ovarialkreft 195	OR = 0,7 (0,2–3,3)

SIR = standard insidensrate, OR = oddsratio, HR = hasardratio, RR = relativ risiko

CC = klomifensitrat, hMG = humant menopausalt gonadotropin, GnRH = gonadotropinfrigjørende hormon, Gon = gonadotropin, Prog = progesteron, GH = veksthormon, FSH = follikkelstimulerende hormon, hCG = humant choriogonadotropin, LH = luteiniserende hormon

¹ Signifikant endret risiko

4 vises data og konklusjoner fra publikasjoner som omhandler risiko for uterin- og cervixkreft etter infertilitetsbehandling. I seks studier (6, 11, 21, 22, 34, 35) ble det rapportert signifikant økt risiko for uterinkreft. Økt risiko var knyttet til bruk av klomifensitrat (6, 21, 34), forbigående økt risiko første året etter behandlingen (22) og lang (30 års) oppfølgingsperiode (11). Ingen økt risiko for uterinkreft som følge av infertilitetsbehand-

ling var konklusjonen i flere andre artikler (7, 8, 13, 14, 35). Källén og medarbeidere og Yli-Kuha og medarbeidere fant ved gjennomgang av henholdsvis 24 058 og 9 175 kvinner som hadde gjennomgått IVF-behandling, en lavere forekomst av cervixkreft enn hos andre kvinner (13, 14). Andre rapporter (6–8, 10, 36) konkluderte med at det ikke var økt risiko for cervixkreft som følge av infertilitetsbehandling.

Diskusjon

Denne litteraturgjennomgangen har ikke vist noen klar sammenheng mellom hormonell infertilitetsbehandling som benyttes ved assistert befruktning og økt risiko for kreft i mamma, ovarier, uterus eller cervix. Fordi mange kvinner som har gjennomgått hormonell infertilitetsbehandling fortsatt er relativt unge, vil det gå flere år til de har nådd alderen med høyest kreftinsidens. Et generelt

Tabell 3 Kohortstudier der man har undersøkt risiko for uterinkreft etter infertilitetsbehandling

Førsteforfatter (ref)	År	Antall deltakere	Hormonbehandling	Uterinkrefttilfeller	Risiko (95 % KI)
Lerner-Geva (11)	2012	2 431	CC + hMG, CC, hMG	30	SIR = 1,7 (1,1–2,4) ¹
Yli-Kuha (13)	2012	9 175	Ikke spesifisert	4	OR = 2,0 (0,37–10,9)
Källén (14)	2011	24 058	Ikke spesifisert	6	Ikke oppgitt
Calderon-Margalit (6)	2009	15 030	CC, hMG, ukjent	5	HR = 3,32 (1,31–8,42) ¹
Silva (21)	2009	7 355	CC + Gon CC Gon	18	SIR = 2,51 (1,01–5,16) ¹ SIR = 2,23 (1,07–4,11) ¹ SIR = 1,93 (0,05–10,75)
Jensen (35)	2009	54 362	CC, hCG Gon GnRH-analog	84	RR = 1,36 (0,83–2,23) RR = 2,21 (1,08–4,50) ¹ RR = 1,09 (0,47–2,52)
Althuis (34)	2005	8 431	CC	19	SIR = 2,14 (1,3–3,3) ¹
Dor (7)	2002	5 026	CC, hMG, FSH, LH, GnRH-analog	2	SIR = 2,25 (0,25–8,11)
Doyle (8)	2002	4 188	CC, hMG, hCG, GnRH-analog	3	RR = 0,72 (0,06–8,62)
Venn (22)	1999	29 700	CC, hMG, GnRH-analog, GH	5	SIR = 1,09 (0,45–2,61) SIR = 4,96 (1,24–19,8) [1 år etter behandling] ¹

SIR = standard insidensrate, OR = oddsratio, HR = hasardratio, RR = relativ risiko

CC = klomifensitrat, hMG = humant menopausalt gonadotropin, GnRH = gonadotropinfrigjørende hormon, Gon = Gonadotropin, Prog = Progesteron, GH = veksthormon, FSH = follikkelstimulerende hormon, LH = luteiniserende hormon

¹ Signifikant endret risiko

Tabell 4 Kohortstudier der man har undersøkt risiko for cervixkreft etter infertilitetsbehandling

Førsteforfatter (ref)	År	Antall deltakere	Hormonbehandling	Cervixkrefttilfeller	Risiko (95 % KI)
Yli-Kuha (13)	2012	9 175	Ikke spesifisert	34	OR = 0,51 (0,30–0,85) ¹
Källén (14)	2011	24 058	Ikke spesifisert	164	OR = 0,61 (0,52–0,71) ¹
Calderon-Margalit (6)	2009	15 030	CC, hMG, ukjent	2	HR = 1,68 (0,40–7,04)
Althuis (36)	2005	8 422	CC Gon	7 2	RR = 1,61 (0,5–4,7) RR = 1,39 (0,3–6,4)
Lerner-Geva (10)	2003	1 082	Ikke spesifisert	3	SIR = 4,61 (0,93–13,49)
Dor (7)	2002	5 026	CC, hMG, FSH, LH, GnRH-analog	1	SIR = 0,58 (0,01–3,22)
Doyle (8)	2002	4 188	CC, hMG, hCG, GnRH-analog	3	Ikke beregnelig

SIR = standard insidensrate, OR = oddsratio, HR = hasardratio, RR = relativ risiko

CC = klomifensitrat, hMG = humant menopausalt gonadotropin, GnRH = gonadotropinfrigjørende hormon, Gon = gonadotropin, LH = luteiniserende hormon, FSH = follikkelstimulerende hormon

¹ Signifikant endret risiko

trekk ved de inkluderte studiene var lavt antall krefttilfeller. Flere studier viste en tendens til økt risiko ved infertilitetsbehandling. Til tross for store kohorter var antallet kvinner som utviklet kreft, for lavt til å oppnå signifikante resultater. Dette viser behovet for større studier og metaanalyser som kan gi mer presise resultater. Det er også viktig å poengtere at epidemiologiske undersøkelser ikke kan si noe sikkert om

årsaken til kreftutvikling. Andre faktorer som er assosiert med både infertilitet og kreft, slik som overvekt (37, 38), kan også spille en rolle. Infertilitet generelt, samt årsaker til infertilitet slik som endometriose (39, 40), ovulasjonsforstyrrelser, polycystisk ovarie-syndrom (37, 41) og tubarfaktor (42, 43) kan påvirke risikoen for utvikling av kreft i mamma, ovarier eller uterus.

Hormonbehandlingen eksponerer kvin-

nene for suprafysiologiske konsentrasjoner av eksogene hormoner med følgende økning i østrogen- og progesteronkonsentrasjoner som muligens kan bidra til økt risiko for brystkreft. De fleste studier vi gjennomgikk i tabell 1 viste at det ikke forelå økt risiko for brystkreft assosiert med infertilitetsbehandling. Men en av studiene, en pasient-kontroll-studie (18), konkluderte med at kvinner som gjennomgikk IVF-behandlingen etter

fylte 30 år, fikk påvist brystkreft tidligere (gjennomsnittsalder 43,9 år) enn kvinner i den generelle befolkningen som i denne rapporten var i gjennomsnitt 60 år ved diagnosetidspunkt. En studie antydte at IVF-behandlingen beskytter kvinnene mot brystkreft (14). Noen av de gjennomgåtte studiene viser imidlertid en økt risiko for utvikling av mammacancer spesielt etter behandling med klomifensitrat og 20 års oppfølging (16), gonadotropin (21) og progesteron (17). Men igjen er resultatene ikke overbevisende og evidensen ikke klar.

Behandling med klomifensitrat og gonadotropiner i forbindelse med assistert befruktning stimulerer follikkelmodningen og induserer ovulasjon. Ovulasjonen i seg selv kan inngå i mekanismer som knyttes til ovarialkreft-etiologi (44, 45). Hypotesen om uopphørlig ovulasjon (incessant ovulation) (45) postulerer at hyppige ovulasjoner som fører til skade og reparasjon av ovariets overflateepitel, øker sannsynligheten for DNA-mutasjoner og kan predisponere for malign transformasjon (4). Dette kan forklare hvorfor flergangsfødende kvinner har 30–70% lavere risiko for ovarialkreft enn kvinner som ikke har født barn (46–48).

Källén og medarbeidere (14) rapporterte i sin studie om kreftrisiko hos kvinner som fødte barn etter IVF-behandling. Kontrollgruppe var kvinner som fødte barn uten IVF-behandling. De fant en økt kreftrisiko, spesielt for ovarialkreft, hos IVF-kvinnene både før og etter graviditet/fødsel. Kreftrisikoen var imidlertid redusert etter fødsel. Dette kan muligens forklares med at ovarialpatologiske forhold kan være årsaken til både infertilitet og økt risiko for ovarialkreft. Dette er også konklusjonen i studiene til Jensen og medarbeidere etter undersøkelse av en kohort bestående av 54 362 kvinner (26, 49). En studie fra Nederland publisert i 2011 (30) og en studie fra Sverige publisert i 2009 (31) evaluerte risikoen for borderline-ovariatumor og invasiv ovarialkreft, og rapporterte en mulig økning i risiko for borderlinetumor i ovarier og muligens økt risiko for invasiv ovarialkreft etter behandling med gonadotropin (31). Det er viktig å understreke at bordeline ovarialtumor i utgangspunktet er en benign sykdom med et lavt malignitetspotensial. Vi har likevel valgt å ta dette funnet med i tabellen fordi det har betydning for kvinnen det gjelder. Konvensjonell behandling for denne tilstanden er bilateral ooforektomi og hormonsubstitusjon.

Til tross for store kohorter av kvinner som mottar in vitro-fertilisering, er antallet kvinner som utvikler kreft liten, og studiene er basert på små tall. Det er derfor nødvendig med en fortsatt monitorering av den langsiktige påvirkningen av hormonstimulering ved infertilitetsbehandling med henblikk på risiko for utvikling av invasiv ovarialkreft og borderlinetumorer.

Etter 30 års oppfølging fant Lerner-Geva og medarbeidere en signifikant økning i insi-

densen av endometriekreft hos kvinner som ble behandlet med klomifensitrat og hMG (11). I en studie ble det beskrevet en forbigående økt risiko for uterinkreft det første året etter gjennomgått ovulasjonsinduksjon, spesielt hos kvinner med uforklarlig infertilitet (22). Flere studier konkluderte med at infertilitetsbehandling med klomifensitrat, hMG, gonadotropin og gonadotropinfrigjørende hormon-analoger kan føre til økt risiko for uterinkreft (6, 11, 21, 34, 35), mens andre ikke fant noen økt risiko (7, 8, 13, 14). Det var ikke forventet økt risiko for cervixkreft etter infertilitetsbehandling med eksogene hormoner. Det var også konklusjonen i alle studiene som ble gjennomgått (tab 4). Imidlertid ble det rapportert en redusert risiko for cervixkreft i to studier (13, 14). En mulig forklaring kan være at kvinner som gjennomgår fertilitetsbehandling oftere undersøkes gynekologisk og derved behandles tidligere for celleatypier i cervix (13).

Konklusjon

Behandling med follikkelstimulerende medikamenter ser ikke ut til å øke risikoen for kreftutvikling generelt, men infertilitet i seg selv kan være en risikofaktor for kreftutvikling. Dette gjør tolking av epidemiologiske studier av kreftrisiko etter infertilitetsbehandling krevende. Det synes som enkelte subgrupper av infertile kvinner kan være mer utsatt for en økt kreftrisiko ved behandling. Kreftrisiko avhenger også av om kvinnen har oppnådd graviditet og født barn som resultat av behandlingen. Det kan være grunn til å vise forsiktighet med langvarig bruk av klomifensitrat, spesielt dersom det ikke foreligger anovulasjon.

Klarlegging av prediktive faktorer er viktig for å identifisere hvilke kvinner som eventuelt bør tilbys ekstra oppfølging etter gjennomført infertilitetsbehandling. Vår gjennomgang viser at det fortsatt er nødvendig med monitorering av den langsiktige påvirkningen av hormonbehandling på kvinnens helse.

Vi takker Malene Wøhlk Gundersen, Avdeling for bibliotek og publikasjoner, HelseDirektoratet, og Anne Karin Lindahl, Nasjonalt kunnskapssenteret for helsetjenesten for hjelp med litteratursøk. Pernille Frese ved Nasjonal kompetansetjeneste for kvinnehelse takkes for verdifullt bidrag.

Ritsa Storeng (f. 1948)

er dr.philos. og seniorforsker innen feltet reproduksjonsmedisin. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Siri Vangen (f. 1954)

er overlege, dr.med., spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer. Hun arbeider som seksjonsleder ved Nasjonal kompetansetjeneste for kvinnehelse.

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

Anne Katerine Omland (f. 1951)

er overlege, ph.d., spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer, med spesialkompetanse i assistert befruktning.

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

Nan B. Oldereid (f. 1959)

er overlege, dr.med., spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer, med spesialkompetanse i assistert befruktning. Hun har vært tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for kvinnehelse. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- 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.
- Wright VC, Chang J, Jeng G et al. Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2005. *MMWR Surveill Summ* 2008; 57: 1–23.
- U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. FactSheet; Menopausal hormone therapy and cancer. www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/menopausal-hormones (10.10.2012).
- Farley J, Ozbun LL, Birrer MJ. Genomic analysis of epithelial ovarian cancer. *Cell Res* 2008; 18: 538–48.
- Haldorsen T, red. *Cancer in Norway 2009. Special issue: Cancer screening in Norway*. Oslo: Kreftregisteret, 2011.
- Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 365–75.
- Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 324–7.
- Doyle P, Maconochie N, Beral V et al. Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK. *Hum Reprod* 2002; 17: 2209–13.
- Gauthier E, Paoletti X, Clavel-Chapelon F; E3N group. Breast cancer risk associated with being treated for infertility: results from the French E3N cohort study. *Hum Reprod* 2004; 19: 2216–21.
- Lerner-Geva L, Geva E, Lessing JB et al. The possible association between in vitro fertilization treatments and cancer development. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 23–7.
- Liat LG, Jaron R, Liraz O et al. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 809–14.
- Rossing MA, Daling JR, Weiss NS et al. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 3–7.
- 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.
- Källén B, Finnström O, Lindam A et al. Malignancies among women who gave birth after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2011; 26: 253–8.
- Terry KL, Willett WC, Rich-Edwards JW et al. A prospective study of infertility due to ovulatory disorders, ovulation induction, and incidence of breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2484–9.
- Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS et al. Breast cancer risk associated with ovulation-stimulating drugs. *Hum Reprod* 2004; 19: 2005–13.
- Jensen A, Sharif H, Svare EI et al. Risk of breast cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1400–7.
- Katz D, Paltiel O, Peretz T et al. Beginning IVF treatments after age 30 increases the risk of breast cancer: results of a case-control study. *Breast J* 2008; 14: 517–22.

19. Lerner-Geva L, Keinan-Boker L, Blumstein T et al. Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer—a historical prospective cohort of Israeli women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: 201–12.
20. Orgéas CC, Sanner K, Hall P et al. Breast cancer incidence after hormonal infertility treatment in Sweden: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 72.e1–7.
21. dos Santos Silva I, Wark PA, McCormack VA et al. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. *Br J Cancer* 2009; 100: 1824–31.
22. Venn A, Watson L, Bruinsma F et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999; 354: 1586–90.
23. Zreik TG, Mazloom A, Chen Y et al. Fertility drugs and the risk of breast cancer: a meta-analysis and review. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 13–26.
24. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS et al. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril* 2004; 82: 405–14.
25. Cusidó M, Fábregas R, Pere BS et al. Ovulation induction treatment and risk of borderline ovarian tumors. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 373–6.
26. Jensen A, Sharif H, Frederiksen K et al. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish Population Based Cohort Study. *BMJ* 2009; 338: b249.
27. Mosgaard BJ, Lidegaard O, Kjaer SK et al. Ovarian stimulation and borderline ovarian tumors: a case-control study. *Fertil Steril* 1998; 70: 1049–55.
28. Rossing MA, Tang MT, Flagg EW et al. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1070–8.
29. Franceschi S, La Vecchia C, Negri E et al. Fertility drugs and risk of epithelial ovarian cancer in Italy. *Hum Reprod* 1994; 9: 1673–5.
30. 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.
31. Sanner K, Conner P, Bergfeldt K et al. Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long-term follow-up of a historical cohort in Sweden. *Fertil Steril* 2009; 91: 1152–8.
32. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS et al. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331: 771–6.
33. Shushan A, Paltiel O, Iscovich J et al. Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. *Fertil Steril* 1996; 65: 13–8.
34. Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 607–15.
35. Jensen A, Sharif H, Kjaer SK. Use of fertility drugs and risk of uterine cancer: results from a large Danish population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 1408–14.
36. 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.
37. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update* 2012; e-publisert 19.5.2012.
38. Tretli S, Magnus K. Height and weight in relation to uterine corpus cancer morbidity and mortality. A follow-up study of 570,000 women in Norway. *Int J Cancer* 1990; 46: 165–72.
39. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13: 385–94.
40. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789–99.
41. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 522–5.
42. Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5284–93.
43. Manchanda R, Drapkin R, Jacobs I et al. The role of peritoneal cytology at risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in women at increased risk of familial ovarian/tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 124: 185–91.
44. Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B et al. Ovulation induction and cancer risk. *Fertil Steril* 2005; 83: 261–74.
45. Fathalla MF. Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 2: 163.
46. Adami HO, Hsieh CC, Lambe M et al. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1994; 344: 1250–4.
47. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995; 76: 284–90.
48. Mosgaard BJ, Lidegaard O, Kjaer SK et al. Infertility, fertility drugs, and invasive ovarian cancer: a case-control study. *Fertil Steril* 1997; 67: 1005–12.
49. Jensen A, Sharif H, Olsen JH et al. Risk of breast cancer and gynecologic cancers in a large population of nearly 50,000 infertile Danish women. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 49–57.

Mottatt 26.3. 2012, første revisjon innsendt 5.7. 2012, godkjent 2.10.2012. Medisinsk redaktør Kristin Viste.