

Elena Tragni, Manuela Casula

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

## STATINE NELLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE: PRO E CONTRO

### STATIN THERAPY FOR THE PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE: PROS

Razavi AC, Mehta A, Sperling LS  
*Atherosclerosis* 2022; 356:41-45

Gli Autori di questo contributo discutono i **vantaggi** della farmacoterapia con statine nella prevenzione primaria, esaminando oltre tre decenni di ricerca di base, traslazionale e clinica nel contesto delle linee guida di pratica clinica.

#### 1. È necessario aumentare l'uso delle statine per la prevenzione primaria, dato il recente rallentamento del trend di riduzione della mortalità per ASCVD

Le statine (inibitori della HMG CoA reduttasi) sono state utilizzate come farmacoterapia preventiva fondamentale sin dall'approvazione di lovastatina da parte dell'FDA il 1° settembre 1987. Da allora, milioni di eventi cardiovascolari su base aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) sono stati prevenuti grazie al loro utilizzo diffuso. È importante notare che l'applicazione dei risultati degli studi clinici randomizzati si è tradotta in interventi di diminuzione del colesterolo a livello di popolazione che hanno permesso di ridurre gli eventi ASCVD, un risultato importante per la salute pubblica nell'era della medicina moderna. Gli sforzi per ridurre l'uso del tabacco, oltre ai miglioramenti nella gestione della pressione arteriosa e del colesterolo, hanno portato a una riduzione di quasi il 30% della mortalità per ASCVD dal 1950 al 2010.

Dal 2010, invece, la riduzione della mortalità per ASCVD è rallentata all'1,4%. Inoltre, i decessi attribuibili all'ASCVD sono aumentati di circa il 13% dal 2008. Sebbene i meccanismi che giustificano queste tendenze siano probabilmente multifattoriali, l'aumento dei tassi di eventi ASCVD negli adulti più giovani è forse uno dei fattori più significativi che contribuiscono alla stagnazione della riduzione degli eventi. [Wilmot KA, et al. *Circulation*. 2015; 132: 997-1002].

#### 2. Le statine in prevenzione primaria possono avere un impatto sul rischio cardiovascolare lungo tutto l'arco della vita

Quasi tutti gli individui che vanno incontro a eventi ASCVD prematuri presentano sottostanti fattori di rischio cardiovascolare modificabili, tra cui l'uso di tabacco, l'ipercolesterolemia, l'ipertensione e/o il diabete di tipo 2. Nello studio INTERHEART, nove fattori di rischio ASCVD tradizionali sono risultati responsabili del 90-94% del rischio attribuibile di infarto del miocardio, soprattutto

negli adulti più giovani. [Yusuf S, et al. *Lancet*. 2004; 364: 937-952].

La prevalenza di dislipidemia è particolarmente elevata nei giovani adulti, con meno del 15% di questi soggetti che mantengono nel tempo valori lipidici medi considerati normali o ottimali (colesterolo LDL <100 mg/dL, colesterolo HDL >60 mg/dL, trigliceridi <150 mg/dL). La terapia con statine dovrebbe essere presa in considerazione negli adolescenti e i giovani adulti tra i 10 e i 39 anni quando i valori di colesterolo LDL sono elevati ( $\geq 160$  mg/dL) e raccomandata quando sono molto elevati ( $\geq 190$  mg/dL).

Oltre al trattamento mirato dell'ipercolesterolemia, è un obiettivo importante la riduzione dell'esposizione cumulativa al colesterolo LDL. Studi di ultrasonografia intravascolare hanno dimostrato che la progressione della placca aterosclerotica è direttamente proporzionale ai valori assoluti di colesterolo LDL nel plasma. [Fence BA, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1141-1156]. Concettualmente, il cosiddetto *cholesterol burden* totale di un individuo può essere in parte approssimato all'età biologica moltiplicata per il colesterolo LDL medio, per ottenere una misura composita di anni di esposizione in mg/dL. Supponendo che la media del colesterolo LDL non trattato negli Stati Uniti sia di 125 mg/dL, la soglia minima di anni-colesterolo necessari per produrre una placca sufficientemente grande da aumentare il rischio di infarto miocardico è stimata in 5000 mg/dL-anni (125 mg/dL x 40 anni). Superata questa soglia, il rischio di infarto miocardico sembra raddoppiare per ogni decennio di esposizione alla stessa concentrazione di colesterolo LDL [Fence BA, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1141-1156], il che supporta l'utilizzo delle statine il più precocemente possibile, oltre a un'appropriata modifica dello stile di vita, nei soggetti a rischio. Il concetto di anni di esposizione al colesterolo dimostra che il momento in cui iniziare la farmacoterapia per la riduzione dei lipidi con le statine è estremamente importante per la prevenzione degli eventi ASCVD. Abbassare il colesterolo LDL da 125 mg/dL a 70 mg/dL prima dei 40 anni potrebbe ridurre il rischio di infarto miocardico e rallentare la progressione della placca aterosclerotica.

#### 3. Le statine prevengono gli eventi cardiovascolari attraverso effetti pleiotropici

L'aterotrombosi porta a eventi clinici di ASCVD e comporta una complessa interazione tra placca aterosclerotica, endotelio vascolare disfunzionale, lipoproteine ossidate, infiammazione e reattività piastrinica. È stato ipotizzato che i benefici cardioprotettivi delle statine siano in parte legati a effetti pleiotropici indipendenti dalla riduzione del colesterolo LDL. È dimostrato che le statine hanno

un impatto sulle risposte immunitarie sia innate che adattative, riducendo la produzione di citochine infiammatorie, molecole di adesione cellulare e specie reattive dell'ossigeno. [Tousoulis D, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63]. Le statine alterano anche l'espressione dell'ossido nitrico sintasi nell'endotelio e diminuiscono la reattività piastrinica, favorendo la stabilità della placca aterosclerotica. [Antoniades C, et al. *Circulation.* 2011; 124: 335-45]. Tuttavia, il contributo di questi effetti pleiotropici al miglioramento dei risultati clinici nella prevenzione primaria non è stato quantificato in modo rigoroso.

#### 4. Un approccio basato sull'aterosclerosi per l'inizio della terapia con statine può migliorare la prevenzione primaria di precisione

L'aterosclerosi è una malattia cronica che inizia in giovane età; tuttavia, la definizione di una soglia per iniziare la terapia con statine che preservi contemporaneamente efficacia e precisione necessita di ulteriori ricerche. Studi clinici hanno dimostrato che le strie lipidiche iniziano già a due anni di età e sono fortemente associate a quasi tutti i fattori di rischio tradizionali, compresi il colesterolo totale, il colesterolo LDL, il colesterolo HDL, i trigliceridi, la pressione arteriosa sistolica e diastolica, l'indice di massa corporea e il fumo. La progressione naturale delle strie lipidiche porta allo sviluppo di lesioni intermedie e ateromi, che progrediscono verso una composizione fibrotica e/o calcificata. La caratterizzazione delle placche aterosclerotiche mediante tecniche di *imaging* è uno strumento importante per il processo decisionale clinico, poiché le evidenze suggeriscono differenze significative nel beneficio derivante dal trattamento nei pazienti eleggibili alle statine con o senza calcificazione vascolare. Il numero necessario di soggetti da trattare con statine per prevenire un evento di ASCVD è circa due volte superiore nei soggetti con calcificazione coronarica (*coronary artery calcium*, CAC) rispetto a quelli che mantengono l'assenza di CAC a lungo termine. [Razavi AC, et al. *Atherosclerosis.* 2021; 326: 56-62].

Sebbene si ritenga che la calcificazione rappresenti uno degli stadi tardivi dell'aterosclerosi, alcuni studi hanno dimostrato che tra il 10 e il 34% dei giovani adulti presenta evidenze di CAC già a 32 anni. [Carr JJ, et al. *JAMA Cardiol.* 2017; 2: 391-399]. La presenza di calcio coronarico in età precoce è associata a un rischio circa 5 volte superiore di malattia coronarica al di là dei fattori di rischio tradizionali, suggerendo che l'inizio tempestivo della terapia con statine in questa popolazione vulnerabile è importante per la prevenzione primaria, indipendentemente dai livelli di colesterolo.

#### 5. Le statine in prevenzione primaria dell'ASCVD possono essere economicamente vantaggiose

Il rapporto costo-efficacia dell'assunzione di statine in base al rischio predetto di ASCVD a 10 anni è stato valutato utilizzando un modello di microsimulazione delle malattie cardiovascolari basato sui dati del NHANES. [Pandya A, et al. *JAMA.* 2015; 314: 142-150].

È stato dimostrato che la soglia di rischio per ASCVD a 10 anni pari a  $\geq 7,5\%$  (categorie di rischio intermedio e alto) ha un profilo di costo-efficacia accettabile (rapporto incrementale di costo-efficacia [ICER] di 37.000 dollari per anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità [QALY]) tra gli adulti statunitensi di età compresa tra 45 e 75 anni. Più recentemente, è emerso come l'utilizzo di una soglia di rischio ASCVD a 10 anni più bassa, pari a  $\geq 5\%$  (categorie borderline, intermedie e ad alto rischio), e l'espansione dell'uso delle statine per la prevenzione primaria sarebbero anch'essi costo-efficaci (ICER \$33.558 per QALY) e preverrebbero un maggior numero di eventi ASCVD. [Kohli-Lynch CN, et al. *JAMA Cardiol.* 2019; 4: 969-977].

#### 6. Le statine sono sicure, efficaci e ben tollerate

Gli effetti indesiderati associati alle statine (*statin associated side effects*, SASE) sono un termine ampio che comprende mialgia, miopatia, rabdomiolisi, miopatia autoimmune indotta da statine, diabete di nuova diagnosi, lesioni epatiche, lesioni renali, ictus emorragico, deterioramento cognitivo, cataratta, cancro e lesioni ai tendini. [Grundy SM, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: e285-e350]. Si stima che quasi il 10% dei pazienti nella pratica clinica interrompa le statine a causa di un SASE o per il timore di svilupparne uno. In base al riesame critico delle evidenze provenienti da studi clinici randomizzati, metanalisi e studi osservazionali, è stato dimostrato che la mialgia (sintomi muscolari senza aumento della creatinina) è l'evento più frequentemente riportato nella pratica clinica, ma la differenza di incidenza tra i pazienti trattati con statine e quelli trattati con placebo negli studi clinici randomizzati è inferiore all'1%. Il rischio di miopatia e rabdomiolisi con le statine è  $< 0,1\%$ , mentre la miopatia autoimmune indotta da statine è estremamente rara. È importante notare che la miopatia e la rabdomiolisi si verificano più frequentemente in presenza di interazioni farmacologiche (ad esempio, uso concomitante di gemfibrozil o di inibitori del CYP450). Il rischio di diabete di nuova diagnosi è quasi dello 0,2% per anno di trattamento e il rischio di epatotossicità grave è  $< 0,01\%$  per tutte le statine. Non esistono evidenze convincenti che dimostrino una relazione causale tra l'uso di statine e il rischio di ictus emorragico, di deterioramento cognitivo nei pazienti anziani, di cataratta o di cancro nel contesto della prevenzione primaria.

L'insieme di queste evidenze deve essere soppesato rispetto ai significativi benefici delle statine precedentemente descritti, nonché all'osservazione che l'interruzione delle statine è associata a un aumento del rischio di infarto e di morte cardiovascolare nella popolazione generale.

#### 7. Statine negli anziani

La terapia con statine negli anziani per la prevenzione primaria delle ASCVD è una questione controversa. L'invecchiamento è il fattore di rischio più forte per gli eventi ASCVD non fatali e fatali; tuttavia, gli adulti più

anziani sono a maggior rischio di SASE a causa della fragilità, del metabolismo epatico e/o renale più lento e della politerapia. Lo studio PROSPER ha dimostrato che l'uso di pravastatina negli adulti di età compresa tra 70 e 82 anni riduce del 15% il rischio di morte coronarica, infarto miocardico non fatale e ictus fatale o non fatale. [Shepherd J, et al. *Lancet*. 2002; 360: 1623-1630]. Tuttavia, questa riduzione del rischio è stata determinata principalmente da una riduzione degli eventi nella popolazione dello studio in prevenzione secondaria. Un'analisi secondaria *post-hoc* del braccio di terapia ipolipemizzante dello studio ALLHAT non ha dimostrato alcuna riduzione della mortalità per tutte le cause con pravastatina. [Han BH, et al. *JAMA Intern Med*. 2017; 177: 955-965]. Al contrario, una metanalisi degli studi JUPITER e HOPE-3 stratificata per età ha riportato una riduzione del rischio relativo del 26% con rosuvastatina tra gli adulti asintomatici di età superiore ai 70 anni. [Ridker PM, et al. *Circulation*. 2017; 135: 1979-1981]. Più recentemente, una metanalisi condotta su singoli studi dalla *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* ha rivelato una riduzione del rischio relativo del 13% nel gruppo di età 70-75 anni, sebbene non sia stata osservata una diminuzione significativa del rischio nel gruppo di età >75 anni con una riduzione di 1 mmol/L del colesterolo LDL con una statina o una terapia statinica più intensa vs placebo o una terapia meno intensiva, rispettivamente, nel contesto della prevenzione primaria. [Armitage J, et al. *Lancet*. 2019; 393:407-415].

### STATIN THERAPY FOR THE PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE: CONS

Durai V, Redberg RF

*Atherosclerosis* 2022; 356:46-49

Gli Autori di questo contributo discutono gli **svantaggi** della farmacoterapia con statine nella prevenzione primaria, esaminando le evidenze disponibili in letteratura.

#### 1. Difficoltà di ottenere un beneficio netto con i farmaci prescritti per la prevenzione primaria

La decisione di iniziare un trattamento farmacologico deve essere presa solo se i benefici attesi superano i rischi attesi nel singolo paziente da trattare. Quando i farmaci vengono somministrati per la prevenzione primaria è difficile superare questo ostacolo, poiché per definizione i farmaci vengono prescritti a pazienti relativamente sani. Tutti i pazienti sono quindi soggetti ai possibili danni da farmaci, ma solo un numero molto inferiore di essi riceverà dei benefici. Nonostante questo profilo rischio/beneficio sfavorevole, le linee guida hanno continuato ad ampliare il gruppo di pazienti sani a cui viene consigliata l'assunzione di statine per la prevenzione primaria. Le evidenze che questi pazienti possano migliorare gli esiti sono ancora poche.

#### 2. Le statine hanno solo benefici marginali nella prevenzione primaria

La stragrande maggioranza degli studi randomizzati e controllati (RCT) sulle statine in prevenzione primaria non ha riscontrato riduzioni statisticamente significative della mortalità complessiva. [Downs JR, et al. *JAMA*. 1998; 279:1615. Sever PS, et al. *Lancet*. 2003; 361:1149-1158. Knopp RH, et al. *Diabetes Care*. 2006; 29:1478-1485. Colhoun HM, et al. *Lancet*. 2004; 364: 685-696. Yusuf S, et al. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2021-2031. Nakamura H, et al. *Lancet*. 2006; 368:1155-1163]. Ad esempio, dei 19 studi riuniti nella recente metanalisi della *US Preventive Services Task Force* (USPSTF), [Chou R, et al. *JAMA*. 2016; 316: 2008] solo due hanno dimostrato tale riduzione, ed entrambi gli studi presentano caratteristiche che sollevano dubbi sulla generalizzabilità delle loro conclusioni. Il primo, ACAPS, ha escluso la maggior parte dei pazienti sottoposti a screening per l'arruolamento in quanto non presentavano aterosclerosi carotidea rilevabile ecograficamente, e quindi ha probabilmente studiato una popolazione con una significativa CVD preesistente. [Furberg CD, et al. *Circulation*. 1994; 90: 1679-1687]. L'altro, JUPITER, è stato interrotto precocemente per un presunto beneficio di mortalità in eccesso nel braccio delle statine, nonostante non avesse raggiunto la soglia prespecificata per l'analisi *ad interim* e la considerazione di un'interruzione anticipata. [Ridker PM, et al. *N Engl J Med*. 2008; 359: 195-2207]. È noto che gli studi interrotti prematuramente comportano una sovrastima degli effetti del braccio di trattamento.

Le metanalisi che hanno accorpato gli RCT hanno affermato che la terapia con statine per la prevenzione

primaria porta a piccole riduzioni statisticamente significative della mortalità complessiva. [Chou R, et al. *JAMA*. 2016; 316:2008]. Tuttavia, queste analisi hanno incluso studi in cui una parte dei pazienti era affetta da CVD preesistente ed era stata arruolata per la prevenzione secondaria, il che ha probabilmente influenzato i risultati aggregati. Sebbene gli sperimentatori abbiano ripetuto le loro analisi dopo aver escluso alcuni di questi studi e abbiano dichiarato riduzioni equivalenti della mortalità, anche queste analisi più limitate hanno continuato a includere studi RCT come il WOSCOPS in cui un numero significativo di pazienti aveva al basale angina o *claudicatio* suggestiva di CVD preesistente. Al contrario, una metanalisi che ha estratto i dati a livello individuale dagli RCT per analizzare specificamente solo la popolazione di pazienti senza CVD in prevenzione primaria pura non ha riscontrato una riduzione statisticamente significativa della mortalità complessiva con l'uso di statine. [Ray KK, et al. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 024].

Sia i singoli RCT che le metanalisi hanno riscontrato una riduzione dell'incidenza di infarti miocardici (IMA) e ictus ischemici con le statine in pazienti senza CVD. [Chou R, et al. *JAMA*. 2016; 316:2008]. Tuttavia, mentre questi studi hanno spesso riportato grandi riduzioni del rischio relativo, le riduzioni del rischio assoluto sono sempre state piuttosto contenute. Ad esempio, la metanalisi dell'USPSTF ha rilevato una riduzione del rischio assoluto dello 0,81% per gli IMA e dello 0,38% per gli ictus ischemici. [Chou R, et al. *JAMA*. 2016; 316: 2008]. Ciò suggerisce che più di 100 pazienti dovrebbero essere trattati con statine per diversi anni per prevenire un singolo evento ischemico, e nessuno vivrebbe più a lungo. Per molti questo beneficio minore può sembrare ancora favorevole, e se le statine avessero questi benefici senza effetti indesiderati allora forse la decisione di iniziarle sarebbe comprensibile. Ma le statine hanno numerosi effetti avversi che incidono significativamente sul rapporto rischio/beneficio.

### 3. I rischi delle statine sono sottovalutati

Studi di coorte, singoli RCT e metanalisi hanno tutti mostrato come la terapia con statine aumenti il rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 (DM2). [Mansi I, et al. *J. Gen. Intern. Med*. 2015; 30: 1599-1610. Preiss D, et al. *JAMA*. 2011; 305: 2556]. L'aumento del rischio assoluto di DM2 dopo quattro anni di statine è dello 0,39%, simile alla riduzione del rischio assoluto di IMA e ictus. [Sattar N, et al. *Lancet*. 2010; 375: 735-742]. Ciò suggerisce che per ogni paziente in cui le statine prevengono un evento ischemico è probabile che a un altro venga diagnosticato il DM2.

Gli studi RCT hanno anche rilevato che le statine aumentano significativamente la fatica auto-riferita e riducono le prestazioni nei test neuro-cognitivi. [Golomb BA, et al. *Arch. Intern. Med*. 2012; 172. Muldoon MF, et al. *Am. J. Med*. 2004; 117: 823-829]. Studi osservazionali le hanno anche collegate a neuropatia periferica. [Gaist D, et al.

*Neurology*. 2002; 58:1333-1337. Corrao G, et al. *J. Epidemiol. Community Health*. 2004; 58:1047-1051]. Oltre a questi effetti neurologici, è noto che le statine hanno un impatto negativo sulle funzionalità epatica e renale. [Denus S de, et al. *Pharmacotherapy*. 2004; 24: 584-591. Dormuth CR, et al. *BMJ*. 2013; 346: f880].

Infine, l'effetto indesiderato delle statine forse più riconosciuto e tuttavia sottovalutato è il danno muscolare. La miopatia si verifica in ~0,5% dei pazienti e la rhabdomiolisi in ~0,01%, rischi piccoli ma non trascurabili. [Ganga HV, et al. *Am. Heart J*. 2014; 168: 6-15]. Poiché esistono riscontri di laboratorio oggettivi per queste condizioni, la loro incidenza è ampiamente accettata, mentre l'incidenza delle mialgie indotte dalle statine è molto più controversa. Studi osservazionali hanno rilevato che almeno il 10-20% dei pazienti che assumono statine riferisce dolori muscolari. [Thompson PD, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 2395-2410]. Le mialgie sono il motivo più comune che i pazienti adducono per sospendere le statine e contribuiscono all'elevato livello complessivo di abbandono della terapia. Le metanalisi, tuttavia, hanno concluso che non vi è alcuna differenza nell'incidenza delle mialgie tra statine e placebo negli RCT. [Collins R, et al. *Lancet*. 2016; 388: 2532-2561]. Alcuni hanno attribuito questa differenza tra studi osservazionali e sperimentali all'effetto nocebo, in cui i pazienti sperimentano gli effetti avversi che si aspettano dal farmaco. Va anche segnalato che gli studi sulle statine hanno spesso escluso i pazienti con una storia di problemi muscolari, che potrebbero essere la popolazione più a rischio di mialgie quando le statine vengono prescritte nella pratica clinica.

Altri studi hanno cercato di risolvere questo conflitto tra dati osservazionali e sperimentali. Lo studio STOMP ha randomizzato i pazienti a placebo o a statine e ha posto domande specifiche sui sintomi muscolari con cadenza bisettimanale. [Parker BA, et al. *Circulation*. 2013; 127: 96-103]. Ha riscontrato un aumento assoluto del 4,7% del dolore muscolare tra i pazienti che assumevano statine, anche se questo risultato ha mancato di poco la significatività statistica. Altri studi hanno ricontrollato i pazienti intolleranti alle statine per determinare la percentuale di pazienti con mialgie che possono essere causalmente attribuite ai loro farmaci. [Thompson PD, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 2395-2410. Taylor BA, et al. *Atherosclerosis*. 2015; 238: 329-335]. Si è giunti alla conclusione che tra 1/3 e 1/2 dei pazienti riferisce costantemente dolori muscolari con le statine ma non con il placebo.

### 4. Le statine non hanno alcun beneficio nei pazienti anziani trattati per la prevenzione primaria e hanno il potenziale per un danno considerevole

Mentre i rischi associati alle statine sono almeno accompagnati da una piccola riduzione degli eventi ischemici negli adulti di mezza età, questi stessi benefici non sono stati dimostrati nei pazienti anziani e quindi il rapporto rischio/beneficio si sposta decisamente verso il rischio. Singoli studi non hanno dimostrato, senza eccezioni, un miglioramento della sopravvivenza globale nei pazienti

anziani trattati con statine per la prevenzione primaria, con RCT come ALLHAT-LLA che hanno anzi dimostrato una tendenza all'aumento della mortalità nei pazienti di età superiore ai 75 anni. [Han BH, et al. *JAMA Intern Med.* 2017; 177: 955. Shepherd J, et al. *Lancet.* 2002; 360: 1623-1630]. Anche le metanalisi non hanno rilevato una riduzione della mortalità nei pazienti anziani trattati con statine per la prevenzione primaria. [Armitage J, et al. *Lancet.* 2019; 393: 407-415. Gencer B, et al. *Lancet.* 2020; 396: 1637-1643]. Tuttavia, cosa forse ancora più importante, una metanalisi che ha stratificato i pazienti in base all'età non è riuscita a dimostrare una riduzione degli eventi vascolari maggiori nei pazienti di età superiore

ai 70 anni senza preesistenti CVD. [Armitage J, et al. *Lancet.* 2019; 393: 407-415]. Ciò suggerisce che le riduzioni minori di IMA e ictus ischemico osservate negli adulti di mezza età non sono prevedibili nei pazienti anziani, esponendoli a tutti i danni delle statine senza alcun beneficio. Alcuni studi, come il PROSPER, hanno persino rilevato che i pazienti anziani trattati con statine hanno un'aumentata incidenza di cancro. [Shepherd J, et al. *Lancet.* 2002; 360: 1623-1630]. Le metanalisi hanno finora riscontrato solo una tendenza non significativa all'aumento dell'incidenza del cancro negli anziani, anche se il numero complessivo di pazienti è piuttosto basso. [Gencer B, et al. *Lancet.* 2020; 396: 1637-1643].