

## THUỐC ĐIỀU TRỊ HIẾM MUỘN VÀ UNG THƯ



**Bác sĩ Vũ Nhật Khang**  
*Bệnh viện Mỹ Đức*

Việc sử dụng các thuốc điều trị hiếm muộn đã làm dấy lên mối lo ngại về tính an toàn của các loại thuốc này ảnh hưởng lâu dài trên sức khỏe của bệnh nhân, do thuốc có thể làm thay đổi rất nhiều các hormone nội sinh và trong quá trình rụng trứng. Có rất nhiều nghiên cứu lâm sàng gợi ý có mối liên quan giữa thuốc điều trị hiếm muộn và ung thư, tuy nhiên, kết quả của những nghiên cứu này thường không rõ ràng. Các nghiên cứu này có nhiều hạn chế về phương pháp nghiên cứu, bao gồm: mất dấu, không theo dõi bệnh nhân, sai lệch do nhớ lại, không kiểm soát được các yếu tố gây nhiễu liên quan đến nguy cơ ung thư... Hơn nữa, tần suất mắc ung thư thấp, thường xảy ra khi bệnh nhân lớn tuổi, do đó rất khó để thiết lập mối liên hệ nhân quả giữa thuốc và ung thư. Tuy nhiên, việc tìm hiểu mối liên quan giữa thuốc điều trị hiếm muộn và ung thư rất quan trọng do việc sử dụng các thuốc điều trị hiếm muộn đã trở nên phổ biến, với hơn 1 triệu chu kỳ được báo cáo mỗi năm trên toàn thế giới và số còn lại rất nhiều chưa được báo cáo rõ ràng.

Cuối năm 2016, Hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ vừa phát hành một hướng dẫn lâm sàng đánh giá mối liên quan giữa ung thư và thuốc điều trị hiếm muộn. Hướng dẫn lâm sàng này dựa trên các tổng quan hệ thống có trong y văn từ năm 1966 cho đến năm 2015.

### UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

Ung thư buồng trứng là ung thư hiếm gặp và chiếm khoảng 3% trong tất cả các ung thư ở phụ nữ. Số trường hợp ung thư buồng trứng được chẩn đoán mới trong mỗi năm tại Hoa Kỳ khoảng 20.000 ca (CDC, 2016). Tình trạng sinh có mối liên quan nghịch với nguy cơ ung thư buồng trứng; do đó, những phụ nữ hiếm muộn dễ bị ung thư buồng trứng so với những phụ nữ có con bình thường. Một số giả thuyết giải thích khi điều trị hiếm muộn có thể làm thay đổi tần suất mắc ung thư buồng trứng, đặc biệt với ung thư biểu mô buồng trứng. Giả thuyết rối loạn quá trình rụng trứng qua nhiều năm làm tăng nguy cơ ung thư. Thuyết này được hỗ trợ bởi các nghiên cứu

quan sát thấy ung thư buồng trứng giảm ở những phụ nữ đã có con hoặc sử dụng các thuốc ức chế rụng trứng. Thuyết cho rằng các thuốc điều trị hiếm muộn thường gây ra hiện tượng rụng trứng xảy ra ở nhiều nơi trong buồng trứng, trong một chu kỳ và làm tăng nguy cơ ung thư buồng trứng; trong khi đó, thuốc ngừa thai dạng uống làm giảm nguy cơ ung thư do ức chế quá trình rụng trứng và giúp biểu mô tử sửa chữa. Tuy nhiên, các bằng chứng hiện tại đã chống lại thuyết trên và cho rằng ung thư buồng trứng có nguồn gốc ở buồng trứng. Các thuyết hiện tại cho rằng các ung thư buồng trứng có thể bắt nguồn từ vùng chậu và ảnh hưởng đến buồng trứng sau đó. Ví dụ, có bằng chứng cho thấy ung thư nhầy buồng trứng ác tính cao có thể bắt nguồn từ ống dẫn trứng. Do đó, thuyết rối loạn quá trình rụng trứng và ung thư buồng trứng đã được đặt câu hỏi lại sau khi có thuyết trên.

Ngoài ra, còn có một số thuyết khác cho rằng thuốc điều trị hiếm muộn, bản thân nó có thể dẫn tới ung thư buồng trứng. Theo các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm, có hơn một nửa các trường hợp ung thư biểu mô trên khối u có biểu hiện các receptor gonadotropin. FSH, LH và estradiol kích thích các tế bào biểu mô buồng trứng tăng sinh và ức chế quá trình chết tế bào theo chương trình ở biểu mô buồng trứng. Tuy nhiên, các nghiên cứu tại phòng thí nghiệm không thể cung cấp cơ chế chính xác thuốc điều trị hiếm muộn có thể làm thay đổi nguy cơ ung thư buồng trứng. Hơn nữa, thuyết trên không trả lời được rằng chỉ tiếp xúc thuốc trong thời gian điều trị hiếm muộn có thể thay đổi nguy cơ trọn đời bị ung thư hay không hoặc khi có thai sau điều trị hiếm muộn sẽ làm tăng hay giảm nguy cơ bị ung thư.

### **Ung thư buồng trứng xâm lấn**

Phụ nữ bị hiếm muộn, chưa từng có thai và mãn kinh muộn có nguy cơ cao bị ung thư buồng trứng xâm lấn và nguy cơ này độc lập với điều trị hiếm muộn. Hơn nữa, ung thư buồng trứng là bệnh lý hiếm và thường gặp khi bệnh nhân lớn tuổi, do đó

cần phải theo dõi trong thời gian dài. Các nghiên cứu đánh giá mối liên quan được xuất bản vào thập niên 1990 cho rằng thuốc điều trị hiếm muộn có thể làm tăng tần suất mắc của ung thư buồng trứng. Tuy nhiên, các nghiên cứu này có một vài hạn chế: sử dụng dân số không phải hiếm muộn, có rất ít thử nghiệm quan sát ung thư trong nhóm nghiên cứu, sử dụng các kết cục không chính xác như kết hợp giữa u buồng trứng lành tính và ác tính, sai lệch do nhớ lại, không có khả năng định danh chính xác các thuốc điều trị hoặc thời gian điều trị, không có thông tin về liều lượng, không có kiểm soát các yếu tố gây nhiễu, cách sử dụng và chỉ định thuốc điều trị hiếm muộn đã thay đổi từ khi có những số liệu báo cáo ung thư buồng trứng. Những hạn chế này làm cho kết quả rất khó diễn giải.

Một số tổng quan hệ thống cũng đã tìm hiểu sự liên quan giữa thuốc điều trị hiếm muộn và ung thư buồng trứng, cho kết luận thuốc không làm tăng ung thư buồng trứng xâm lấn ở những bệnh nhân đã từng điều trị hiếm muộn hoặc khi so sánh với dân số chung. Tổng quan hệ thống lớn nhất được thực hiện bởi Cochrane (Rizzuto và cs., 2013), tổng quan này bao gồm 11 nghiên cứu bệnh chứng và 14 nghiên cứu đoàn hệ, với tổng số bệnh nhân là 182.972. Hầu hết các nhóm nghiên cứu cho thấy không có bằng chứng thuyết phục rằng thuốc điều trị hiếm muộn làm tăng nguy cơ ung thư buồng trứng xâm lấn.

### **Nguy cơ ung thư buồng trứng với từng loại thuốc cụ thể điều trị hiếm muộn**

Các thuốc điều trị hiếm muộn, bao gồm: clomiphene citrate (CC), gonadotropin và hCG không làm tăng nguy cơ phát triển thành ung thư buồng trứng xâm lấn. Nghiên cứu lớn nhất đánh giá nguy cơ ung thư buồng trứng với từng loại thuốc điều trị hiếm muộn, được thực hiện tại Đan Mạch (van Leeuwen và cs., 2011) với số bệnh nhân là 54.362, kết luận của nghiên cứu cho thấy không có tăng nguy cơ ung thư biểu mô ở những phụ nữ điều trị với gonadotropin, CC, hCG hoặc GnRH đồng vận. Hơn nữa, nghiên

cứu còn cho thấy không có mối liên quan giữa số chu kỳ điều trị, thời gian điều trị và tình trạng sinh sản. Một số nghiên cứu khác cũng có cho kết luận tương tự như vậy.

### U buồng trứng giáp biên ác

U buồng trứng giáp biên ác, được biết như là những khối u có tiềm năng ác tính thấp, chiếm khoảng 15% tất cả u buồng trứng. Đối nghịch với ung thư buồng trứng xâm lấn, u buồng trứng giáp biên ác thường được chẩn đoán trong độ tuổi sinh sản và có tiên lượng tốt hơn với hơn 95% số bệnh nhân sống sót sau khi được chẩn đoán bệnh.

Trong khi đó, có rất ít số liệu hỗ trợ tìm mối liên quan giữa ung thư buồng trứng xâm lấn và thuốc điều trị hiếm muộn; ngược lại, có rất nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên kết giữa thuốc điều trị và ung thư buồng trứng giáp biên.

Tổng quan hệ thống lớn nhất đánh giá nguy cơ u buồng trứng giáp biên sau khi điều trị hiếm muộn (Rizzuto và cs., 2013) gồm có 3 nghiên cứu bệnh chứng và 3 nghiên cứu đoàn hệ. Ba nghiên cứu kết luận có tăng nguy cơ ở những phụ nữ sử dụng thuốc điều trị hiếm muộn lên 2-3 lần. Tuy nhiên, các tác giả không thể thực hiện phân tích gộp để tính tổng nguy cơ tương đối do không đồng nhất giữa các nghiên cứu. Khi đánh giá từng loại thuốc điều trị hiếm muộn có liên quan hay không với buồng trứng giáp biên, thì thấy không tăng nguy cơ u buồng trứng giáp biên với CC đơn thuần, CC và

gonadotropin hoặc gonadotropin đơn thuần.

Một nghiên cứu so sánh tần suất mới mắc của u buồng trứng giáp biên trong quần thể hơn 19.000 phụ nữ điều trị IVF với 6.000 phụ nữ hiếm muộn không điều trị IVF và so với dân số chung với khoảng thời gian theo dõi trung bình 14,7 năm (Brinton và cs., 2014). Tần suất mới mắc u buồng trứng giáp biên ác cao hơn ở quần thể IVF khi so với với dân số chung cũng như nhóm hiếm muộn không điều trị IVF; trong khi đó, tần suất ung thư buồng trứng xâm lấn không có khác biệt giữa 3 nhóm.

Việc lí giải và tổng kết các kết quả từ các nghiên cứu quan sát hiện tại để tìm ra mối liên quan giữa u buồng trứng giáp biên và thuốc điều trị hiếm muộn vẫn là thử thách, do tính hiếm có của khối u và các vấn đề phương pháp nghiên cứu như kiểm soát các yếu tố gây nhiễu và sai lệch.

### UNG THƯ VÚ

Nguyên nhân của ung thư vú vẫn chưa được biết rõ, có thể bệnh do nhiều yếu tố rất phức tạp gây ra. Một thuyết giải thích cho sự phát triển của ung thư vú là do tiếp xúc quá nhiều với estrogen nội sinh (trước khi dậy thì hoặc hậu mãn kinh).

Tuy nhiên, khi gia tăng quá trình rụng trứng thì cũng có thể gia tăng tiếp xúc với progesterone. Các số liệu về gia tăng tiếp xúc với progesterone và ung thư vú rất đối nghịch. Progesterone là hormone bảo vệ nội mạc tử cung và nó cũng có khả năng ức chế sự phát triển khối u ở vú; do đó, khi có thai hoặc có con, có nghĩa là có tình trạng tăng progesterone và làm giảm nguy cơ ung thư vú. Các thuốc điều trị hiếm muộn làm tăng nồng độ estrogen, progesterone và làm tăng nguy cơ ung thư vú, đặc biệt ở các trường hợp sử dụng lâu dài. Tuy nhiên, cần nhớ rằng các thuốc điều trị hiếm muộn chỉ làm tăng nồng độ các hormone trong thời gian ngắn, do đó nếu sử dụng lâu dài, nghĩa là sử dụng qua nhiều chu kỳ điều trị thì làm tăng nguy cơ ung thư vú. Giải thích theo





sinh học, các thuyết trên có vẻ hợp lí nhưng kết quả từ các nghiên cứu thì rất đối nghịch. Một số kết quả nghiên cứu cho thấy tăng hoặc giảm và đôi khi không có ảnh hưởng nào đến nguy cơ mắc ung thư vú. Hơn nữa, một số yếu tố gây nhiễu khi đánh giá mối liên quan giữa ung thư vú và thuốc điều trị hiếm muộn bao gồm: tình trạng có thai, sinh con so khi lớn tuổi, mãn kinh trễ và hiếm muộn cũng được xem là một yếu tố làm tăng nguy cơ ung thư vú, cũng như các đặc điểm của dân số bị hiếm muộn. Các yếu tố trên có thể dẫn đến sai lệch kết quả khi đánh giá mối liên quan. Cũng giống như các loại ung thư khác, thời gian theo dõi trong hầu hết nghiên cứu có thể không phát hiện được bệnh. Do đó, nếu dựa trên các số liệu từ các nghiên cứu trên rất khó để diễn giải.

Có rất nhiều nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa ung thư vú và thuốc điều trị hiếm muộn. Hầu hết các nghiên cứu và tất cả các tổng quan hệ thống và phân tích gộp đều cho thấy không có tăng nguy cơ hoặc giảm nguy cơ sau khi điều trị hiếm muộn khi so sánh với phụ nữ hiếm muộn có điều trị và không điều trị cũng như với dân số chung. Một nghiên cứu đoàn hệ lớn đánh giá tần suất mới mắc ung thư vú ở dân số bị hiếm muộn và cho kết quả không có tăng tần suất mới mắc ở những phụ nữ có thực hiện IVF so với những phụ nữ không thực hiện IVF. Một nghiên cứu đoàn hệ khác với thời gian theo dõi hơn 30 năm (Lerner-Geva và cs., 2012) và kết luận ở những phụ nữ đã từng sử dụng CC hoặc gonadotropin không có tăng nguy cơ ung thư vú so với những phụ nữ chưa từng sử dụng các thuốc trên.

Trong khi hầu hết các nghiên cứu thất bại trong việc tìm mối liên quan giữa ung thư vú và thuốc điều trị hiếm muộn, thì một số nghiên cứu khác khi tách rời dữ liệu cho kết quả đối nghịch nhau, ung thư vú có liên quan với liều thấp hoặc liều cao CC, hiếm muộn do nguyên nhân nội tiết và độ tuổi khi điều trị lần đầu tiên. Một vấn đề cần quan tâm là do thời gian theo dõi của các nghiên cứu tương đối ngắn, chỉ có 2 nghiên cứu với thời gian theo dõi trên 30 năm và cho kết luận không có mối liên quan giữa thuốc điều trị và ung thư vú (Lerner-Geva và cs., 2012; Brinton và cs., 2013).

## UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

Ung thư nội mạc tử cung type 1 rất thường gặp và có liên quan với tình trạng tiếp xúc với estrogen, trong khi đó, progesterone là hormone bảo vệ chống lại ung thư. Thuốc điều trị hiếm muộn làm tăng nguy cơ tần suất mới mắc ung thư nội mạc tử cung do làm tăng sản xuất estrogen và giảm progestogen, bởi tác dụng của các thuốc kích thích trưởng thành noãn hay thuốc kích thích rụng trứng. Hầu hết các nghiên cứu cho kết quả rất ít, thời gian theo dõi ngắn hoặc không hoàn thành vì nhiều khi có tình trạng tăng insulin và cắt tử cung.

Một nghiên cứu hồi cứu gồm 12.193 phụ nữ hiếm muộn và theo dõi trong vòng 26 năm cho thấy không tăng nguy cơ mắc ung thư nội mạc tử cung khi điều trị với CC, gonadotropin hoặc kết hợp cả hai so với với những phụ nữ hiếm muộn không điều trị (Siristatidis và cs., 2013). Một nghiên cứu khác gồm 2.431 phụ nữ được chẩn đoán hiếm muộn và theo dõi hơn 20 năm cho thấy tần suất bị ung thư nội mạc tử cung sau điều trị CC hoặc hMG không tăng so với dân số chung. Tuy nhiên, khi điều trị kết hợp CC và hMG thì có tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung (Lerner-Geva và cs., 2012). Một phân tích tổng hợp cho thấy tăng nguy cơ mắc ung thư nội mạc tử cung ở những phụ nữ điều trị hiếm muộn so với dân số chung, nhưng khi so với các phụ nữ hiếm muộn có điều trị và không điều trị thì nguy cơ này như nhau (Hannibal và cs., 2008).

## CÁC UNG THƯ KHÁC

### Ung thư tuyến giáp

Ung thư tuyến giáp thường gặp ở nữ hơn nam, đặc biệt trong độ tuổi sinh sản. Một số yếu tố liên quan làm tăng nguy cơ ung thư tuyến giáp bao gồm đa sản và sử dụng hormone ngoại sinh như thuốc ngừa thai uống và liệu pháp hormone thay thế. Một phân tích gộp gồm 6 nghiên cứu khác nhau cho thấy thuốc kích thích buồng trứng không làm tăng nguy cơ ung thư tuyến giáp.

Hai nghiên cứu cho thấy không tăng nguy cơ ung thư tuyến giáp ở những phụ nữ đã từng sử dụng CC, không khác biệt về liều lượng và thời gian điều trị; tương tự như vậy với gonadotropin. Một nghiên cứu khác cho thấy tăng có ý nghĩa thống kê ung thư tuyến giáp ở những bệnh nhân đã từng sử dụng CC và progesterone đơn thuần, tuy nhiên không làm tăng nguy cơ với gonadotropin (Tomao và cs., 2014).

### Ung thư tế bào hắc tố

Tỉ lệ mắc ung thư tế bào hắc tố đã tăng lên trong suốt 50 năm qua, đặc biệt ở phụ nữ và có liên quan đến tình trạng sinh của phụ nữ, sinh con ít, muộn và sử dụng thuốc ngừa thai. Có nhiều nghiên cứu và một tổng quan hệ thống đánh giá nguy cơ mắc ung thư tế bào hắc tố với thuốc điều trị hiếm muộn. Tất cả cho thấy không tăng nguy cơ mắc ung thư tế bào hắc tố sau khi điều trị hiếm muộn (Althuis và cs., 2005; Tomao và cs., 2014).

### Ung thư đại tràng

Có ba nghiên cứu đánh giá sử dụng thuốc điều trị hiếm muộn và ung thư đại tràng trong hướng dẫn này. Một nghiên cứu đánh giá ung thư đại tràng ở 8.422 bệnh nhân có sử dụng thuốc kích thích buồng trứng và không thấy liên quan với CC (Spaan và cs., 2016). Nghiên cứu thứ 2 với thời gian theo dõi lâu

hơn (21 năm) đánh giá tần suất mắc ung thư đại trực tràng ở 19.158 bệnh nhân có kích thích buồng trứng và thụ tinh trong ống nghiệm so với 5.950 bệnh nhân có điều trị hiếm muộn, nhưng không thực hiện IVF (nguyên nhân ODT, có kích thích và không có kích thích, bơm tinh trùng, CC hoặc những bệnh nhân bỏ điều trị) và dân số chung được ghi nhận bởi trung tâm ung thư đại tràng quốc gia. Kết quả cho thấy không tăng nguy cơ mắc ung thư đại tràng ở nhóm thụ tinh trong ống nghiệm so với nhóm chứng. Tuy nhiên, tỉ lệ mắc ung thư đại trực tràng thấp hơn ở nhóm không thụ tinh trong ống nghiệm (Calderon-Margalit và cs., 2009).

### U lympho không Hodgkin

Chỉ có một nghiên cứu đánh giá nguy cơ u lympho không Hodgkin với thuốc điều trị hiếm muộn và cho thấy tăng nguy cơ khi sử dụng thuốc kích thích rụng trứng nhưng không tăng nguy cơ khi sử dụng CC đơn thuần (Yli-Kuha và cs., 2012).

### Ung thư cổ tử cung

Một vài nghiên cứu đánh giá nguy cơ ung thư cổ tử cung sau khi điều trị hiếm muộn và kết quả cho thấy không làm tăng nguy cơ mắc ung thư cổ tử cung so với dân số chung, cũng như khi so với bệnh nhân hiếm muộn. Hai nghiên cứu khác cho thấy giảm tần suất mắc ung thư cổ tử cung sau IVF (Rossing và cs., 1996; Kristiansson và cs., 2007). Một nghiên cứu khác ghi nhận ung thư cổ tử cung thấp hơn ở bệnh nhân có điều trị bằng CC (Rossing và cs., 1996).

## TÓM LẠI

- Các số liệu để đánh giá mối liên hệ giữa thuốc điều trị hiếm muộn và ung thư còn rất ít và chủ yếu từ các nghiên cứu quan sát (mức độ 2-2 hoặc thấp hơn).
- Điểm hạn chế của những nghiên cứu này gồm: cỡ mẫu nhỏ, phác đồ điều trị không đồng nhất, thiếu các thông tin về thời gian, liều điều trị, phân tích



hồi cứu và thời gian theo dõi sau điều trị ngắn.

- Có bằng chứng những phụ nữ hiếm muộn tăng nguy cơ bị ung thư vú, buồng trứng và ung thư nội mạc tử cung (mức độ B).
- Dựa trên các số liệu hiện có, có thể yên tâm rằng khi sử dụng thuốc điều trị hiếm muộn, không làm tăng nguy cơ ung thư buồng trứng xâm lấn và có bằng chứng nguy cơ ung thư buồng trứng xâm lấn không có khác biệt giữa những phụ nữ có sử dụng thuốc điều trị so với những phụ nữ bình thường (mức độ B).
- Trong khi một số nghiên cứu cho thấy tăng rất nhỏ nguy cơ tương đối mắc ung thư buồng trứng giáp biên sau điều trị hiếm muộn và hầu hết các nghiên cứu còn lại không có đủ bằng chứng cho thấy thuốc điều trị hiếm muộn làm tăng nguy cơ ung thư giáp biên (mức độ C).
- Điều quan trọng cần nhớ rằng nguy cơ tương đối này rất nhỏ và các ung thư giáp biên thường có quá trình phát triển chậm và tiên lượng thường tốt (mức độ B).
- Có bằng chứng các thuốc điều trị hiếm muộn không làm tăng nguy cơ mắc ung thư vú (mức độ B).
- Có bằng chứng các thuốc điều trị hiếm muộn không làm tăng nguy cơ mắc ung thư nội mạc tử cung (mức độ B).
- Có bằng chứng các thuốc điều trị hiếm muộn không làm tăng nguy cơ ung thư tuyến giáp xâm lấn (mức độ B).
- Không có bằng chứng cho thấy các thuốc điều trị hiếm muộn làm tăng nguy cơ ung thư tế bào hắc tố (mức độ C).
- Có bằng chứng các thuốc điều trị hiếm muộn không làm tăng nguy cơ ung thư đại tràng (mức độ B).
- Chỉ dựa trên một nghiên cứu duy nhất, do đó không có đủ bằng chứng cho thấy các thuốc điều trị hiếm muộn làm tăng nguy cơ mắc u lympho không Hodgkin (mức độ C).
- Có bằng chứng các thuốc điều trị hiếm muộn không làm tăng nguy cơ ung thư cổ tử cung (mức độ B).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Althuis MD, Scoccia B, Lamb EJ, Moghissi KS, Westhoff CL, Mabie JE et al. (2005). Melanoma, thyroid, cervical and colon cancer risk after use of fertility drugs. *Am J Obstet Gynecol*; 193:668-674. Level II-2.
2. Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, Westhoff CL, Niwa S, Ruggieri D et al. (2014). Long-term relationship of ovulation-stimulating drugs to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 23:584-593. Level II-2.
3. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Trabert B, Niwa S et al. (2013). Fertility drugs and endometrial cancer risk: results from an extended follow-up of a large infertility cohort. *Hum Reprod*; 28:2813-2821. Level II-2.
4. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Kleinhaus K, Perrin MC, Manor O et al. (2009). Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol*; 169:365-375. Level II-2.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Ovarian cancer statistics. Available at: <http://www.cdc.gov/cancer/ovarian/statistics/index.htm>. Accessed February 15, 2016.
6. Hannibal CG, Jensen A, Sharif H, Kjaer SK (2008). Risk of thyroid cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Hum Reprod*; 23:451-456. Level II-2.
7. Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, Kjaer SK (2009). Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish Population Based Cohort Study. *BMJ*; 338: b249. Level II-2.
8. Kristiansson P, Bjoer O, Wramsby H (2007). Tumour incidence in Swedish women who gave birth following IVF treatment. *Hum Reprod*; 22:421-426. Level II-2.
9. Lerner-Geva L, Rabinovici J, Olmer L, Blumstein T, Mashiach S, Lunenfeld B (2012). Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. *Gynecol Endocrinol*; 28:809-814. Level II-2.
10. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA (2013). Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev*; 8:CD008215. Level III.
11. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG (1996). In situ and invasive cervical carcinoma in a cohort of infertile women. *Fertil Steril*; 65:19-22. Level II-2.
12. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I et al. (2013). Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer – a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*; 19:105-123. Level III.
13. Spaan M, van den Belt-Dusebout AW, Burger CW, van Leeuwen FE, OMEGA-project group (2016). Risk of colorectal cancer after ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 14:729-737.e5. Level II-2.
14. Tomao F, Papa A, Lo Russo G, Zuber S, Spinelli GP, Rossi L et al. (2014). Correlation between fertility drugs use and malignant melanoma incidence: the state of the art. *Tumour Biol*; 35:8415-8424. Level III.
15. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AM, Lambalk CB, Kortman M et al. (2011). Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod*; 26:3456-3465. Level II-2.
16. Yli-Kuha AN, Gissler M, Klemetti R, Luoto R, Hemminki E (2012). Cancer morbidity in a cohort of 9,175 Finnish women treated for infertility. *Hum Reprod*; 27:1149-1155. Level II-2.