Uso di aspirina, FANS, paracetamolo e rischio di cancro al seno

Data 08 novembre 2009
Categoria oncologia

Non è stata osservata nessuna associazione forte tra l'uso di aspirina, FANS, paracetamolo e cancro al seno.

L'aspirina e altri antinfiammatori non steroidei (FANS) come l'ibuprofene, sono usati frequentemente nel trattamento di disturbi molto comuni quali dolori muscolari, infiammazioni, mal di testa. Alcuni dati hanno messo in luce una riduzione del rischio di patologie cardiovascolari e di cancro al colon (Dubè C et al. Ann Intern Med 2007; 146: 365-75) pertanto, recentemente l'uso di questi farmaci come agenti chemoprotettivi è aumentato. Esiste la speranza che questi farmaci possano prevenire anche altri tipi di tumori, tra cui il cancro al seno.
Nonostante le forti evidenze di un'associazione inversa tra l'assunzione di aspirina e di altri FANS e il rischio di cancro al seno, finora i dati epidemiologici hanno prodotto risultati contrastanti. L'uso di aspirina è stato inversamente associato con il rischio di cancro al seno in 6 studi prospettici, mentre nessuna associazione è stata osservata in altri 6 studi. Analogamente, sono state osservate associazioni inverse, positive e nulle con FANS e FANS non salicilati. La maggior parte degli studi prospettici ha incluso esclusivamente o prevalentemente donne in postmenopausa.
Poiché non esistono studi che mettano in relazione l'uso di questi farmaci con il rischio di cancro al seno in donne in premenopausa, l'obiettivo di questa analisi, condotta all'interno dello studio di coorte prospettico Nurses' Health Study II, è stato valutare l'associazione tra l'uso di aspirina, FANS non salicilati, paracetamolo e rischio di cancro al seno in queste donne.

Lo studio Nurses' Health Study II, della durata di 14 anni (1989-2003), ha coinvolto 112.292 donne di età compresa tra i 25 e i 42 anni, che all'inizio non presentavano diagnosi di cancro (ad eccezione del tumore cutaneo non melanoma) e al basale non si trovavano già in post menopausa e che avevano compilato un questionario che riportava informazioni relative allo stile di vita, inclusi i fattori di rischio per il cancro al seno e alla diagnosi di nuove patologie.
Nel questionario base proposto nel 1989 è stato chiesto alle partecipanti, in 3 quesiti differenti, se utilizzavano regolarmente (?2 volte settimana) paracetamolo, aspirina o altri FANS; questi dati sono stati aggiornati ogni due anni a partire dal 1993.
Le donne che hanno riportato un uso regolare sono state definite " consumatrici abituali" per il successivo periodo di 2 anni di follow-up (tra il 1989 e il 1993 il periodo di follow-up è stato di 4 anni). Le donne che hanno continuato a segnalare l'uso di antinfiammatori nel questionario successivo rimanevano classificate come consumatrici abituali, mentre quelle che hanno cessato di segnalarne l'impiego sono diventate "ex-consumatrici", sebbene queste donne potessero risultare "consumatrici abituali" ad un successivo questionario.
A partire dal 1993 (per l'aspirina) e dal 1995 (per il paracetamolo o per altri FANS) è stato posto il quesito relativo alla frequenza d'uso dei farmaci (definita o come giorni per settimana o come giorni per mese) ed è stata aggiornata ogni 2 anni. A partire dal 1999, con aggiornamento biennale, è stata richiesta la quantità di farmaco usata (compresse per settimana) per ciascuna categoria. La durata d'uso regolare è stata calcolata dal basale nel 1989 fino alla fine del follow-up. Per le donne che hanno mancato di compilare un questionario, le informazioni relative all'uso di farmaco sono state considerate a partire dal ciclo precedente.

Durante i 14 anni di follow-up, tra le donne in premenopausa, sono stati documentati 1345 casi di cancro invasivo al seno.
Se confrontate con le non utilizzatrici, le utilizzatrici attuali di aspirina non mostravano una diminuzione del rischio di cancro al seno (RR, 1.07; 95% CI 0.89-1.29). Il rischio tra le ex-utilizzatrici era leggermente più elevato (RR 1.21; 95% CI, 1.03-1.41).
La durata d'uso non era associata con il rischio di cancro al seno tra le utilizzatrici attuali (<5 anni: RR 1.03; 95% CI, 0.84-1.26; ?5 anni: 1.26; 0.88-1.80; p per il trend=0.55). Analogamente, la frequenza d'uso (giorni per settimana) non era associata al rischio di cancro (p=0.39).
L'uso attuale di FANS non salicilati è stato associato ad un modesto incremento del rischio di cancro al seno rispetto al non uso (RR, 1.16; 95% CI, 1.01-1.34), nonostante non ci fossero evidenze dell'esistenza di un trend nel rischio associato alla durata d'uso (<5 anni: RR, 1.18; 95% CI, 1.02-1.37; ?5 anni: 1.11; 0.88-1.39). L'uso pregresso, invece, non è stato correlato ad incremento del rischio di cancro al seno (RR, 1.06; 95% CI, 0.91-1.24).
Relativamente alla frequenza d'uso, è stato registrato un trend inverso (p=0.6) indicativo, che potrebbe essere stato causato da un notevole incremento del rischio osservato per un uso di FANS non salicilati per 2 o 3 giorni a settimana (RR 1.35; 95% CI, 1.09-1.67).

Nelle utilizzatrici attuali, il paracetamolo non era associato al rischio di cancro al seno (RR 0.99; 95% CI, 0.84-1.16) e neanche la durata d'uso (p=0.91) e la frequenza (p=0.60) risultavano associate ad un incremento del rischio.
Inoltre, l'associazione tra ciascuna categoria di farmaco e il rischio di cancro al seno non variava in funzione dello stato dei recettori degli estrogeni e del progesterone del tumore.

Uno dei principali punti di forza di questo studio è stato quello di focalizzarsi sulle donne in premenopausa. I dati sono stati raccolti prospetticamente, le informazioni riguardanti esposizione e covariate sono state aggiornate ogni 2 anni per tutto il corso del follow-up.
La raccolta dati relativa ad aspirina ed altri FANS non salicilati è stata effettuata separatamente allo scopo di valutare

queste due classi di farmaci sia indipendentemente che in associazione. L'uso di paracetamolo è stato considerato come confronto per determinare se il comportamento nell'assunzione di farmaci per il dolore possa influenzare il rischio. Lo studio ha inoltre esaminato l'associazione tra lo stato dei recettori per estrogeni e progesterone e il tumore.
Lo studio ha mostrato alcuni limiti quali: assenza di informazioni relative alla dose, mancata disponibilità dei dati di frequenza per i primi anni di follow-up, carenza di informazioni relative a durata e frequenza d'uso prima del 1989.

In generale, in questo ampio studio prospettico di coorte condotto su donne in premenopausa, con a disposizione 14 anni di informazioni relative all'esposizione e al follow-up, non è stata osservata nessuna associazione forte tra l'uso di aspirina, FANS, paracetamolo e cancro al seno.
Nonostante i dati sugli animali e gli studi in vitro suggeriscano che i FANS possono inibire la crescita tumorale, i dati epidemiologici non mostrano evidenze di questo tipo. Quindi, l'uso chemoprotettivo di aspirina e di altri FANS per il cancro al seno tra le donne in premenopausa non è consigliato.

Commento

Un commento allo studio ha messo in evidenza che alcuni aspetti del disegno dello studio stesso possono aver contribuito ai risultati negativi: 1) il rischio relativo di cancro invasivo al seno in premenopausa è inferiore rispetto alla postmenopausa; 2) una percentuale significativa di casi di cancro al seno nelle donne in premenopausa presenta i recettori per l'estrogeno, questo tipo di tumore non può essere prevenuto agendo su prostaglandine e aromatasi; 3) la carcinogenesi è un processo che può durare decadi e per intervenire in questo processo potrebbe essere richiesto un uso cronico di agenti che riducono il rischio di cancro.
Inoltre, gli autori dello studio hanno definito "uso regolare" di aspirina e altri FANS due o più assunzioni a settimana; tale definizione è accettabile per l'aspirina a causa del suo legame irreversibile con la COX mentre non lo è per gli altri FANS, i quali, a causa della reversibilità del legame, della loro farmacocinetica e dell'efficacia relativa, sulla base di questa frequenza d'uso esercitano un'azione saltuaria sulla COX e sull'aromatasi.
Infine, le utilizzatrici di FANS erano leggermente più anziane e facevano un maggior uso di alcool rispetto alle non utilizzatrici; queste caratteristiche potrebbero rappresentare fattori di rischio per il cancro al seno e potenziali fattori confondenti nella valutazione dell'efficacia dei FANS nella riduzione del rischio di cancro.

Conflitto di interesse

Nessunodichiarato.

Dottoressa Maria Silvia Gagliostro

Riferimentibibliografici

Eliassen AH et al. Use of aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen and risk of breast cancer among premenopausal women in the Nurses' Health Study II. Arch Intern Med 2009; 169: 115-21.

Kakarala M and Brenner DE. Invited commentary. Arch Intern Med 2009; 169: 121.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]