

Le statine riducono il rischio di cancro del polmone*

Studio caso-controllo su ampia scala nei veterani americani

Vikas Khurana, MD; Hanmanth R. Bejjanki, MD; Gloria Caldito, PhD; Michael W. Owens, MD

Background: Le statine sono comunemente usate per abbassare i livelli di colesterolo e sono note per la loro capacità di ridurre la crescita delle cellule tumorali in vitro in diversi modelli animali.

Metodi: Abbiamo studiato l'associazione tra cancro del polmone e uso di statine in pazienti arruolati nel gruppo dei "Veterans Affairs (VA) Health Care System". Lo studio retrospettivo caso-controllo è stato condotto usando i dati raccolti nel database "Veterans Integrated Service Networks 16 VA" dal 1998 al 2004. Abbiamo raccolto i dati di 483733 pazienti in otto diversi stati del Sud degli Stati Uniti. È stata effettuata una regressione logistica multipla per la correzione per fattori quali età, sesso, indice di massa corporea, fumo, diabete e razza. Per effettuare la statistica è stato usato un software per il calcolo statistico.

Risultati: Dei 483.733 pazienti inclusi nello studio, 163.662 (33,8%) ricevevano regolarmente statine e 7.280 pazienti (1,5%) avevano una diagnosi di cancro del polmone. L'uso di statine per più di 6 mesi era associato a una riduzione del rischio di cancro del polmone pari al 55% (odds ratio corretto, 0,45; intervallo di confidenza del 95%, da 0,42 a 0,48; $p < 0,01$). Inoltre, l'effetto protettivo delle statine è stato osservato in gruppi diversi per età e razza ed era indipendente dalla presenza di diabete, fumo o consumo di alcol.

Conclusioni: Le statine sembrano proteggere contro lo sviluppo del cancro del polmone e saranno necessari ulteriori studi per definire il ruolo protettivo di questi agenti.

(*CHEST Edizione Italiana 2007; 3:16-22*)

Parole chiave: cancro del polmone; farmacologia; medicina preventiva

Abbreviazioni: IMC = indice di massa corporea; IC = indice di confidenza; OR = odds ratio; VA = Veterans Affairs; VHA = Veterans Health Administration; VISN = Veterans Integrated Service Network; Vista = Veterans Health Information Systems and Technology Architecture

Negli Stati Uniti e nel mondo il cancro del polmone rappresenta la causa più comune di morte.

*Dal Department of Medicine (Drs. Khurana, Bejjanki, and Owens), Overton Brooks VA Medical Center; and Department of Biometry (Dr. Caldito), Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, LA.

Gli autori non hanno alcun conflitto d'interesse da dichiarare.

Manoscritto ricevuto il 6 aprile 2006; revisione accettata il 15 dicembre 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Vikas Khurana, MD, Overton Brooks VAMC, East Stoner Ave, 151 (Research), Shreveport, LA 71101; e-mail: khuranav@gmail.com

(*CHEST 2007; 131:1282-1288*)

L'American Cancer Society prevede che il cancro del polmone sarà responsabile di circa 160.000 morti negli Stati Uniti durante il 2005 rispetto ai 125.000 morti dovuti al cancro colon-rettale, del seno e della prostata, messi insieme.¹ Nel 1995, nel mondo, quasi 600.000 morti sono state conseguenza del cancro del polmone, e si pensa che questo numero crescerà nei prossimi decenni.

Il cancro del polmone è diverso dagli altri tipi di cancro per l'influenza di fattori di rischio modificabili quali l'esposizione al fumo di tabacco. Altri fattori di rischio identificabili sono l'esposizione ad asbesto, arsenico, nichel e idrocarburi policiclici aromatici. Anche i fattori genetici, dietetici e la presenza di malattie polmonari benigne, come la fibrosi polmonare,

rappresentano dei fattori di rischio. Al momento non esiste alcun agente preventivo che possa ridurre l'incidenza del cancro del polmone.

Gli inibitori della reduttasi del coenzima-A-3-idrossi-3-metilglutaril (statine) sono agenti ampiamente usati per il trattamento dei disordini lipidici, in particolare l'ipercolesterolemia. Il loro ruolo nel ridurre la mortalità, nella prevenzione primaria^{2,3} e secondaria⁴⁻⁶ nelle patologie coronariche, è ampiamente provato. Essi riducono anche l'insorgenza a lungo termine di eventi cerebrovascolari, in particolare dopo un evento coronarico.⁷⁻¹⁰ Le statine sono al momento tra i farmaci più comunemente prescritti, generalmente ben tollerati con un profilo di effetti collaterali sicuro e con i più importanti effetti collaterali consistenti nell'epatotossicità e nella miotossicità.¹¹ Diversi studi^{12,13} hanno dimostrato effetti benefici delle statine sull'incidenza del cancro. Noi abbiamo condotto questo studio per stabilire se le statine hanno un effetto positivo contro il cancro del polmone in una popolazione di veterani americani.

MATERIALI E METODI

Dati

L'organizzazione "Veterans Health Administration (VHA)" è suddivisa in 21 regioni amministrative note come "Veterans Integrated Service Networks (VISN)". Il VISN 16, o il "South Central Veterans Affairs (VA) Health Care Network", fornisce cure ai veterani in un'area che include otto stati quali Florida, Alabama, Mississippi, Louisiana, Arkansas, Missouri, Oklahoma e Texas. La rete, un sistema di cura integrato, include 10 centri medici, 33 ambulatori, 7 case di cura e 2 domiciliari. Esso rappresenta uno dei più grandi dei 21 VISN del VHA. Geograficamente, la rete copre circa 170.000 miglia quadrate e include più di 1,9 milioni di veterani. Il "Veterans Health Information Systems and Technology Architecture (Vista)"¹⁴ è un sistema elettronico integrato di raccolta di dati medici del VHA che contiene, tra le altre informazioni, notizie sui pazienti ricoverati e ambulatoriali, codici diagnostici e procedure, terapie e risultati dei test di laboratorio.¹⁵ Tutte queste informazioni, tranne le note scritte, possono essere tabulate automaticamente. Prima del 1995 i vari database VISN erano separati. In quell'anno il VISN 16 metteva a punto un sistema di informazioni esteso, standardizzando i dati di tutti i centri afferenti al VISN 16. Questo database conteneva i dati a partire dal 1 ottobre 1996. I dati del VISN 16 rappresentano un database amministrativo che contiene i dati raccolti prospetticamente, di tutti i pazienti trattati nel VISN 16. Le cartelle computerizzate contengono dati clinici e amministrativi inclusi dati sulla terapia, di laboratorio, segni vitali, dati economici e demografici. Le cartelle contengono inoltre altre informazioni quali l'abitudine al fumo e l'uso di alcolici. Tutte le diagnosi sono registrate secondo i codici dell'International Classification of Diseases (nona versione, modifica clinica). Esistono 750 milioni di file di dati organizzati in tabelle ai quali si può accedere tramite il server Microsoft SQL (Microsoft; Redmond, WA). I dati di ciascun centro vengono estratti mensilmente e le tabelle vengono formate dopo standardizzazione dei dati raccolti dai vari centri VISN. L'accesso a questi dati è monitorizzato e controllato. Il protocollo di studio, inclusi l'accesso e l'uso delle informazioni cliniche computerizzate dei pazienti, è stato autorizzato dal board istituzionale del VISN 16. È stato inoltre ottenuto il consenso informato per lo studio.

Protocollo

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo caso-controllo usando i pazienti inclusi nella rete VISN 16, con visite al "VA Health Care System" tra il 1 ottobre 1998 e il 1 giugno 2004. Per identificare questi pazienti è stato usato un server Microsoft SQL.

L'amministrazione del VA definisce come utente del "Health Care System" qualsiasi persona che è stata vista ambulatorialmente o è stata ospedalizzata nel VA Health Care System negli ultimi due anni. Noi abbiamo utilizzato questa definizione per identificare gli utenti recenti nel periodo tra il 1 ottobre 1998 e giugno 2004 per includerli nello studio. Sono stati esclusi i pazienti che utilizzavano il VA solo per le prescrizioni. Pertanto degli 1,4 milioni di pazienti del VISN 16 sono stati inclusi nello studio 483.733 utilizzatori recenti del VA Health Care System. La popolazione di pazienti era rappresentata da quelli con cancro del polmone, mentre coloro che non erano affetti da cancro rappresentavano i controlli.

Abbiamo effettuato un'analisi multivariata, effettuando una regressione logistica, per determinare l'effetto significativo dell'uso di statine sul rischio di cancro del polmone, dopo correzione per fattori quali età, sesso, razza, indice di massa corporea, fumo, diabete. I dati erano limitati a pazienti dai 18 ai 100 anni. L'IMC era definito in base al primo peso misurato (kg) diviso per l'altezza (metri) al quadrato. Per definire la razza sono stati usati i criteri del database VA. Il fumo e l'alcol venivano considerati fattori di rischio per la salute in quei pazienti che ne facevano uso. I dettagli sul tabagismo venivano tirati fuori da più di quaranta campi diversi. I campi venivano divisi in due gruppi, fumatori e non fumatori (mai fumato). I pazienti per i quali non si avevano i dati relativi al fumo venivano tirati fuori dall'analisi multivariata. Pertanto, l'odds ratio (OR) per comparsa di cancro in relazione all'uso di statine si riferisce solo a quei pazienti per i quali è nota la storia relativa al fumo. Il diabete era riportato come "presente" o "assente" e la data di diagnosi di diabete non influiva sull'analisi. La durata della terapia con statine veniva definita come il tempo di assunzione di statine prima della diagnosi di cancro del polmone oppure prima della data di completamento della raccolta dati. Si assumeva che i pazienti non avessero assunto statine prima della prescrizione da parte del VA. I pazienti che ricevevano statine dopo la diagnosi di cancro venivano esclusi dal gruppo dei consumatori di statine. La dose e il tipo di statina non venivano considerate nell'analisi. Per l'analisi veniva utilizzato un software per statistica (SAS versione 9.1.2; Cary, NC). Per determinare un'associazione significativa tra l'uso di statine e il cancro del polmone è stata utilizzata una regressione logistica multipla, aggiustata per le varie covariabili. Nell'analisi veniva calcolato l'OR e l'intervallo di confidenza del 95% (IC).

RISULTATI

I dati demografici dei casi e dei controlli sono mostrati nella Tabella 1. Gli uomini rappresentavano il 97,9% dei pazienti con cancro del polmone ($n = 7.124$). Dei 483.733 pazienti nello studio, 7.280 (1,5%) avevano il cancro del polmone e 163.662 pazienti (33,8%) ricevevano statine. L'uso di statine si osservava in 1.994 dei 7.280 pazienti (27,4%) con cancro del polmone e in 161.668 dei 476.453 pazienti (33,9%) senza cancro del polmone. Quelli che ricevevano statine dopo la diagnosi di cancro del polmone venivano inclusi nel gruppo senza statine nell'analisi per determinare l'esistenza di un'associazione significativa tra statine e cancro del polmone. Oltre all'uso di statine, altri fattori associati al cancro del polmone erano la

Tabella 1—Riepilogo statistico delle variabili studiate e degli OR corretti per cancro del polmone*

Variabili	Casi (con cancro; n = 7.280)	Controlli (senza cancro; n = 476.453)	OR grezzo (IC del 95%)	OR corretto (IC del 95%)†
Razza				
Bianca	4.140 (56,9)	174.774 (36,7)		
Afro-americana	1.164 (16,0)	63.193 (13,3)		
Ispanica	72 (1,0)	5.709 (1,2)	0,53 (0,42–0,67)‡	0,61 (0,47–0,80)‡
Indiani d'America/Alaska	20 (0,27)	1.084 (0,2)		
Asiatica/Isole dell'Oceano Pacifico	4 (0,05)	360 (0,1)		
Sconosciuta	1.880 (25,8)	231.333 (48,5)	0,34 (0,32–0,36)‡	0,46 (0,43–0,50)‡
Sesso				
Maschi	7.124 (97,9)	436.443 (91,6)		
Femmine	156 (2,1)	40.010 (8,4)	0,24 (0,20–0,28)	0,68 (0,56–0,83)
Uso di statine, anni				
> 0	1.994 (27,4)	161.668 (33,9)	0,73 (0,70–0,77)	0,55 (0,52–0,59)
> 0,5	1.548 (21,3)	151.409 (31,8)	0,61 (0,57–0,64)	0,45 (0,42–0,48)
Diabetici	1.783 (24,5)	103.382 (21,7)	1,17 (1,11–1,24)	1,12 (1,04–1,20)
Fumatori	3.623 (72,6)	180.896 (59,2)	1,82 (1,71–1,93)	2,13 (1,98–2,30)
Dati sul fumo mancanti	2.286 (31,4)	171.153 (35,9)		
Consumatori di alcol	3.153 (43,3)	186.413 (39,1)	1,19 (1,13–1,25)	0,93 (0,87–0,99)
Età, anni	68,5 ± 10,8 (26–97)	61,1 ± 15,1 (18–100)	1,04 (1,038–1,042)	1,04 (1,037–1,042)
IMC	26,5 ± 5,3 (15–65,1)	28,6 ± 5,5 (15–70)	0,92 (0,915–0,925)	0,948 (0,942–0,954)
Informazioni mancanti per l'IMC	705 (9,7)	89.556 (18,8)		

*I dati sono presentati come N. (%) o media ± DS (range) se non indicato diversamente.

†Corretto per gli effetti dell'età, razza, sesso, IMC, fumo, alcol e diabete.

‡Razza bianca.

razza, l'età, il sesso, l'IMC, il diabete, il consumo di alcol e il fumo. Non c'era un'interazione significativa tra l'uso di statine e alcuno di questi fattori significativi per il cancro del polmone. La regressione logistica multipla, con solo i principali effetti delle statine e le altre covariabili predittive di cancro del polmone, si adattava bene ai dati usando la deviazione e il test di Pearson. L'uso di statine per almeno sei mesi si associava ad una significativa riduzione del rischio di cancro del polmone pari al 55% (OR corretto, 0,45; ICI al 95% da 0,42 a 0,48; $p < 0,01$). Le informazioni relative al fumo mancavano per 173.439

pazienti (35,8%). I fumatori erano 3.623 (72,6%) e 180.896 (59,2%) tra i casi affetti da cancro e tra i controlli, rispettivamente; l'OR aggiustato per il fumo, come fattore di rischio di cancro, era significativo, pari a 2,13 (IC del 95% da 1,98 a 2,30).

La Tabella 2 mostra gli effetti della durata della terapia con statine sul cancro del polmone. L'effetto protettivo delle statine aumentava con l'aumentare della durata della terapia. C'era una riduzione del 77% nell'OR per cancro del polmone tra coloro che avevano usato statine per almeno 4 anni (OR corretto, 0,23; IC del 95%, da 0,20 a 0,26; $p < 0,01$).

Tabella 2—Effetto delle statine e della durata della terapia sugli OR per cancro del polmone

Variabili	Casi, N.	Controlli, N.	OR grezzo	IC del 95%	OR* corretto	IC del 95%*	Valori di p per OR corretto
Totale	7.280	476.453					
Non esposti a statine	5.286	314.785					
Esposti a statine prima della diagnosi di cancro (uso > 0 anni)	1.994	161.668	0,73	0,70–0,77	0,55	0,52–0,59	< 0,01
Durata dell'uso di statine, anni							
0–0,5	446	10.259	2,59	2,34–2,86	2,32	2,05–2,63	< 0,01
0,5–1,0	214	15.564	0,82	0,71–0,94	0,75	0,63–0,89	< 0,01
1,0–2,0	416	30.590	0,81	0,73–0,90	0,70	0,61–0,79	< 0,01
2,0–4,0	649	55.516	0,70	0,64–0,76	0,49	0,44–0,55	< 0,01
> 4,0	269	49.739	0,32	0,28–0,36	0,23	0,20–0,26	< 0,01

*Corretto per gli effetti dell'età, razza, sesso, IMC, fumo, alcol e diabete.

Tabella 3—OR grezzi o corretti per cancro del polmone in base ai fattori di rischio e all'uso di statine > 0,5 anni*

Variabili	Casi, N.	Controlli, N.	OR grezzo	IC del 95%	OR* corretto	IC del 95%*	Valori di p per OR corretto
Età, anni							
< 55							
Non esposti	651	129.537					
Uso di statine	65	22.736	0,57	0,44–0,74	0,41	0,30–0,56	< 0,01
55–65							
Non esposti	1.205	69.786					
Uso di statine	314	40.130	0,45	0,40–0,51	0,44	0,38–0,52	< 0,01
65–75							
Non esposti	1.641	51.540					
Uso di statine	608	47.227	0,40	0,37–0,44	0,40	0,35–0,45	< 0,01
75–85							
Non esposti	1.598	52.504					
Uso di statine	534	37.626	0,46	0,42–0,52	0,43	0,38–0,49	< 0,01
> 85							
Non esposti	191	11.385					
Uso di statine	27	3.690	0,44	0,29–0,65	0,38	0,22–0,67	< 0,01
Razza							
Bianca							
Non esposti	2.880	98.768					
Uso di statine	1.034	72.935	0,49	0,45–0,52	0,46	0,42–0,50	< 0,01
Afro-Americana							
Non esposti	915	44.527	0,54	0,46–0,63	0,48	0,39–0,58	< 0,01
Uso di statine	198	17.748					
Sconosciuto							
Non esposti	1.415	166.762					
Uso di statine	300	58.425	0,61	0,54–0,69	0,40	0,34–0,47	< 0,01
Altro							
Non esposti	76	4.704					
Uso di statine	16	2.301	0,43	0,25–0,74	0,42	0,23–0,76	< 0,01
IMC, kg/m²							
< 24							
Non esposti	2.381	132.102					
Uso di statine	406	27.691	0,81	0,73–0,90	0,44	0,39–0,50	< 0,01
24–30							
Non esposti	1.990	108.308					
Uso di statine	715	67.569	0,58	0,53–0,63	0,46	0,42–0,51	< 0,01
> 30							
Non esposti	915	74.351					
Uso di statine	427	56.149	0,62	0,55–0,69	0,43	0,37–0,49	< 0,01
Fumo							
Sì							
Non esposti	2.560	111.232					
Uso di statine	850	65.015	0,57	0,52–0,61	0,47	0,43–0,51	< 0,01
No							
Non esposti	944	71.133					
Uso di statine	318	50.289	0,48	0,42–0,54	0,40	0,35–0,46	< 0,01
Diabete							
Sì							
Non esposti	1.022	43.054					
Uso di statine	601	56.880	0,44	0,40–0,49	0,43	0,38–0,49	< 0,01
No							
Non esposti	4.264	271.428					
Uso di statine	947	94.529	0,64	0,60–0,68	0,45	0,41–0,50	< 0,01
Alcol							
Sì							
Non esposti	2.204	108.635					
Uso di statine	716	72.430	0,49	0,45–0,53	0,43	0,39–0,47	< 0,01
No							
Non esposti	3.082	206.126					
Uso di statine	832	78.979	0,70	0,65–0,76	0,47	0,42–0,53	< 0,01

*Corretto per gli effetti dell'età, razza, sesso, IMC, fumo, alcol e diabete

I dati relativi all'uso di statine per almeno 6 mesi sono stati analizzati in relazione all'età, razza, IMC, fumo, alcol e diabete. In questa analisi l'uso di statine >6 mesi era associato a una riduzione del rischio del 53% (OR aggiustato, 0,47; IC del 95%, da 0,43 a 0,51; $p < 0,01$) anche nei pazienti con storia di fumo, che rappresenta il rischio maggiore di cancro del polmone.

DISCUSSIONE

Al momento non esiste nessun agente protettivo contro il cancro del polmone. Diverse indagini epidemiologiche¹⁶ hanno mostrato che livelli elevati di betacarotene nella dieta o nel sangue sono associati a riduzione del rischio di cancro in generale e del cancro del polmone in particolare. Alcuni studi^{17,18} hanno suggerito che bassi livelli sierici di alcune vitamine antiossidanti, in particolare derivati dalle vitamine A ed E, sono associati con lo sviluppo di cancro del polmone. Molti studi¹⁹⁻²¹ ora suggeriscono che l'aumentato consumo di vegetali gialli e verdi, di frutta e di alcuni micronutrienti è associato ad una sostanziale riduzione del rischio di cancro del polmone, tra i fumatori e i non fumatori. Mentre alcuni studi^{22,23} hanno suggerito che il beta-carotene può aumentare il rischio di cancro del polmone, altri hanno mostrato effetti benefici e altri ancora nessun effetto.^{24,25} Nonostante questi dati, le evidenze dei trial randomizzati²²⁻²⁵ mirati alla prevenzione primaria con ossidanti sono conflittuali.

Inizialmente c'è stata la preoccupazione che le statine avessero proprietà cancerogene intrinseche. Questa preoccupazione derivava da studi su modelli animali e da dati epidemiologici sull'uomo. Newman e Hulley²⁶ hanno rivisto gli studi animali sulla terapia ipolipidizzante e hanno concluso che le statine e i fibrati possono causare cancro nei roditori. Studi epidemiologici^{27,28} nell'uomo hanno dimostrato anche che bassi livelli di colesterolo erano associati con un aumentato rischio di morte per cancro. Tuttavia, questi studi erano limitati da fattori confondenti quali l'effetto di un cancro preesistente e dalla natura retrospettiva degli studi.²⁹ In contrasto con questi studi, esistono delle meta-analisi di trial clinici randomizzati che hanno evidenziato la mancata associazione³⁰⁻³³ o anche la ridotta incidenza di cancro³⁴⁻³⁷ tra i pazienti trattati con statine. Graaf et al.³⁵ hanno condotto uno studio caso-controllo su 3.129 casi di cancro e su 16.976 soggetti di controllo, che evidenziavano una riduzione del 20% del rischio totale di cancro nei consumatori di statine. Uno studio caso controllo³⁶ ha dimostrato una riduzione del 28% del rischio di cancro nei pazienti trattati con statine rispetto a quelli trattati con sequestratori di acidi biliari. Nell'insieme questi studi sembrano suggerire che le statine non aumentano il rischio di incidenza di cancro e posso-

no anche fornire un effetto protettivo. Studi *in vitro* e cross-sezionali^{12,13,38-46} hanno dimostrato l'effetto protettivo delle statine in una varietà di forme di cancro quali il cancro del colon, della prostata, del polmone, epatocellulare, del seno, astrocitoma, glioblastoma multiforme, mesotelioma, leucemia, mieloma, medulloblastoma e carcinoma renale. La sicurezza delle statine come agenti protettivi contro il cancro è stata studiata in vari trial clinici.⁴⁷⁻⁴⁹

I nostri dati indicano che l'uso di statine per almeno 6 mesi era associato ad una significativa riduzione di incidenza del cancro del polmone in tutti i gruppi di diversa età, razza e IMC. Lo studio ha dimostrato un aumento dell'OR per il cancro del polmone per il gruppo nel quale il cancro si sviluppava entro 6 mesi dalla prima prescrizione di statine. Non ci sono dati sulla patologia che ha indotto i pazienti a rivolgersi al sistema VA. Noi non crediamo che le statine abbiano causato un aumento del cancro del polmone. Noi ipotizziamo che questo rappresenti un gruppo anomalo dovuto alla registrazione dei dati al momento dell'ingresso dei pazienti nel database e potrebbe rappresentare una vecchia diagnosi al momento dell'ingresso nel VA Health Care System. I dati ottenuti dopo 6 mesi dall'uso di statine (Tabella 2) chiaramente dimostrano una riduzione nel cancro del polmone, con l'aumento del tempo di utilizzo delle statine.

Questo effetto protettivo è stato dimostrato anche nei fumatori. Questi dati sono anche in accordo con quelli ottenuti da piccoli studi caso-controllo^{35,36} effettuati in Olanda e in Canada, che dimostravano una riduzione significativa nell'incidenza di cancro del polmone nei pazienti che assumevano statine rispetto a coloro che non le utilizzavano. Studi *in vitro*^{50,51} hanno dimostrato gli effetti benefici delle statine in modelli di cancro nell'uomo e nell'animale; questi effetti sono stati attribuiti in parte alle proprietà antiproliferative, proapoptotiche e anti-invasive delle statine. Questo studio rappresenta il primo su vasta scala sull'effetto delle statine sul cancro del polmone.

Sebbene provocatori, i risultati di questo studio devono essere valutati con cautela. Questo studio è basato su una popolazione rappresentata dai pazienti afferenti al VA da otto diversi centri nel Sud degli Stati Uniti. La nostra popolazione era rappresentata principalmente da maschi. Lo studio era uno studio caso-controllo retrospettivo; pertanto non possiamo escludere fattori confondenti sconosciuti. Sebbene l'effetto protettivo delle statine che abbiamo osservato sia stato corretto per fattori quali fumo, età, IMC, uso di alcol e diabete, noi non abbiamo considerato altri potenziali fattori quali l'esposizione all'asbesto, idrocarburi policiclici aromatici, nichel, arsenico, esposizione passiva al fumo e radon. Altri fattori non inclusi nella nostra analisi sono rappresentati da fattori dietetici, genetici e dalla presenza di pregresse

malattie polmonari benigne. Il nostro gruppo non includeva inoltre quei pazienti per i quali la prescrizione di statine era stata fatta al di fuori del VA per evitare ulteriori costi medici. Noi abbiamo usato una definizione amministrativa di "utente abituale del sistema VA" che include ogni persona vista ambulatorialmente o ospedalizzata nel sistema VA negli ultimi due anni. La definizione escluderebbe diversi pazienti; tuttavia, l'esclusione non era selettiva per i casi e i controlli. Noi non abbiamo utilizzato altre possibili definizioni per la selezione dei pazienti, che avrebbero potuto rappresentare una limitazione per il nostro studio. Uno dei punti di forza è che abbiamo utilizzato un database computerizzato, con dati prospettici, che ha permesso di includere 483.733 pazienti. L'uso di un database computerizzato minimizza l'esposizione a errori di classificazione. Inoltre, i fattori di rischio per cancro del polmone che non sono stati studiati non rivestono un ruolo nella prescrizione di statine. Tuttavia, la possibilità che i nostri dati possano essere stati inficiati dall'indicazione all'uso delle statine, rappresenta un possibile limite del nostro studio.

CONCLUSIONI

L'utilizzo delle statine per più di 6 mesi era associato ad una riduzione del 55% degli odd per cancro del polmone. Per l'alta prevalenza di utilizzo di statine e la prognosi grave del cancro del polmone, anche una riduzione del rischio modesta rappresenta un effetto importante sulla salute pubblica. I nostri dati suggeriscono che le statine abbiano un ruolo potenziale nella prevenzione primaria del cancro del polmone. Per valutare il ruolo delle statine nella prevenzione del cancro del polmone sono necessari studi prospettici randomizzati in doppio cieco.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10-30
- 2 Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615-1622
- 3 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. 1995. *Atheroscler Suppl* 2004; 5:91-97
- 4 Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389
- 5 Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357
- 6 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009
- 7 Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, et al. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: an overview of randomized trials. *JAMA* 1997; 278:313-321
- 8 Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998; 128:89-95
- 9 Crouse JR III, Byington RP, Hoen HM, et al. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997; 157:1305-1310
- 10 Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001; 103:387-392
- 11 Tobert JA. Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988; 62:28J-34J
- 12 Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2184-2192
- 13 Shannon J, Tewoderos S, Garzotto M, et al. Statins and prostate cancer risk: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2005; 162:318-325
- 14 Hynes DM, Joseph G, Pfiel C. Veterans Health Information System and Technology Architecture (Vista) as a Research Tool. Hines, IL: Veterans Affairs Resource Center, 2002
- 15 Department of Veterans Affairs. Information Office. Vista Monograph, 2005-2006; 2005
- 16 Nowak R. Cancer prevention: beta-carotene; helpful or harmful? *Science* 1994; 264:500-501
- 17 Boone CW, Kelloff GJ, Malone WE. Identification of candidate cancer chemopreventive agents and their evaluation in animal models and human clinical trials: a review. *Cancer Res* 1990; 50:2-9
- 18 Woodson K, Tangrea JA, Barrett MJ, et al. Serum α -tocopherol and subsequent risk of lung cancer among male smokers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1738-1743
- 19 Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1812-1823
- 20 Miller AB, Altenburg HP, Bueno-de-Mesquita B, et al. Fruits and vegetables and lung cancer: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2004; 108:269-276
- 21 Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Fruits, vegetables and lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2003; 107:1001-1011
- 22 The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:1029-1035
- 23 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1150-1155
- 24 Blot WJ, Li JY, Taylor PR, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1483-1492
- 25 Hennekens CH. Antioxidant vitamins and cancer. *Am J Med* 1994; 97:2S-4S; discussion 22S-28S
- 26 Newman TB, Hulley SB. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA* 1996; 275:55-60

- 27 Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, et al. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: mortality associations. *Circulation* 1992; 86:1046–1060
- 28 Kritchevsky SB. Dietary lipids and the low blood cholesterol-cancer association. *Am J Epidemiol* 1992; 135:509–520
- 29 Eichholzer M, Stahelin HB, Gutzwiller F, et al. Association of low plasma cholesterol with mortality for cancer at various sites in men: 17-y follow-up of the prospective Basel study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:569–574
- 30 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623–1630
- 31 Bjerre LM, LeLorier J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. *Am J Med* 2001; 110:716–723
- 32 Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, et al. Statin use and the risk of breast and prostate cancer. *Epidemiology* 2002; 13:262–267
- 33 Kaye JA, Meier CR, Walker AM, et al. Statin use, hyperlipidaemia, and the risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 86:1436–1439
- 34 Boudreau DM, Gardner JS, Malone KE, et al. The association between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A inhibitor use and breast carcinoma risk among postmenopausal women: a case-control study. *Cancer* 2004; 100:2308–2316
- 35 Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts AC, et al. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol* 2004; 22:2388–2394
- 36 Blais L, Desgagne A, LeLorier J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160:2363–2368
- 37 Poynter JN. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Proc ASCO* 2004; 22:1
- 38 Wong WW, Dimitroulakos J, Minden MD, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the malignant cell: the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia* 2002; 16:508–519
- 39 van de Donk NW, Kamphuis MM, Lokhorst HM, et al. The cholesterol lowering drug lovastatin induces cell death in myeloma plasma cells. *Leukemia* 2002; 16:1362–1371
- 40 Kusama T, Mukai M, Iwasaki T, et al. Inhibition of epidermal growth factor-induced RhoA translocation and invasion of human pancreatic cancer cells by 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors. *Cancer Res* 2001; 61:4885–4891
- 41 Kusama T, Mukai M, Ayaki M, et al. Inhibition of lysophosphatidic acid-induced RhoA activation and tumor cell invasion by 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Int J Oncol* 2003; 23:1173–1178
- 42 Paragh G, Kertai P, Kovacs P, et al. HMG CoA reductase inhibitor fluvastatin arrests the development of implanted hepatocarcinoma in rats. *Anticancer Res* 2003; 23:3949–3954
- 43 Denoyelle C, Vasse M, Korner M, et al. Cerivastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, inhibits the signaling pathways involved in the invasiveness and metastatic properties of highly invasive breast cancer cell lines: an *in vitro* study. *Carcinogenesis* 2001; 22:1139–1148
- 44 Chan KK, Oza AM, Siu LL. The statins as anticancer agents. *Clin Cancer Res* 2003; 9:10–19
- 45 Wong WW, Tan MM, Xia Z, et al. Cerivastatin triggers tumor-specific apoptosis with higher efficacy than lovastatin. *Clin Cancer Res* 2001; 7:2067–2075
- 46 Horiguchi A, Sumitomo M, Asakuma J, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitor, fluvastatin, as a novel agent for prophylaxis of renal cancer metastasis. *Clin Cancer Res* 2004; 10:8648–8655
- 47 Thibault A, Samid D, Tompkins AC, et al. Phase I study of lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway, in patients with cancer. *Clin Cancer Res* 1996; 2:483–491
- 48 Larner J, Jane J, Laws E, et al. A phase I-II trial of lovastatin for anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *Am J Clin Oncol* 1998; 21:579–583
- 49 Kawata S, Yamasaki E, Nagase T, et al. Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Br J Cancer* 2001; 84:886–891
- 50 Giermasz A, Makowski M, Kozłowska E, et al. Potentiating antitumor effects of a combination therapy with lovastatin and butyrate in the Lewis lung carcinoma model in mice. *Int J Cancer* 2002; 97:746–750
- 51 Hawk MA, Cesen KT, Siglin JC, et al. Inhibition of lung tumor cell growth in vitro and mouse lung tumor formation by lovastatin. *Cancer Lett* 1996; 109:217–222