

# Farmaci nella Fecondazione Assistita e rischi per la salute della donna.

Prof. Claudio Manna Ricercatore Università di Roma Tor Vergata e Direttore del Centro di PMA BIOFERTILITY Roma

Purtroppo sono assai diffusi i timori che farmaci usati nelle cure per l'infertilità e nella Fecondazione Assistita in particolare possano danneggiare la salute della donna. La mia lunga esperienza ginecologica nel trattamento delle coppie infertili e lo studio di quanto si sa oggi nella comunità scientifica mi consente di lanciare messaggi positivi che desidero qui esporre in modo preciso.

I farmaci più usati nel corso dei trattamenti di Fecondazione assistita sono principalmente le **gonadotropine** ( ormoni FSH, LH e hCG). Esse furono scoperte nel lontano 1940 . Nel corso degli anni fu posta molta attenzione a tutti i possibili effetti collaterali dei farmaci impiegati nelle terapie dell'infertilità. Una particolare attenzione venne posta sia dai pazienti, sia dai medici, alla possibile associazione delle gonadotropine e di altri farmaci con lo sviluppo di alcuni tumori, in particolare quelli dell'ovaio, della mammella, e dell'endometrio. In modo speciale si indagò questa possibile relazione dopo l'avvento della Fecondazione assistita, in cui si usavano maggiori quantità di gonadotropine. Fu ipotizzato che i farmaci usati per il trattamento dell'infertilità potessero esercitare un'azione di stimolo per l'insorgenza di tali tumori. Da allora, numerose ricerche hanno cercato di affrontare i possibili effetti a lungo termine dei farmaci induttori dell'ovulazione sul rischio di cancro. Dopo diverso tempo un numero adeguato di studi attendibili ha finalmente consentito di esprimere conclusioni rassicuranti su questo importante capitolo delle terapie per l'infertilità .

Vediamo, per ogni tipo di tumore femminile importante, che cosa gli studi hanno evidenziato.

## **Tumore della mammella**

Il tumore della mammella colpisce una donna su 8 nell'arco della vita e rappresenta il 30-35% di tutti i tumori che colpiscono le donne; si tratta quindi di una malattia frequentissima. Poiché la maggior parte dei tumori mammari è influenzata dagli ormoni, numerosi ricercatori avevano posto al centro delle loro ricerche il possibile collegamento tra l'uso di farmaci ormonali per l'infertilità e il rischio di sviluppare il cancro. Nel 2005 alcuni ricercatori del St George's Hospital (1) hanno condotto e pubblicato una revisione di ben 15 studi scientifici indipendenti tra loro. Le conclusioni in 11 di questi che includevano complessivamente ben **60.050 donne** trattate con stimolatori dell'ovulazione non ha mostrato associazione significativa tra i farmaci ed il rischio di sviluppare il cancro. Gli altri 4 studi detti "caso-controllo" e per questo estremamente rigorosi, comprendevano in totale altre **11.303 donne** con tumore al seno (casi) e **10930 donne sane** (controlli). E' emerso che, tra le donne che avevano sviluppato il tumore, una percentuale leggermente più alta era stata sottoposta a trattamenti per l'infertilità (2,2% contro 2.5%) : tale dato però non era statisticamente significativo. A conclusioni simili erano giunti altri importanti studi (2,3).

Nel 2007 l'American Journal of Epidemiology pubblicò i risultati di un grosso lavoro danese (4) condotto su **54.362 donne** infertili. Anche questo studio non evidenziò un aumento di rischio di cancro dopo l'uso di induttori dell'ovulazione.

Infine recentemente c'è stata anche l'introduzione di nuove tecniche e possibilità nell'ambito della medicina della riproduzione come quelle della preservazione della fertilità nelle donne affette dal cancro. Infatti queste donne, terminate le cure, possono addirittura accedere a un percorso di Fecondazione assistita. Infatti oggi per loro esistono protocolli di stimolazione farmacologica specifici che utilizzano, oltre alle gonadotropine, i cosiddetti "inibitori delle aromatasi" (letrozolo) (5).

In conclusione, sebbene il tumore al seno possa essere influenzato in certe circostanze dagli ormoni, i dati scientifici ad oggi disponibili, derivanti dall'analisi di tutti gli studi scientifici pubblicati, non sono in grado di dimostrare una relazione di causa - effetto tra questa neoplasia e l'uso di farmaci per l'infertilità come le gonadotropine.

### **Tumore ovarico**

Nei paesi sviluppati, il cancro ovarico occupa il quinto posto come incidenza e rappresenta circa il 4% di tutte le neoplasie femminili. La maggior parte dei tumori ovarici origina dal tessuto che lo riveste (epitelio). La teoria più accreditata come causa di insorgenza di tumori ovarici è quella della frequente ovulazione. L'ovulazione, infatti, comporta un danno e una riparazione sulla superficie dell'ovaio (epitelio) con possibile alterazione del suo DNA. Se i farmaci come le gonadotropine stimolano maggiormente l'ovulazione i rischi, almeno in teoria potrebbero aumentare. Nel tentativo di verificare tale problematica la Danish Cancer Society ha supportato la realizzazione di un imponente lavoro di ricerca pubblicato nel 2009 sul British Medical Journal una delle riviste scientifiche più famose (6). Lo studio, molto ampio e ben fatto, è stato condotto su oltre **54.000 donne** sottoposte a terapia farmacologica (con gonadotropine, clomifene e hCG) e seguite fino all'età di 47 anni. Complessivamente sono stati diagnosticati 156 casi di tumore ovarico e, grazie al campione di studio molto numeroso, si è potuta fare un'analisi statistica attendibile sull'associazione tra farmaci e insorgenza di tumore. Il confronto, tra donne infertili sottoposte a terapia farmacologica e donne infertili non trattate, ha portato alla conclusione che il rischio generale di tumore ovarico non era influenzato in modo significativo dall'utilizzo dei farmaci ma dal fatto stesso di essere infertili (ricordiamoci che la gravidanza protegge dall'insorgenza del tumore). In questo studio non si è osservata neppure una relazione tra cancro dell'ovaio e il numero di cicli eseguiti.

A conferma di questi dati nel 2011 è stata pubblicata una revisione di tutti gli studi fatti sui farmaci stimolatori dell'ovulazione e il rischio di cancro. Anche in questo

caso, la maggior parte degli studi non ha evidenziato una causalità tra i suddetti farmaci ed il rischio di cancro ovarico (7).

### **Tumore endometriale**

Il cancro dell'endometrio (cioè di quella zona interna dell'utero che ogni mese cresce ed in parte si sfalda come mestruazione) occupa il quarto posto tra i tumori maligni più frequenti. Nel corso della vita, una donna su 37 sviluppa questa neoplasia. Tra le cause di rischio riconosciute ci sono squilibri ormonali come l'obesità e la mancanza di ovulazione. Vediamo allora gli studi più importanti.

Venn et al. [3] hanno riportato i risultati di una ricerca sull'incidenza del cancro in ben **29.700 donne** sottoposte a cicli di fecondazione assistita e seguite per tantissimi anni. I ricercatori hanno incluso in questo studio **20.656 donne** sottoposte a fecondazione in vitro con stimolazione ovarica e **9044 donne** sottoposte a fecondazione in vitro, ma senza l'uso di farmaci (cioè in ciclo naturale).

Dai risultati è emerso che i tumori dell'utero non erano più frequenti nelle donne trattate con i farmaci (solo 5 osservati contro i 4,6 attesi nella popolazione generale e con un rischio pari a 1.09), ma si presentavano molto più frequentemente invece nel gruppo di donne sottoposte a fecondazione assistita in ciclo naturale (7 osservati contro i 2.8 attesi nella popolazione generale e con un rischio di 2,47). È interessante notare che la forma più aggressiva di tumori era stata diagnosticata proprio nel gruppo di donne non trattate con farmaci (leiomiiosarcomi). Ma anche altri studi importanti (8) confermano l'assenza di correlazione tra l'uso di farmaci induttori dell'ovulazione e tumore all'utero.

Dall'insieme delle ricerche sembra che il rischio di tumore sia legato alle condizioni della donna preesistenti il trattamento (obesità, mancanza di ovulazione) piuttosto che all'uso di farmaci per ottenere l'ovulazione.

E' giusto perciò in questi soggetti usare maggiore attenzione ed effettuare più controlli per prevenire il rischio di tumore dell'endometrio correggendo anche gli squilibri ormonali ed i fattori di rischio come l'obesità.

**In conclusione da tutti gli studi più recenti ed importanti risulta un quadro rassicurante sul rischio di tumori mammari, ovarici ed uterini quando si usano farmaci ormonali per curare l'infertilità specialmente con la fecondazione assistita.**

**Riguardo altri tipi di tumore dagli studi finora eseguiti non è risultata nessuna evidenza di rischio per i farmaci ormonali degna di nota.**

### **Bibliografia**

1) *Int J Fertil Womens Med.* 2005 Nov-Dec;50(6):259-66.

In vitro fertilization and breast cancer risk: a review.

Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K

2) *Placenta.* 2008 Oct;29 Suppl B:169-77. doi: 10.1016/j.placenta.2008.08.007.

Infertility as a cancer risk factor - a review.

Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P.

3) *Lancet.* 1999 Nov 6;354(9190):1586-90.

Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation.

Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D.

4) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Jul;16(7):1400-7. Epub 2007 Jun 21.

Risk of breast cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study.

Jensen A, Sharif H, Svare EI, Frederiksen K, Kjaer SK.

5) *Fertil Steril.* 2012 Dec;98(6):1363-9.

Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer.

Reddy J, Oktay K.

6) *BMJ.* 2009 Feb 5;338

Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish Population Based Cohort Study.

Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, Kjaer SK.

7) *Curr Drug Saf.* 2011 Sep 1;6(4):250-8.

Ovulation inducing agents and cancer risk: review of literature.  
Impicciatore GG, Tiboni GM.

8) *Am J Epidemiol.* 1998 Jun 1;147(11):1038-42.

Cancer incidence in a cohort of infertile women.

Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, Oelsner G, Freedman L, Mashiach S, Lunenfeld B.

