

# Hormonlar ve Kanser -2- Infertilite ve Kanser İlişkisi

HORMONS AND CANCER -2- RELATION BETWEEN INFERTUTY AND CANCER

Aytekin ALTINTAŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Jinekolojik Onkoloji Ünitesi, ADANA

Hiç doğum yapmayanlarda ve infertil kadınlarda meme, over ve endometrium kanserlerinin daha sık görüldüğü bilinmektedir (1, 2).

Özellikle anovuluar siklusu olan kadınlarda endometrium kanserinin daha sık görülmesinin nedeni endometriumun uzun süre progesteron ile karşılanmayan östrojene maruz kalmasıdır. 3 yıllık süre içerisinde tanı konan 405 endometrium kanseri üzerinde yapılan bir çalışmada en fazla risk taşıyan grubun infertil hasta grubu olduğu gösterilmiştir (3) (Tablo 1).

Kısaca Infertilite ile endometrium kanseri arasındaki ilişki konusunda tartışma yoktur, infertilitelere daha sık görülür ve bunun başlıca nedeni progesteronla karşılanmayan östrogendir.

Over kanseriyle olan ilişkiye gelince sorunlar ortaya çıkmaktadır. Nulliparlarda over kanserinin daha sık görülmesinin nedeni şunlardan biri olabilir (4, 5, 6).

1. Zaten hasta bir over vardır ve bu nedenle hasta gebe kalamıyordur ve bu defekt malignansiye zemin hazırlamıştır.

2. Gebeliğin over kanseri üzerinde koruyucu etkisi vardır. Bu nedenle gebe kalmayanlarda daha sık görülüyormuş gibi bir izlenim bırakabilir.

3. infertilite tedavisi over kanseri gelişimine zemin hazırlıyor olabilir.

Bu konuları tartışmadan önce over kanseri patogenezl konusundaki teorileri tartışmak gerekir.

## Over Kanseri Patogenezi

Oral kontraseptiflerin kullanım süresine bağlı olarak over kanseri üzerinde % 40-60 arasında değişen oranlarda koruma sağlaması, gebelik sayısı ile over kanseri

Geliş Tarihi: 24.07.1995

Yazışma Adresi: Dr.Aytekin ALTINTAŞ  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,  
Jinekolojik Onkoloji Ünitesi, ADANA

<sup>1</sup> Mayıs 1995'de İstanbul'da 13. Zeynep Kamil Jinekopatoloji Kongresinde sunulmuştur.

7 Kim J Gynecol Obst 1906, 6

insidansı arasında ters orantı olması, laktasyon süresinin over kanseri riskini azaltması bir canlının hayatı boyunca yaşadığı ovulasyon sayısı azaldıkça over kanserine yakalanma riskinin azaldığı, arttıkça over kanserine yakalanma olasılığının arttığı gibi bir izlenim uyandırmaktadır (7, 8, 9). Gerçekten de bu olayların hepsi bir kadının yaşamı süresince ovulasyon sayısını azaltan olaylardır. Mevsimsel olarak yumurtlayan ve genellikle de bu dönemde gebe kalan, yani ovulasyon sayısı az olan hayvanlarda yumurtalık kanseri az görülmesine rağmen devamlı yumurtlayan evcil kümes hayvanlarında yumurtalık kanserinin sık görülmesi bu nedene bağlanabilir (10).

Ovulasyon hangi mekanizmalarla over kanserinin gelişmesine neden olur?

İlk defa Fatalla tarafından 1971 yılında ortaya atılan devamlı ovulasyon (incessant ovulation) teorisine göre ovumun atılması sonucu over yüzey epitelinde bir defekt oluşur (11). Daha sonra bu defekt over yüzey epiteli tarafından hızla tamir edilir. Bu arada over yüzey epitel hücreleri over stroması içinde kalabilir. Bu hücreler daha sonra çoğalarak inklüzyon kistlerini oluşturacaktır. Ovulasyondan birkaç gün sonra folliküler kavitenin överin yüzey epiteli, tuba epiteli veya endometrium epteline benzer bir epitel ile döşenebileceği patolojik olarak gösterilmiştir (12).

Ovulasyon yaklaştığında over yüzeye! epitelinde bir takım değişiklikler olur. Bu hücreler içerisinde geniş lizozomlar belirir ve hücrelerin bazaline doğru hareket ederler. Bu lizozomların içerisinde tunika albuginea pencere açarak ovumun atılmasına yardım eden enzimler bulunur. Ovum atıldıktan sonra da tamir oluşumuna katılırlar. Bu yıkım ve tamir süreci bir taraftan da hormonal uyarılara bağlıdır. Estrogen mitotik aktiviteyi artırarak tamir işlemine katkıda bulunur (11).

FSH ve LH invitro ortamlarda tavşan over yüzey epitelinin proliferasyon yeteneğini artırmaktadır (13). Halbuki fizyolojik olarak gonadotropinler esas olarak stromal hücreler üzerinde etkilidirler. İnsanda da benzer bir etki in vivo olabilir. Bazı kanser hücre kültürlerinde FSH ve LH mitotik aktiviteyi artırmaktadır. (İnsan-

**Tablo 1. Endometrium kanseri ve gebelik ilişkisi (3)**  
Table 1. Relation between endometrium cancer and pregnancy

	Relatif risk
Nullipar	1
Infertil	7.57
Multipar	0.65
Bekar	1.46

**Tablo 2. Gebelik durumuna göre over kanseri rotatif risk oranları (38,39)**

Table 2. The relative risk ratio of ovarian cancer according to the condition of pregnancy

Invazif kanser	Nulli-gravid		Total	Border-line
	Gravid	Gravid		
infertil değil, nullipar	1.0	1.00	1.0	1.0
infertil ilaç kullanmamış	1.6	0.84	0.9	1.6
infertil ilaç kullanmış	27.0	1.40	2.8	4.0

da da over kanserlerinin en sık görüldüğü dönem olan menopoz sonrası dönem gonadotropinlerin arttığı dönemle çakışmaktadır.)

Hormonların ve Growth faktörlerin over kanseri oluşumunu etkileyip etkilemediği, etkiliyorsa hangi mekanizmayla bunu yaptığı tam olarak bilinmemektedir. En basit açıklama DNA replikasyonunu artıran olayların mutasyon olasılığını da artıracağıdır. Over yüzey epiteli diğer epitelilerden farklı olarak doğurucu stem hücre gibi davranır. Yani bu hücreler ikiye bölündüğünde ortaya çıkan her iki hücre de aynı şekilde büyüme ve çoğalma özelliğine sahiptir. Böylece mutasyon üstüne mutasyon olasılığı artmaktadır. Over tümörleriyle yapılan DNA çalışmaları olguların % 80'inde kromozom 17'nin uzun kolunda, % 45'inde kromozom 11'in kısa kolunda allel kaybı ve % 50'den fazlasında kromozom 6'da kayıp olduğunu göstermiştir (14, 15). Kromozom 11 ve 17'de diğer organ kanserlerine de rastlanması bu genlerin genel bir onkosüpröser gen olduğu, kromozom 6'da ise diğer organ kanserlerine rastlanmaması nedeniyle over tümörlerine özgü bir onkosüpröser genin yer aldığı şeklinde bir izlenim bırakmaktadır (16, 17). Sık sık tekrarlayan bu olaylar nedeniyle allel kaybı olasılığı artmakta ve hücre çoğalmasının dizginlenmesi azalabilmektedir (18).

Özet olarak over kanserinin gelişimi iki basamakla olaylanıyor olabilir.

1. Önce overin yüzeyel epitelinin stromaya invazyonu sonucu inklüzyon kistleri oluşur. (Bu invazyonun nedeni ovulasyon veya kimyasal irritasyon ve inflamatuvar reaksiyonlar olabilir.)

2. Sonra estrogen, growth faktörler veya gonadotropin vs gibi maddelerle direk veya indirek stimülasyon sonucu malign transformasyon olur.

Ovulasyonla over kanserinin oluşması arasında bir bağlantı olduğunu gösteren bir başka bulgu da over kanserinin ovulasyonun daha çok olduğu (% 65) sağ tarafta daha çok görülmesidir (19, 20, 21).

### Gonadotropinler ve Over Kanseri

Acaba hipergonadotropik durum over kanserinin gelişmesine neden olur mu? Bu sorunun yanıtı tam olarak belli değildir. Ancak bazı bulgular bu olasılığı düşündürmektedir. Bunlar;

1. Over kanseri menapozdan sonra daha sık görülür (22).

2. GnRH analogları over kanseri tedavisinde kullanılmaktadır ve olumlu etkisi vardır (23).

3. Over kanseri hücrelerinde gonadotropin reseptörleri saptanmıştır (24).

4. HRT over kanseri insidansında az da olsa bir azalma yapmaktadır (25).

5. Laktasyon ve oral kontraseptifler riski azaltmaktadır (9).

1993'de Cramer ve Welch ilk defa "gonadotropinlerle devamlı şekilde stimülasyon estrogen konsantrasyonu fazla olan bir ortamda direk karsinojenik etki gösterir" teorisini ortaya geliştirilmiştir (26). Bu teori 1944'de Biskind'in yaptığı bir çalışmaya dayanarak ortaya atılmıştır (27). Bu çalışmada rat overleri portai vnoz sistemin yakınılarında bir yere transfer edilerek sentezlenen estrogenin direk olarak karaciğerde yıkılması ve bu nedenle yüksek gonadotropin seviyelerinin elde edilmesi sağlanmıştır. Bu raflarda over kanserine daha fazla rastlanmıştır.

Sonuç olarak gonadotropinlerin ve estrogenin over kanseri patogenizindeki rolü hala tartışmalıdır. Deneysel ve klinik çalışmalar gonadotropinlerin epitelyal over kanseri üzerinde etkisi olduğunu göstermemiştir. Ancak stromal tümör hücrelerinde bir etkisi olabilir. Yine epidemiyolojik veriler estrogenin bir etkisini göstermemektedir. Overlerde hiperaktivite veya hiperplaziye neden olan tüm olaylar malign dönüşüm olasılığını artırıyor olabilir. Daha da öte proliferen olan hücreler karsinojenik ajanlara karşı daha duyarlıdır.

Ovulasyon epitelyal over tümörlerinde önemli bir rol oynuyor gibi görünse de daha pek çok kofaktörlerin rol oynadığı muhakkaktır.

### Büyüme Hormonları ve Lokal Hormonların Over Kanserine Etkisi

Lokal olarak üretilen hormonların over yüzey epitelyal proliferasyona ve diferansiasyona neden olduğunu gösteren bir takım bulgular vardır. Estrogen granuloza-hücrelerinde proliferasyonu artırır (28).

Lokal büyüme faktörleri de malign gelişimde önemli rol oynamaktadır (29). İn vitro şartlarda over epitel hücrelerinin büyüme faktörlerine proliferasyonla cevap verdiği bilinmektedir. Normalde büyüme faktörle-

Tablo 3. infertilite nedenlerine göre over kanseri rotatif risk oranları(40).

Table 3. The relative risk ratio of ovarian cancer according to the infertility reasons

infertilite nedeni	Rölatif Risk
Hormonal	1.3
Mekanik	1.6
Erkek	1.6
Diğer	1.1

Tablo 4. Infertilite nedenleri ve tedavi şekline göre over kanseri rölatif risk oranları (40).

Table 4. The relative risk ratio of ovarian cancer according to the infertility reasons and therapy schema

	Sayı	RR
Ovulatuvar anomali	6	3.7
Nonovulatuvar anomaliinfertilite ilaçları	5	1.8
Klomifen	9	3.1
HCG	3	2.8
HMG/FSH	1	5.6
Hiçbiri	2	1.4

tinin fonksiyonlarından biri de ovulasyon sonrası oluşan hasarı tamir etmek için proliferasyonu hızlandırmaktır.

Lokal hormonların malign gelişim üzerinde etkisi olabileceğini gösteren bir başka bulgu da tavşan follükül sıvısının tavşan över epiteli kültüründe proliferasyona neden olmasıdır.

### İnfertilitenin Över Kanseri Patogenezine Etkisi

İnfertil kadınlarda invazif över kanseri riski 2 kat, borderline över kanseri riski ise 6 kat artmaktadır (30, 31). İnfertHite nedeniyle mikrocerrahi yapılmak üzere laparotomi yapılan 571 hastadan 6'sında (% 1) gizil över kanseri bulunmasına karşılık nonspesifik batin cerrahisi yapılan 5806 hastada 1 tane bulunması infertil hastaların över kanseri açısından içinde buldukları riski ortaya koymaktadır (32).

İnfertil kadınlarda över kanseri riskini artıran olaylardan biri LUF sendromu olabilir. LUF sendromunda çatlamayan follükülün içinde yüksek derişimde hormonlar ve büyüme faktörleri kalır. Bunlarda lokal olarak etki ederek proliferasyona ve malign gelişimlere neden olabilir.

Diğer taraftan Infertilite ilaçları malignansi riskini artırıyor olabilir. 1982'den itibaren ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda görülen över kanseri olguları takdim edilmeye başlamıştır (33, 34, 35, 36, 37). Bu olgu sunumlarında dikkati çeken bir başka özellik de borderline över tümörleri oranında artışıdır. Böylece direk

bir sebep sonuç ilişkisi olmasa da ovulasyon indüksiyonuyla över kanseri arasında bir ilişki olabileceği düşünülmeye başlanmıştır. 1992 yılında VWhitemore ve arkadaşları ABD'de yapılan 12 vaka kontrol çalışması üzerinde yaptıkları metaanaliz çalışmasıyla ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ilaçlarla över kanseri arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir (38, 39). Bu çalışmada 2197 invazif över kanserli olgu 8843 kontrol ve 327 borderline kanserli hasta 4144 kontrol ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları tablo 11'de özetlendi. Burada en çarpıcı nokta infertilite nedeniyle tedavi görmüş fakat gebe kalamamış hastalarda rölatif riskin 27 kez artmasıydı. Bir başka önemli sonuçta borderline tümörlerde invazif över tümörlerine göre daha fazla bir artış olmasıydı.

Ancak bir başka çalışmada 1964-1974 yılları arasında infertilite tedavisi alan 2632 kadın takip edilmiş ve ovulasyon indüksiyonu ile kanser arasında ciddi bir ilişki bulunamamıştır (40) (Tablo 3).

Tüm bu çalışmalarda infertil hastalarda genellikle tüm infertilite ilaçları kullanıldığı için tek bir ilacı irdeleme olanağı bulunamamıştır.

VWhitemore ve arkadaşlarının çalışmalarında iki büyük handikap vardır. Klomifen 1967, HMG 1969 ve bromokriptin 1978'den sonra kullanılmaya başlamıştır. Halbuki bu çalışmaların kapsadığı hastaların önemli bir kısmı bu dönemlerde yaşamıştı.

İkincisi çalışma hastalarla mülakat sonucu ortaya çıkmıştı. Hastalar yalan veya yanlış cevap vermiş olabilirler. Ayrıca sonuçları değerlendirirken bu 12 çalışmadan yalnızca üçünün geçmişte kullanılan infertilite ilaçlarıyla ilgili bilgileri içerdiğini unutmamak gerekir.

1974-1985 yılları arasında tanı konan 3837 infertil kadın üzerinde yapılan prospektif cohort çalışmada 6 invazif ve 5 borderline över kanseri tanısı konmuş ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında invazif över kanseri riski 1.5, borderline riski ise 3.3 kez artmış bulunmuştur (41). Bu çalışma literatürde kullanılan ilaçların cinsini belirten tek çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçları Tablo 4'de özetlenmiştir.

Klomifen sitrat 12 aydan daha uzun süre kullanıldığında ise över kanseri riski yaklaşık 10 kat artmaktadır (Tablo 5). Ancak toplam 9 olgu üzerinde yapılan bu çalışmanın sonuçlarına bakarak infertilite ilaçlarının uzun süre kullanılması kanser riskini artırıyor sonucuna

Tablo 5. Klomifen sitrat kullanım süresi ile över kanseri ilişkisi (41)

Table 5. Relation between over cancer and Clomifen citrat therapy period

Kullanım Süresi	Rölatif risk
12 aydan az kullananlarda	1.1
12 aydan çok kullananlarda	11.1

varmak pek doğru olmayacaktır. Bu çalışmanın bir diğer önemli bulgusu da nullipar veya multipar olmanın eğer varsa indüksiyon ajanlarının kanser riskini artırıcı etkisini etkilememesidir.

Ovulasyon indüksiyonu için kulandan ilaçların teorik olarak granüosa teka hücrelerinde malign dönüşüm riskini artırması beklenir. Çünkü anovulatuvar hastalarda zaten devamlı bir estrogen etkisi söz konusudur ve estrogende granüosa hücrelerinde proliferasyonu artırır. Gonadotropinlerin hedef organı da stromal hücrelerdir. FSH yüksek ise teka hücrelerinde proliferasyon artar.

Literatürde granüosa teka hücreli tümörle ilgili tek çalışmada 12 olgu takdimi yapılmıştır (42). Ancak bu çalışmadan elde edilen verilere dayanarak ovulasyon indüksiyonunun granüosa teka hücreli tümör riskini artırdığını söylemek olanağı yoktur.

1988 yılında ABO'de 2 milyondan fazla kadının hayatlarının bir döneminde ovulasyon indüksiyonu için Haç kullandığı tahmin edilmekteydi. Bugün bu rakam çok daha fazladır. 1994 IMS verilerine göre Türkiye'de 282.000 ampul civarında FSH içeren ilaç ve 310.000 kutu civarında ldomHen sitrat veya benzerlerini içeren Haç kullanılmıştır. IMS verilerinde yer almayan SSK hastanelerinde de bu miktarın % 30'u kadar bir tüketim olduğu bilinmektedir. Siklus başına 5 tb klomifen sitrat veya benzerleri, 20 amp FSH veya FSH-LH kullanıldığı varsayıldığında 1994 yılında yaklaşık 1.000.000 kez ovulasyon indüksiyonu yapıldığı düşünülebilir. Ve indüksiyon gerçekten riski artırıyor ise 1 yıl içerisinde en az 300.000 kadının yüksek risk altında girdiği anlamına gelir ki bu çok yüksek bir rakamdır. Böyle bir risk söz konusuysa çok dikkatli olmak gerekir.

Bir başka görüşe göre kanser yaptığı doğru olsa bile en fazla 2-3 misli artırmaktadır. Hayat boyu över kanserine yakalanma riski % 1.8'den 4-5'e çıkmaktadır. % 12 meme kanserine yakalanma riski yanında bu rakam çok fazla gibi görünmemektedir. Ovulasyon indüksiyonunun bu ispatlanmamış risk artırıcı etkileri yanında bir de eğer elde edilirse gebeliğin kanserden koruyucu etkisi düşünülürse ovulasyon indüksiyonunun kanserojen etkisi olma olasılığı gözardı edilebilir (43).

Sonuç olarak acilen prospektif bir çalışma başlatılmalı ve ovulasyon indüksiyonu ve kanser konusuna bir açıklık getirilmelidir. Böyle bir çalışma tamamlanıp sonuçlar alınana kadar ovulasyon indüksiyonundan korunulmalıdır. Ancak özellikle başarısız kalan ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalar biraz daha yakından izlenmelidir (44).

## KAYNAKLAR

1. Nasca PC, Greenwald P, Chorost S, Richart R, Caputo T. An epidemiologic case-control study of ovarian cancer and reproductive factors. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 705-13.
2. Esobedo LG, Lee NC, Peterson HB, and Wingo PA. Infertility-Associated Endometrial Cancer Risk May Be Limited to Specific Subgroups of Infertile Women.

3. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks G, Lannom L, and Hoover R. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: Results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1317-25.
4. Newhouse ML, Pearson RM, Fullerton JM, Boesen EA, Shannon HS. A case control study of carcinoma of the ovary. *Br J Prev Soc Med* 1977; 31:148-53.
5. MoGowan L Parent L, Lednar W, Norris HJ. The Women at risk for developing ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1979; 7: 325-44.
6. Hildreth NG, Kelsey JL, Livolsi VA, Fischer DB, Holford TR, Mostow ED, et al. An epidemiologic study epithelial carcinoma of the ovary. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 398-405.
7. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. The reproduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *Engl J Med* 1987; 316: 650-5.
8. Risen HA, Weiss NS, Lyon JL, Deling JR, Uff JM. Events of reproductive life and the incidence of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1983; 117:128-39.
9. 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.
10. Fredrickson TN. Ovarian tumors of the hen. *Environ Health Perspect* 1987; 73: 35-51.
11. Fathalla MF. Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia? (letter) *Lancet* 1971; 2:163.
12. Radsavljevic SV. The pathogenesis of ovarian inclusion cysts and cystomas. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 424-9.
13. Godwin AK, Testa JR, and Hamilton TO. The Biology of Ovarian Cancer Development. *Cancer* 1993; 71: 530-6.
14. Russell SEH, Hiokey GI, Lowy WS et al. Allele loss from chromosome 17 in ovarian cancer. *Oncogene* 1990; 5: 1581.
15. Lee JH, Kavanagh JJ, Wildrick DM et al. Frequent loss of heterozygosity on chromosomes 6q. 11 and 17 in human ovarian carcinomas. *Cancer Research* 1990; 50: 2724.
16. Wildrick DM. Molecular genetic studies of colon cancer. *Hematology/ Oncology Clinics of North America* 1989; 3:1.
17. Land JA. Ovulation, ovulation induction and ovarian carcinoma. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynecology* 1993; 7: 455-73.
18. Lowry S, Russell H, Hickey I ve Atkinson R. Incessant ovulation and ovarian cancer. *Lancet* 1991; 337:1544.
19. Potashnik G, Insler V, Meizner I, Sternberg M. Frequency, sequence, and side of ovulation in women menstruating normally. *Br Med J* 1987; 294: 219.
20. Cruickshank DJ. Aetiological importance of ovulation in epithelial ovarian cancer: a population based study. *Br Med J* 1990; 301:524-5.

21. Johannes CB, Kaufman DW, Rosenberg L et al. Side of origin of epithelial ovarian cancer. *British Medical Journal* 1992; 304: 27.
22. Mohle J, Whittemore A, Pike M, Darby S. Gonadotrophins and ovarian cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute* 1985; 75:178.
23. Kiesel L. GnRH analogues In the treatment of cancer of the breast and the reproductive organs. In; *The state of the art 1993*. Lunenfeld B, Insler V. 1993; pp: 123-37.
24. Rajaniemi H, Kauppila A, Rönnerberg L et al. LH (hCG) receptor *m* benign and malignant tumors of human ovary. *Acta Obstétrica et Gynecologica Scandinavica Supplement* 1961;101:83.
25. Hunt K, Vessey M, McPherson K. Mortality in a cohort of long-term users of hormone replacement therapy: an updated analysis. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 1080-8.
26. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. 2. inferences regarding pathogenesis. *Journal of the National Cancer Institute* 1983; 71:717.
27. Biskind MS and Biskind GR. Development of tumors in the rat ovary after transplacental transfer to the spleen. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1944; 55:176.
28. Henderson BE, Ross R and Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: The Richard and Hilda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Research* 1988; 48:246.
29. Berchuck A, Olt GJ, Everitt L, Soisson AP, Bast RC Jr, Boyer CM. The role of peptide growth factors in epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 255-62.
30. Harlow BL, Weiss NS, Roth GJ, Chu J, Dating JR. Case-control study of borderline ovarian tumors: reproductive history and exposure to exogenous female hormones. *Cancer Res* 1988; 48: 5849-52.
31. Whittemore AS, Wu ML, Paffenbarger RS, Sarles DL, Kamper JB, Grosser S, et al. Epithelial ovarian cancer and the ability to conceive. *Cancer Res* 1989; 49:4047-52.
32. Lais CW, Williams TJ, Gaffey TA. Prevalence of ovarian cancer found at the time of infertility microsurgery. *Fertil Steril* 1988; 49: 551-3.
33. Atlas M and Menczer J. Massive hyperstimulation and borderline carcinoma of the ovary. A possible association. *Acta Obstétrica et Gynecologica Scandinavica* 1982; 61:261.
34. Bamford PN and Steele SJ, Uterine and ovarian carcinoma in a patient receiving gonadotropin therapy. Case report. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1982; 89: 962.
35. Goldberg GL and Runowicz CD. Ovarian carcinoma of low malignant potential. Infertility and induction of ovulation-is there a link? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992; 166:853.
36. Nijman HW, Burger CW, Baak JPA et al. Borderline malignancy of the ovary and controlled hyperstimulation, a report of 2 cases. *European Journal of Cancer* 1992; 12: 1971.
37. Ben-Hur H, Dgani R, Lancet M et al. Ovarian carcinoma masquerading as ovarian hyperstimulation syndrome. Case report. *Acta Obstétrica et Gynecologica Scandinavica* 1986; 65:813.
38. Whittemore AS, Harris R, Jacqueline I and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics Relating to Ovarian Cancer Risk: Collaborative Analysis of 12 US Case-Control Studies. *American Journal of Epidemiology* 1992; 136: 1184-1203.
39. Harris R, Whittemore AS, Ityire J and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics Relating to Ovarian Cancer Risk: Collaborative Analysis of 12 US Case-Control Studies. *American Journal of Epidemiology* 1992; 136: 1204-11.
40. Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, Blumstein T, Katz L, Oelsner G, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987; 125:780-90.
41. Rossing MA, D.V.M., Dating JR, Weiss NS, Moore Oe, and Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl Med* 1994; 331: 771-6.
42. Wemmen W, Kruttwagen R, Bastiaans B, Hanselaar T, Roland R. Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *The Lancet* 1993; 341:986-88.
43. Whittemore AS. The risk of ovarian cancer after treatment for infertility. *New Eng J Med* 1994; 331:805-6.
44. Shoham Z. Epidemiology, etiology and fertility drugs in ovarian epithelial carcinoma. Where are we today? *Fertil Steril* 1994;62:433-48.