

Konu 44

Ovulasyon İndüksiyonu ve Kanser

Dr. M. Emin SOYSAL

Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmelere paralel olarak, son yıllarda ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ilaçların tüketimi hızla artmaktadır (1). Gelişmiş ülkelerde çiftlerin yaklaşık olarak % 10'u infertilite nedeni ile tedavi görmekte, canlı doğumların %1-3'ü yardımcı üreme teknikleri sonucu olmaktadır (2-4).

Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçlar, ovaryan folikül gelişimini uyarmak amacı ile ya tek başlarına ya da in vitro fertilizasyon (İVF) siklusları sırasında kullanılmaktadır. Anovulasyona bağlı infertilite tedavisinde genellikle ilk ajan olarak tercih edilen klomifen sitrat 1960'lı yıllardan beri, hCG 1932'den beri, yerini kısmen rekombinant FSH' a bırakmış olan hMG de yine 1960'lardan beri yaygın olarak kullanılmaktadır (5-7).

Giderek artan miktarda ve bu kadar uzun süredir kullanılmalarına rağmen ovulasyon indüksiyonu amacı ile kullanılan ilaçlarla kanser insidansı arasındaki ilişki yeterince bilinmemektedir. Son zamanlarda fertilitte ilaçlarının kullanımı ile özellikle meme, endometrium ve over kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda artış gözlenmekle birlikte, bu konuya ilişkin bilimsel literatür, çelişkili veriler içermektedir. Eski çalışmalar bu ilaçlarla over kanseri arasında bir ilişkinin varlığını göstermekteyken, yakın zamanda yapılan araştırmalarda sözkonusu ilişki saptanamamıştır (7-10). Benzer şekilde klomifen ile yapılan bazı çalışma-

larda meme kanseri riskinde artış saptanırken, bazılarında daha düşük bir risk tespit edilmiş, bazılarında ise herhangi bir değişiklik izlenmemiştir (11-16).

Çalışmaların bazılarında ise uterus, tiroid, kolon kanserleri ve malign melanoma ile ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçlar arasında bağlantı araştırılmış, ancak tutarlı sonuçlara ulaşılamamıştır (17).

Söz konusu fertilitte ilaçları, endojen gonadal hormon ve gonadotropin seviyelerini yükselterek kullanıldıkları siklus için multipl ovulasyon ihtimalini artırır. Kadın üreme sistemine ait kanserlerle hormonal ve reproduktif faktörler arasındaki ilişki bilindiğinden, fertilitte ilaçlarının teorik olarak bu kanser riskleri üzerine etkisinin olabileceği düşünülebilir (18). Bununla birlikte, hormonlarla ilişkili kanserlerin patogenezini tam olarak bilinmemektedir.

Fertilitte İlaçları

Fertilitte ilaçlarının foliküler fazda kullanılması ile serum gonadotropin seviyelerinin artırılarak folikül sayısı ve matürasyonunda artış, takiben ovulasyon hedeflenir. Artan gonadotropin seviyeleri çok sayıda folikülün matürasyonuna yol açarak multipl ovulasyona neden olabilir. Ovulasyon indüksiyonu amacıyla sıklıkla kullanılan fertilitte ilaçları şunlardır:

1. Anti-estrogenler (klomifen sitrat)
2. Human menopausal gonadotropin HMG (FSH ve LH)
3. Rekombinant FSH preparatları (Follitropin alfa ve beta)
4. HP-uFSH
5. Human chorionic gonadotropin (hCG)
6. Gonadotropin-releasing hormone agonistleri (GnRH-a)

Bir selektif estrogen reseptör modülatörü olan klomifen sitrat, hipotalamus üzerinde direkt olarak anti-estrogenik etki gösterir. Bu nedenle anovulasyon sebebi hipotalamus ya da pitüiter kökenli olan hastalarda uygundur. Menstrüel siklusun erken dönemlerinde verildiğinde (3-7. gün), dolaşımdaki estrogeni baskılayarak pitüiter bezin daha fazla FSH ve LH salgılamasına neden olur. Bu doğal hormonlar da folikül gelişimini uyarak ovulasyonun

kanser riskinin arttığına dair kesin veriler ortaya konulamamıştır. Gerçekte tiroid kanseri insidansının çok düşük olması nedeni ile büyük çaplı kohort çalışmalarda bile böyle bir ilişkinin ortaya konulması oldukça zordur.

Fertilite İlaçları ve ve Non-Hodgkin Lenfoma

Günümüze kadar yapılmış olan sadece bir çalışmada ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ilaçların non-Hodgkin lenfoma riskini artırdığı belirtilmiştir (17).

Genel olarak bakıldığında, fertilite ilaçlarının kullanımı ile kanser riski gelişimini araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen gerek sonuçların birbirleri ile uyumsuz olması, gerekse bu çalışmalara ait olgu sayılarının azlığı ve takip süresinin yetersizliği gibi faktörler sonuçların objektif olarak değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle bu konuda, uzun süreli, olgu sayısının yüksek olduğu, infertilite sebepleri ve kullanılan ilaçlara göre grupların dağıldığı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar arttıkça ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçlar ile kanser riski arasındaki ilişki daha iyi anlaşılacaktır. Böyle bir riskin kesinleşmesinin ise klinik uygulamalar ve toplum sağlığı politikaları üzerinde önemli etkileri olacaktır.

KAYNAKLAR

- Henne MB, Bundorf MK. Insurance mandates and trends in infertility treatments. *Fertil Steril*. 2008;89(1):66–73.
- Chandra A, Martinez GM, Mosher WD, et al. Fertility, family planning, and reproductive health of U.S. women: data from the 2002 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat*. 2005;(25):1–160.
- Juul S, Karmaus W, Olsen J. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. *The European Infertility and Subfecundity Study Group. Hum Reprod*. 1999;14(5):1250–1254.
- Yoon G, Beischel LS, Johnson JP. Dizygotic Twin Pregnancy Conceived With Assisted Reproductive Technology Associated With Chromosomal Anomaly, Imprinting Disorder, and Monochorionic Placentation. *J Pediatr*. 2005;146(4):565–7
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril*. 2004;82(suppl 1):S90–S96.
- Vandewiele RL, Turksoy RN. Treatment of amenorrhea and of anovulation with human menopausal and chorionic gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab*. 1965;25:369–384.
- Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Hum Reprod Update*. 2004;10(6):453–467.
- Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US casecontrol studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol*. 1992;136(10):1184–1203
- Rosling MA, Daling JR, Weiss NS, et al. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *NEngl J Med*. 1994;331(12):771–776.
- Rosling 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(11):1070–1078.
- 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(2):201–212.
- Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, et al. Breast cancer risk associated with ovulation-stimulating drugs. *Hum Reprod*. 2004;19(9):2005–2013.
- Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L, et al. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a longterm follow-up study. *Fertil Steril*. 1999;71(5):853–859.
- Rosling MA, Daling JR, Weiss NS, et al. Risk of breast cancer in a cohort in infertile women. *Gynecol Oncol*. 1996;60(1):3–7.
- Venn A, Watson L, Bruinsma F, et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet*. 1999;354(9190):1586–1590.
- 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(7):1400–1407.
- Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol*. 2009;1;169(3):365–75.
- Bernstein L, Ross RK, Henderson BE. Relationship of hormone use to cancer risk. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992; 12: 137–147.
- Glasier AF (1990) Clomiphene citrate. *BaillieÁres Clin Obstet Gynaecol* 4: 491–501.
- Mikkelsen TJ, Kroboth PD, Cameron WJ, Dittert LW, Chung V, Manberg PJ (1986) Single-dose

- pharmacokinetics of clomiphene citrate in normal volunteers. *Fertil Steril* 46: 392-396.
21. Brown JB. 1978 Pituitary control of ovarian function: concepts derived from gonadotropin therapy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 18:47-54.
 22. Fishel S, Jackson P (1989) Follicular stimulation for high tech pregnancies: are we playing it safe? *BMJ* 299: 309-311.
 23. Derman SG, Adashi EY .Adverse effects of fertility drugs.*Drug Saf.*1994; 11: 408-421.
 24. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1194-1203.
 25. Franceschi S, La Vecchia C, Negri E, et al. Fertility drugs and risk of epithelial ovarian cancer in Italy. *Hum Reprod* 1994;9:1673-1675.
 26. 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: 13-18.
 27. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Moroni S, Franceschi S, Crosignani PG. Treatment for infertility and risk of invasive epithelial ovarian cancer. *Hum Reprod* 1997;12: 2159-61.
 28. Mosgaard BJ, Lidgaard O, Kjaer SK, Schou G, Andersen AN. Infertility, fertility drugs, and invasive ovarian cancer: a case±control study. *Fertil Steril.*1997; 67: 1005-12.
 29. Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* .1987;125: 780-90.
 30. Harris R, Whittemore AS, Itnyre J . Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case- control studies. III. Epithelial tumors of low malignant potential in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992;136: 1204-1211.
 31. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, et al. Treatment for fertility and risk of ovarian tumors of borderline malignancy. *Gynecol Oncol.*1998; 68: 226-28.
 32. Steiner AZ, Terplan M, Paulson RJ. Comparison of tamoxifen and clomiphene citrate for ovulation induction: a metaanalysis. *Hum Reprod.* 2005;20(6):1511-1515.
 33. Brzezinski A, Peretz T, Mor-Yosef S, Schenker JG. Ovarian stimulation and breast cancer: is there a link? *Gynecol Oncol* 1994;52: 292-95.
 34. Arbour L, Narod S, Glendon G, et al.In-vitro fertilisation and family history of breast cancer. *Lancet.*1994;344: 610±611.
 35. Laing RW, Glaser MG, Barrett GS . A case of breast carcinoma in association with in vitro fertilization. *J R Soc Med.* 1989;82: 503.
 36. 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;11-25;166(22):2484-9.
 37. Sutherland RL, Watts CK, Hall RE, Ruenitz PC. Mechanisms of growth inhibition by nonsteroidal anti-oestrogens in human breast cancer cells. *J Steroid Biochem.* 1987;27: 891-897.
 38. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol.* 1998;147(11):1038-1042.
 39. Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol.* 2005;161(7):607-615.
 40. Holly EA, Cress RD, Ahn DK Cutaneous melanoma in women: ovulatory life, menopause, and use of exogenous estrogens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Pre.*1994; 3: 661-668.
 41. Gallagher RP, Elwood JM, Hill GB, Coldman AJ, Threlfall WJ, Spinelli JJ. Reproductive factors, oral contraceptives and risk of malignant melanoma: Western Canada Melanoma Study. *Br J Cancer.*1985;52: 901-7.
 42. Green A, Bain C . Hormonal factors and melanoma in women. *Med J Aust.*1985;142: 446-8.
 43. Holman CD, Armstrong BK, Heenan PJ . Cutaneous malignant melanoma in women: exogenous sex hormones and reproductive factors. *Br J Cancer.*1984;50: 673-80.
 44. Beral V, Ramcharan S, Faris R . Malignant melanoma and oral contraceptive use among women in California. *Br J Cancer* 1977;36: 804-9.
 45. 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(3):668-674.
 46. Hannibal CG, Jensen A, Sharif H, et al. Malignant melanoma risk after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Cancer Causes Control.* 2008;19(7):759-765.
 47. La Vecchia C, Ron E, Franceschi S, et al.A pooled analysis of case±control studies of thyroid cancer. III. Oral contraceptives, menopausal replacement therapy and other female hormones. *Cancer Causes Control* 1999;10: 157-66.