CORSO DI AGGIORNAMENTO INTERATTIVO A.GI.CO.
Infertilità e Contraccezione

Associazione Ginecologi Consultoriali

ROMA 22 GIUGNO 2012
CENTRO STUDI
LA MARCIGLIANA

LE TERAPIE FARMACOLOGICHE NELL'INFERTILITA'

Drssa E. Gravotta

Clinic
Innovazione e ricerca in fecondazione assistita

Resp. Clinico Dr A. Colicchia

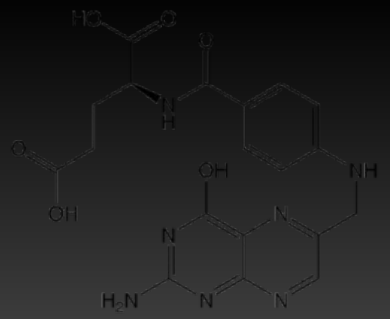
Terapie di supporto preconcezionale

ACIDO FOLICO

Terapie di sostegno per comorbosità

- INOSITOLO
- METFORMINA
- ESTROPROGESTINICI

ACIDO FOLICO



L'assunzione di A. Folico è in grado di prevenire i difetti del tubo neurale fetali, difetti cranio faciali, parto pretermine e basso peso alla nascita

Am j prev med 2010 (epub ahead of print)

Capacità di riduzione di tale rischio del 62%

Int j epid 2010; 39 (1): 110-121

Utile nelle donne che devono sottoporsi a IVF

Inositolo-PCOS

- **La forma metabolicamente attiva è il D-chiro-inositolo la cui utilità è stata dimostrata per il trattamento dell'insulinoresistenza e delle manifestazioni ad essa correlata**

(iperandrogenismo e oligoamenorrea)

Polycistic ovary syndrome: a guide to clinical management. 2005 ;136

Inositolo-PCOS

Uno studio recente dimostra come la somministrazione di mio-inositolo combinato con Acido Folico possa migliorare la qualità e il numero di ovociti recuperati al pick up in pazienti con pcos e ridurre il rischio di iperstimolazione.

Fert Steril 2009. Papaleo E.

Metformina-insulino resistenza

Insulino-resistenza come fattore che precede e che è responsabile dell'iperandrogenismo

Il 70% delle pazienti con PCO presenta insulinoresistenza

Insulina si comporta come un vero e proprio ormone gonadotropo a livello ovarico regolando la sintesi degli androgeni

→ iperandrogenismo

Medicina della riproduzione 2000

Metformina-insulino resistenza

Nella PCOS la somministrazione di metformina comporta:

- **Riduzione dei livelli plasmatici Testosterone**
- **Aumento della sintesi di SHBG**
- **Miglioramento sensibilità all'insulina**
- **Ripristino funzione ovarica normale**

Levotiroxina-ipotiroidismo subclinico

Gli ormoni tiroidei sembrano esercitare un ruolo a livello della granulosa coadiuvando l'azione dell'LH e dell'FSH

Endocrinol 1999; 140:1783-8

Livelli sierici aumentati di TSH rappresentano un fattore prognostico negativo nei confronti dell'outcome gravidico in PMA in particolare influenzando i tassi di fertilizzazione

J Assist Reprod genet 2003; 20: 210-15

Ipotiroidismo subclinico comporta una riduzione dei tassi di gravidanza e un aumento degli aborti nelle pz sottoposte a PMA rispetto le eutiroidee.

Thyroid 2012 jun; 22(6): 631-6

Levotiroxina-ipotiroidismo subclinico

Levotiroxina aumenta la qualità embrionaria e l'outcome gravidico nelle pz con ipotiroidismo subclinico sottoposte a PMA

Fert Steril 2011 apr; 95(5): 165

Il trattamento con Levotiroxina nelle pz con TSH >2,5 mIU/L porta ad un aumento statisticamente significativo dell' outcome gravidico nelle pazienti sottoposte a PMA

Fert Steril 2010 Dec 94(7): 2920-2

Deltacortene-positività autoAb

Diversi studi dimostrano come i

Pazienti con Ab anti cardiolipina positivi mostrano tassi ridotti di impianto e gravidanza in Pma e aumentato rischio di aborto

ACA + —~~un~~ fattore predittivo negativo che beneficia del trattamento medico pre stimolazione.

Am j reprod immunol 2011; 66 (6): 504-9

autoimmunitari

Deltacortene-positività autoAb

Le positività ACA –ANA (> 1:160) e LAC vengono trattate con Deltacortene x os 12,5 mg/die da 10 gg prima dell'inizio della stimolazione.

Endometriosi

Pazienti infertili con endometriosi presentano una <u>bassa risposta alle gonadotropine per una ridotta riserva ovarica</u> causata sia dalla patologia che dalla chirurgia eseguita nel tentativo di risolverla

TERAPIA MEDICA DELL'ENDOMETRIOSI

- Progestinici
- Analoghi del GnRH
- Danazolo
- EP

WORKING PROGRESS 1

PROGETTO DI STUDIO PER LA VALUTAZIONE DELL'EFFETTO DELLA TERAPIA OVAROSOPPRESSIVA (progestinico vs danazolo) PRESTIMOLAZIONE IN PAZIENTI CON ENDOMETRIOSI SEVERA SOTTOPOSTI A CICLI DI PMA

Unità Organizzativa di Fisiopatologia della Riproduzione e Fecondazione Assistita
Centro per la Salute della Donna S. Anna, ASL RMA

Estroprogestinici-amenorree

In caso di amenorree primarie o secondarie la somministrazione di estroprogestinici consente di identificare al termine di un ciclo di terapia il primo giorno per iniziare la stimolazione ovarica.

Nelle donne infertili l'uso di estroprogestinici prima di una stimolazione ovarica con antagonisti del Gnrh potrebbe peggiorare l'outcome gravidico.

Al contrario lo stesso utilizzo nei cicli con agonisti del Gnrh si associerebbe ad un outcome migliore.

cochrane database syst rev 2010. vol 20(1)

FARMACI PER L'INDUZIONE DELL'OVULAZIONE

ANTIESTROGENI

GONADOTROPINE

Induzione dell'ovulazione

Farmaci antiestrogeni

Agiscono a livello ipofisario in modo competitivo sui recettori per gli estrogeni bloccandoli ed inducendo una produzione endogena di FSH

Effetti antiestrogenici negativi uterini
diminuzione della produzione del muco cervicale e peggioramento qualità endometriale

→ I LIVELLO

Farmaci antiestrogeni

Clomifene citrato

Dosi variabili da 50 a 100 mg dal 2°-5° giorno del ciclo per 5 giorni

Cochrane Database Syst Rev 2007

Maggior efficacia delle gonadotropine rispetto agli antiestrogeni in termini di percentuali di gravidanza.

Hum Reprod 2008

Percentuale di gravidanza in caso di uso di CLomifene per ciclo di IIU: 5%
Tale dato in relazione al basso costo del farmaco rispetto alle gonadotropine giustifica il suo uso come primo approccio nelle coppie infertili

Cochrane Database Syst Rev 2007

Rischio di gravidanza multipla con Clomifene è comparabile a quello delle gonadotropine (9.8% vs 10% rispettivamente)

Induzione dell'ovulazione

Gonadotropine

Hanno in comune una catena di 92 aminoacidi detta subunità α, mentre differiscono per l'altra catena polipeptidica detta subunità β.

FSH **LH** **HCG**

↓

FSH menopausale urinario

FSH purificato urinario

FSH ricombinante

Induzione dell'ovulazione

Gonadotropine

FSH-u presenta diverse isoforme della stessa molecola

FSH-r presenta omogenicità in contenuto proteico, attività specifica, profili di isoforme

NO DIFFERENZE NELLE PERCENTUALI DI GRAVIDANZA

Induzione dell'ovulazione
Gonadotropine

I LIVELLO: FSH AL DOSAGGIO DI 75 UI/DIE DAL 3° GC PER 5 GG O FINO ALLA COMPARSA DI UN FOLLICOLO DOMINANTE

Esistono diversi studi che hanno confrontato IUI su ciclo naturale e su ciclo stimolato dai quali emerge che nelle coppie sottoposte a IUI per sterilità inspiegata l'utiizzo di gonadotropine è risultato piu efficace in termini di gravidanza rispetto alle IUI senza stimolazione ovarica

N Engl J Med 1999; 340(3):177-83
Cochrane database syst rev 2007 oct 17(4)

II LIVELLO: DOSE INIZIALI DI GONADOTROPINE TRA LE 150 E 300 UI PER I PRIMI 4-5 gg PER POI POTER ESSER MODIFICATE IN BASE ALLA RISPOSTA OVARICA INDIVIDUALE.

Induzione dell'ovulazione-HCG

L'induzione farmacologica dell'ovulazione si effettua mediante somministrazione di hCG, ormone che presenta una struttura chimica molto simile a quella dell'LH. L'hCG ha un tempo d'azione 24 volte maggiore rispetto all'LH determinando un effetto fotocitropico prolungato.

I LIVELLO: Somministrazione di 5000 UI di HCG quando il follicolo dominante raggiunge almeno 16 mm

II LIVELLO: Somministrazione di 10000 UI di HCG 36 h prima del pick up in pz non a rischio di iperstimolazione ovarica

INIBITORI DELL'OVULAZIONE SPONTANEA

GNRH

-TRIPTORELINA 0,1 MG

-BUSERELIN /TRIPTORELINA

INDUCONO UNA DESENSIBILIZZAZIONE IPOFISARIA PER AZIONE CONTINUA DEL GNRH CHE DOPO INIZIALE POTENTE STIMOLO CON CONSEGUENTE RILASCIO DI FSH E LH (EFFETTO FLARE UP)) AL QUALE SEGUE UNO STATO DI QUIESCENZA REVERSIBILE DOPO 10-15 gg DALLA SOSPENSIONE

DRUGS 2004 ; 64: 297-322

COCHRANE DATABASE SYST REV 2000

ANTAGONISTI DEL GNRH

INIBITORI DELL'OVULAZIONE SPONTANEA

-CETRORELIX 0,25 mg

-GANIRELIX 0,25 mg

RISPETTO AGLI AGONISTI NON PROVOCANO UN RILASCIO DI GONADOTROPINE ENDOGENE MA UNA SOPPRESSIONE IMMEDIATA E REVERSIBILE DELLA SECREZIONE GONADOTROPINICA

HUMAN REPROD UPDATE 2002; 8: 279-90

PREPARAZIONE ENDOMETRIALE PER TRANSFER DI EMBRIONI CRIOCONSERVATI "FINESTRA D'IMPIANTO"

ESTRADIOLO VALERATO X OS AL DOSAGGIO MEDIO DI 6 mg/DIE PER 28 gg

SPESSORE ENDOMETRIALE OTTIMALE > 6 mm

SUPPORTO FASE LUTEINICA I LIV

Ad oggi non è presente una revisione sistematica della letteratura inerente la supplementazione della fase luteale nei cicli di IUI

RAZIONALE DEL NON UTILIZZO I LIVELLO

SECONDO IL GRUPPO ESHRE CAPRI WORKSCHOP 2009 NON ESISTONO EVIDENZE BIOLOGICHE O CLINICHE ROBUSTE CHE GIUSTIFICHINO LA SUPPLEMENTAZIONE CON PROGESTERONE NEI CICLI DI IUI CON STIMOLAZIONE MODERATA (2-3 FOLL A CICLO)

HUMAN REPROD UPDATE 2009 MAR 6

HCG SOMMINISTRATA PER L'INDUZIONE DELL'OVULAZIONE HA UN EMIVITA RELATIVAMENTE LUNGA MANTENENDOSI A CONCENTRAZIONI SIGNIFICATIVE FINO A 10 GG DALLA SOMMINISTRAZIONE.

FERTIL STERIL 2008 AUG 8

SUPPORTO FASE LUTEINICA

RAZIONALE DELL'UTILIZZO I LIVELLO

Riduzione livelli di LH x feedback con conseguente deiscenza precoce del corpo luteo e fase luteale breve.

Maggiori livelli di E2 circolanti determinerebbero alterazioni istologiche dell'endometrio e conseguente compromissione impianto embrionale

SUPPORTO FASE LUTEINICA II LIV

SUPPLEMENTAZIONE DI PROGESTERONE

↓

NEI CICLI FIVET SI INSTAURA UNA LUNGA SOPPRESSIONE DI GNRH ENDOGENO PER CUI I LIVELLI DI LH SONO SOPPRESSI CON UNA CONSEGUENTE RIDUZIONE DI PRODUZIONE DI PROGESTERONE DA PARTE DEL CORPO LUTEO

Supplementazione di progesterone naturale al dosaggio di 600 mg /die

Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10):CD009154.

Cochrane Database Syst Rev. 2011
Luteal phase support for assiste
cycles.

Hum Reprod. 2011 Oct;26(10):
GnRH agonist ovulation tr
progesterone-free luteal s
study.

J Assist Reprod Gene
Epub 2011 Jul 1.
Estradiol suppl
Poor respond
a randomiz

Fertil Steril.
Comparis
gel and
in 1,373 wom
a randomized clinic

FARMACI "COADIUTORI" DELL' IMPIANTO

CARDIOASPIRINA

PROPRIETA' ANTINFIAMMATORIE, VASODILATATRICI E ANTI AGGREGANTI CHE POTREBBERO AGEVOLARE L'IMPIANTO DELL'EMBRIONE, IL TASSO DI GRAVIDANZA E L'OUTCOME

Hum Reprod. 2002;17:1146–8

ANCORA DATI DISCORDANTI

Ruopp et al. Fertil Steril 2008 Jul;90(1):71-6. Epub 2007 Sep 24.

Gelbaya et al. Hum Reprod Update Advance Access. 2007:1–8

FARMACI “COADIUTORI” DELL’ IMPIANTO

EPARINE BASSO PESO MOLECOLARE

Il ruolo potenziale dell’ EBPM, indipendentemente dall’azione che svolge sul sistema coagulativo è legato alla sua capacità di interagire con un’ampia varietà di proteine che possono influire sul fisiologico processo dell’impianto embrionario e sullo sviluppo del trofoblasto

Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patiets with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial.

et al. Hum Reprod 2009; 24(7): 1640-1647

150 pz

Terapia Eparinica per l'impianto

The role of low-molecular-weight he n d in sodium administration recurrent implantation failure: a pr ve ne during the luteal phase of in vitro quasi-randomizedb controlled study tio s: a prospective randomised study.

Berker et al. Fertil Steril. 2011; 95 (8): 2499-2502

Noci et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011; 154(2):172-6

207 pz

172 pz

WORKING PROGRESS 2

Ruolo dell'eparina nell'impianto embrionario in pazienti non trombofiliche: uno studio pilota

Pergolini I, Gilio B, Rampini MR, Marconi D, Alfano P, Verlengia C, Alviggi E, Colicchia A.
Unità Organizzativa di Fisiopatologia della Riproduzione e Fecondazione Assistita
Centro per la Salute della Donna S. Anna, ASL RMA
Resp. Dr. Antonio Colicchia

Role of heparin in embryo implantation in women without inherited trombophilia: a pilot study

Colicchia A, Pergolini I, Gilio B, Rampini MR, Marconi D, Alfano P, Verlengia C, Alviggi E.
Physiopathology and Assisted Reproduction Unit of S. Anna Centre, ASL RMA, Rome, Italy
Resp. Dr. Antonio Colicchia

Potential actions of heparin on implantation

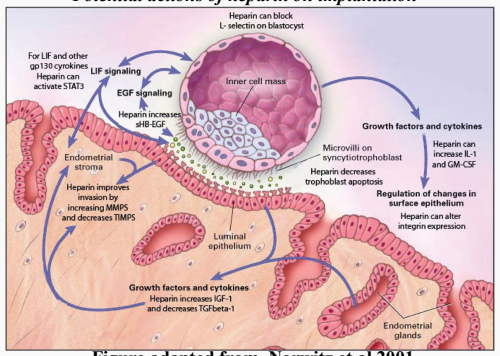
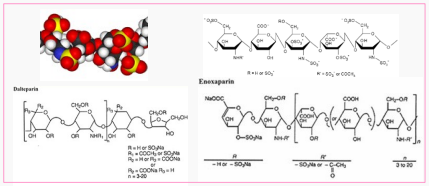


Figure adapted from Norwitz et al 2001

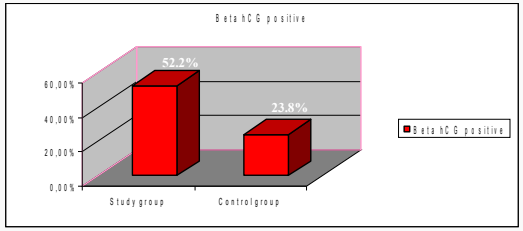
The implantation step is one of the most complex process characterized by the action of multiple molecules that play an important role in embryo invasion.
Several studies suggest a beneficial role of heparin in embryo implantation. The effects of heparin are not restricted to anticoagulation role. It seems to be directly or indirectly involved in the adhesion of the blastocyst. Heparin modulates trophoblast apoptosis, regulates in vitro trophoblast invasiveness and placental production of matrix metallo proteinases and tissue inhibitors and interacts with several adhesion molecules, growth factors, cytokines and other enzymes.
Purpose of our study was to evaluate the pregnancy rate after the administration of low molecular weight heparin (LMWH) in women without inherited thrombophilia (factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation and protein C, protein S, antithrombin III deficiency), with recurrent IVF embryo-transfer failure defined as two or more previous failed cycle.

Molecular structure of heparin



Forty-four women treated in our IVF Unit, aged 31-42 years with two or more previously IVF embryo-transfer failure, tested for the absence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation and with normal levels of protein C, protein S, and antithrombin III were eligible for our study. Patients were randomly allocated into two groups.
The study group included 23 women and received Dalteparin 2500 UI/die started on the day of embryo-transfer and continued until the result of β-hCG levels.
The control group was composed by 21 patients who received no treatment in addition to routine luteal phase support. Both groups underwent controlled ovarian stimulation with short or long protocol before ICSI.

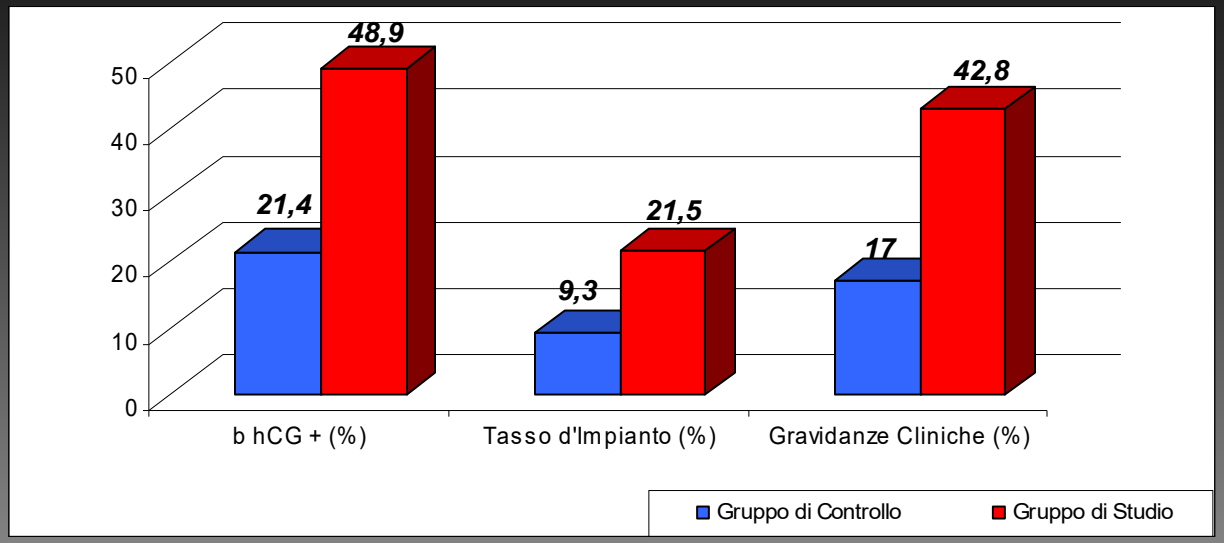
Clinical Parameters	Study Group	Control Group	*P*-value
Partecipants	23	21	
Age (Years)	37.3 (2.7)	37.2 (3.2)	p=0.84
Number of previous failed attempts	2.4 ± 0.7	2.5 ± 0.7	p=1.00
Number of embryos transferred	2.0 ± 0.9	2.1 ± 0.8	p=1.00
Number of embryos grade A transferred	1.2 ± 0.9	1.1 ± 0.9	p=1.00
Day transfer	2.7 ± 0.9	2.6 ± 0.7	p=1.00
Seminal Fluid Parameters			
Average volume	3.1 ± 1.2	3.4 ± 1.3	p=0.351
N/ml of spermatozoa	36.0 ± 28.1	40.8 ± 26.3	p=0.826
N/tot of ejaculate	98.3 ± 79.3	121.9 ± 74.7	p=0.314
Progressive motility	30.7 ± 18.0	32.6 ± 18.9	p=0.98
Non progressive motility	13.9 ± 7.5	14.0 ± 8.5	p=1.00
Atypical forms	71.3 ± 13.8	69.0 ± 13.0	p=1.00



The two groups, respectively control and study group, were homogeneous for age (mean age 37.2 vs 37.3; p = 0.84), number of previous attempts (2.5 ± 0.7 vs 2.4 ± 0.7, p =1.00), numbers of embryos transferred (2.0 ± 0.9 vs 2.1 ± 0.8, p= 1.00), number of embryos grade A transferred (1.1 ± 0.9 vs 1.2 ± 0.9, p= 1.00), day transfer (2.6 ± 0.7 vs 2.7 ± 0.9, p=1.00) and seminal fluid parameters (volume, n/ml of spermatozoa, n/tot of ejaculate, progressive and non progressive motility and atypical forms).
The βhCG was positive in five women of the control group (23.8%) and in twelve women of the study group (52.2%); this difference was at the limits of statistical significance (p=0.05).
Comparisons between two groups were examined by chi-square tests for dichotomous variables (or Fisher exact test when appropriate) and Kolmogorov Smirnov test for continuous variables.
A multivariate analysis between heparin therapy, average number of grade A embryos transferred, day transfer, n/ml of spermatozoa and atypical forms showed that the odds ratio of heparin therapy was 15.2 (95% CI 1.6-145.8, p= 0.018) in determining positive βhCG.

Our data suggest that the administration of low molecular weight heparin plays an important role in embryo implantation in women without inherited thrombophilia with recurrent IVF failure, but further studies are needed with larger samples to confirm our preliminary data.

Risultati



- **Il dosaggio della βhCG è risulatato positivo in 24 donne del gruppo di studio (48.9%) ed in 12 donne del gruppo di controllo (21.4%)**
- **Il tasso di impianto del gruppo di studio è risultato del 21.4% vs il 9.3% del gruppo di controllo**
- **La percentuale di gravidanza clinica è del 42.8% nel gruppo di studio vs il 17% del gruppo di controllo**

Differenze al limite della significatività statistica (p = 0.07)

Complicanze della PMA

Sindrome da iperstimolazione ovarica -OHSS

INGRANDIMENTO GONADICO ECCESSIVO ASSOCIATO A TRASUDAZIONE DI LIQUIDI, PROTEINE ED ELETTROLITI NEL TERZO SPAZIO. TALI FENOMENI SONO ASCRIVIBILI ALL'ECCESSIVA PRODUZIONE DI ESTRADIOLO DA PARTE DELL' OVAIO CHE PORTA ALLA LIBERAZIONE DI UNA SERIE DI SOSTANZE AD AZIONE VASOATTIVA

FORMA LIEVE

FORMA MODERATA

FORMA SEVERA

TUTTI I FARMACI IMPIEGATI PER LA STIMOLAZIONE OVARICA POSSONO INDURRE LA OHSS

Prevenire l'iperstimolazione ovarica

- 1- IDENTIFICAZIONI PZ A RISCHIO
- 2- PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA
- 3- SCRUPOLOSO MONITORAGGIO E2

Non modifica i tassi di fertilizzazione, d'impianto e di gravidanza fertil Steril 2008

- 4-COASTING SE E2> 3000 pg/ml
- 5- GNRHa AL POSTO DELL'HCG NEI CICLI CON GNRHant

SINDROME DA IPERSTIMOLAZIONE E CABERGOLINA

Il meccanismo d'azione nel prevenire l'OHSS si esplica mediante l'inibizione della produzione della VEGF da parte delle cellule della granulosa ed interviene sulla regolazione di alcune citochine

Trattamento farmacologico dell'iperstimolazione

La cabergolina è un agonista dopaminergico a lunga durata d'azione con emivita di 65 ore

Alvarez et al 2007

Somministrazione di Cabergolina per 8 giorni a partire dal giorno del pick-up:
L'incidenza di iperstimolazione è risultata del 20% nel gruppo delle trattate e del 43.8% nel gruppo di controllo

Carizza et al 2008

La cabergolina ha effetti positivi sulle forme precoci che si manifestano entro il 9 giorno dalla somministrazione di hCG, meno nelle forme

Garcia-Velasco et al 2009

Non interferendo con i meccanismi di impianto, né con il tasso di poliabortività la cabergolina si è rivelata utile per prevenire l'iperstimolazione in donne in terapia con gonadotropine

Trattamento farmacologico dell'iperstimolazione

Il trattamento più efficace è la prevenzione della sindrome

FORME LIEVI

Non richiedono alcun intervento attivo da parte del medico in quanto si auto-estinguono nel giro di 15-20 giorni. Sono previsti:

- Riposo
- Adeguata idratazione per via naturale
- DIETA IPERPROTEICA

FORME MODERATE

Richiedono attento monitoraggio della donna anche domiciliare tramite:

- Valutazione diuresi nelle 24 ore
- Valutazione della PA, del peso corporeo e della circonferenza addominale

Trattamento farmacologico dell'iperstimolazione

FORME SEVERE

Richiedono immediata ospedalizzazione con:

- **Valutazione diuresi nelle 24 ore**
- **Valutazione della PA, del peso corporeo e della circonferenza addominale**
- **Esecuzione dell'emocromo con attenta valutazione dell'ematocrito**

SCOPO DELLA TERAPIA: agire su

Volume plasmatico
-ALBUMINA

- **Cristalloidi (Ringer)**
- **Soluzioni Colloidali**

Equilibrio elettrolitico (correzione di iposodiemia e iperpotassiemia)
-diuretici ansa
-resine a scambio ionico

Prevenzione delle complicanze Tromboemboliche

- **EBPM al dosaggio di 4.000 UI giornaliere**

Trattamento ascite

Paracentesi con reintegro di albumina

TERAPIE PER L'INFERTILITA' E RISCHIO ONCOLOGICO

Premessa…

OGNI DONNA HA UN RISCHIO DI CIRCA 1,8 % DI SVILUPPARE CANCRO OVARICO NELLA SUA VITA E

RISCHIO INTRINSECO ELEVATO

TERAPIE PER L'INFERTILITA' E RISCHIO ONCOLOGICO

?

Lancet. 1995 Oct 14;346(8981):995-1000.
Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation.

"...ovarian stimulation with IVF is not associated with an increased risk of breast cancer. Although there was no significantly increased risk of ovarian cancer after ovarian stimulation with IVF the small number of cases limits the conclusions that can be drawn."

Fertil Steril. 2006 Apr;85(4):819-26. Epub 2006 Mar 9.
Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature.

"...Overall, the findings on ovarian cancer (especially invasive epithelial and non-epithelial) risk associated with fertility drug treatment are reassuring. However, a stronger association between fertility drug use and borderline tumors of the ovary has been observed."

Hum Reprod. 2011 Dec;26(12):3456-65. Epub 2011 Oct 26.

Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort.

Ovarian stimulation for IVF may increase the risk of ovarian malignancies, especially borderline ovarian tumours.

Fertil Steril. 2012 Feb;97(2):440-4. Epub 2011 Dec 19.

Impact of infertility regimens on breast cancer cells: follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone lack a direct effect on breast cell proliferation in vitro.

Follicle-stimulating hormone, LH, and hCG do not appear to cause an increase in cell proliferation or colony growth in either normal or malignant mammary epithelial cell lines.

Gynecol Endocrinol. 2012 Apr 5. [Epub ahead of print]

Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up.

No excess risk associated with exposure to gonadotropins was observed. Infertility was found to be associated with significant increased risk for endometrial cancer and borderline increased risk for breast cancer. Ovarian cancer risk was not found to be elevated. No significant excess risk was associated with treatment with ovulation induction.

TERAPIE PER L'INFERTILITA' E RISCHIO ONCOLOGICO

CONCLUSIONI

Al momento attuale e dopo 20 anni di studi esiste una debole associazione tra l'uso del Clomid per più di 12 cicli e il rischio di carcinoma ovarico, così come esiste tra l'uso di farmaci per la stimolazione ovarica e rischio di tumori borderline, mentre <u>nessuna associazione è stata riscontrata tra uso di gonadotropine e carcinoma ovarico o mammario.</u>

GRAZIE PER L’ATTENZIONE