

Statyny a nowotwory: co wiemy, a czego nie wiemy?

R. Geoffrey Elmore, MD, Andrew J. Li, MD

Statyny są dobrze znane z powodu ich korzystnego wpływu na stężenie cholesterolu. Nowe dane obserwacyjne wskazują, że ta grupa leków być może odegra w przyszłości rolę w leczeniu nowotworów, ale potrzebne są dalsze badania.

Choroby układu krążenia (cardiovascular disease, CVD) są wciąż najczęstszą przyczyną zgonów w Stanach Zjednoczonych. Rola zaburzeń lipidowych w patogenezie CVD została dobrze udokumentowana, ale możliwości leczenia hipolipemizującego były ograniczone aż do odkrycia w latach 70. XX wieku inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA). Te leki, często określane mianem statyn, zyskały od tamtego czasu popularność ze względu na zdolność skutecznego zmniejszania stężenia cholesterolu u chorych na CVD.

Cholesterol jest naturalnie występującą substancją, niezbędną dla procesów fizjologicznych organizmu.¹ Spożywany cholesterol pochodzi głównie z produktów zwierzęcych, takich jak nabiał, mięso i jaja, ale w małych ilościach znajduje się także w roślinach i grzybach. Organizm może również sam wytwarzać cholesterol w wątrobie. Biosynteza cholesterolu następuje głównie przez wykorzystanie acetylo-CoA w szla-

ku reduktazy HMG-CoA. Organizm wykorzystuje cholesterol do tworzenia błon komórkowych i syntezy hormonów steroidowych. Ponieważ cholesterol jest w znacznym stopniu hydrofobowy i nierozpuszczalny we krwi, przenoszony jest razem z tłuszczami w cząsteczkach pokrytych białkami, które nazywa się lipoproteinami. Cholesterol zawarty we frakcji lipoprotein o małej gęstości (low-density lipoprotein, LDL) często określa się jako zły cholesterol i uważa za jeden z głównych czynników prowadzących do rozwoju CVD. Cholesterol zawarty we frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL) często określa się jako dobry cholesterol, ponieważ uważa się, że HDL usuwają nadmiar cholesterolu z krwi i transportują go z powrotem do wątroby w celu wydalania z organizmu.²

W Stanach Zjednoczonych podwyższone stężenie cholesterolu LDL, będące znanym czynnikiem ryzyka CVD, występuje u ponad 30% populacji.³ Co więcej, CVD są główną przyczyną zgonów dorosłych kobiet w Stanach Zjednoczonych.⁴ Hipercholesterolemia została bezpośrednio powiązana z wieloma rodzajami i postaciami CVD, w tym z dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego, incydentami przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (transient ischemic attack, TIA), udarami mózgu oraz chorobą tętnic obwodowych.

W jaki sposób statyny zmniejszają stężenie cholesterolu LDL?

Statyny są naturalnie występującymi substancjami wykorzystywanymi przez mikroorganizmy do obrony przed innymi organizmami przez hamowanie syntezy mewalonianu, niezbędnego prekursora na szlaku wytwarzania cholesterolu, który jest jednym z głównych składników błon komórkowych. Badania nad pleśnią *Aspergillus terreus* doprowadziły do opracowania pierwszej komercyjnie dostępnej statyny, lowastatyny.⁵ Obecnie w Stanach Zjednoczonych dostępnych jest wiele różnych statyn i preparatów złożonych zawierających statyny, które są stosowane w leczeniu hipercholesterolemii. Niektóre statyny są produktami fermentacji, inne są syntetyczne, a unikatowa budowa chemiczna każdej z tych cząsteczek wpływa na ich siłę działania i inne aspekty charakterystyki chemicznej, takie jak lipofilność i profil działań niepożądanych. Statyny zmniejszają stężenie cholesterolu LDL przez kompetycyjne hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA. Skutkiem tego zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia cholesterolu jest zwiększenie wytwarzania receptorów LDL w hepatocytach, co zwiększa eliminację cholesterolu LDL z organizmu. Statyny charakteryzują się korzystnym profilem działań niepożądanych: do najczęściej występujących należą wzrost aktywności

Dr Elmore, resident in obstetrics/gynecology, Cedars-Sinai Medical Center w Los Angeles, Calif. Dr Li, assistant professor of obstetrics/gynecology, Cedars-Sinai Medical Center i David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA), Calif. Ani dr Elmore, ani dr Li nie zgłosili finansowych ani innych powiązań odnoszących się do produktów omawianych w tym artykule. Dr Li prowadzi badania naukowe zakontraktowane przez Ovarian Cancer Research Fund.

TABELA 1

Narządy, w których statyny mogłyby zmniejszać ryzyko nowotworzenia

- Jelito grube
- Płuco
- Nerka
- Skóra (czerniak)
- Piers
- Prostate

Dane z: Poynter J. N. i wsp.,¹¹ Xiao H. i wsp.,¹² Cauley J. A. i wsp.¹³ oraz Platz E. A. i wsp.¹⁴

TABELA 2

Lipofilne statyny

- Atorwastatyna
- Simwastatyna
- Lowastatyna
- Fluwastatyna

Dane z: Hardman J. G. i wsp.¹

enzymów wątrobowych i miopatia. W rzadkich przypadkach statyny mogą wywoływać rhabdomyolizę, która może być przyczyną ostrej niewydolności nerek.¹

Ze względu na skuteczność pod względem zmniejszania stężenia cholesterolu LDL oraz korzystny profil bezpieczeństwa statyny stały się najczęściej przepisywanymi lekami stosowanymi w leczeniu hipercholesterolemii. Częstość stosowania statyn wśród pacjentów z grupy dużego ryzyka w Stanach Zjednoczonych zwiększyła się z 4% w 1992 roku do 19% w 2002 roku.⁶ Rozpoczęcie podawania statyny powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL przeciętnie o 1,8 mmol/l, a to prowadzi do zmniejszenia ryzyka incydentów sercowych o 60%, a ryzyka udaru mózgu o 17,5%.⁷ Ponadto w A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden (ASTEROID) wykazano, że osiągnięcie stężenia cholesterolu LDL mniejszego od normalnie przyjmowanych wartości docelowych, uzyskane dzięki agresywnemu leczeniu

rosuwastatyną, spowodowało regresję choroby w tętnicach wieńcowych.⁸

Statyny a prewencja nowotworów: niejednoznaczne rezultaty

Z kilku badań obserwacyjnych wynika, że statyny nie tylko korzystnie wpływają na CVD, ale również mogą zmniejszać ryzyko nowotworów. Autorzy niektórych doniesień stwierdzali zmniejszenie łącznego ryzyka nowotworów wśród pacjentów przyjmujących statyny o 20-28%.^{9,10} Przeprowadzono również kilka innych badań dotyczących zależności między statynami a ryzykiem nowotworów, ale ich wyniki są niejednoznaczne. W badaniu Molecular Epidemiology of Colorectal Cancer (MECC) oceniono 1953 chorych na raka jelita grubego oraz 2015 osób z grupy kontrolnej i stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka raka jelita grubego wśród osób przyjmujących statyny przez co najmniej 5 lat.¹¹ Podobne zmniejszenie ryzyka zaobserwowano dla raka piersi i raka gruczołu krokowego, a w innych badaniach donoszono o podobnym działaniu statyn chroniącym przed czerniakami i nowotworami złośliwymi płuc i nerek (tab. 1).¹¹⁻¹⁴ W niektórych badaniach nie potwierdzono jednak tych obserwacji. Nie stwierdzono korelacji między ryzykiem raka jelita grubego i stosowaniem statyn w badaniu kohortowym obejmującym 132 136 osób, a w badaniu kliniczno-kontrolnym u chorych na raka piersi również nie udało się wykazać istotnych różnic ryzyka między pacjentkami przyjmującymi statyny a nieprzyjmującymi tych leków.^{15,16} Co więcej, w innych badaniach populacyjnych nie potwierdzono zmniejszenia łącznego ryzyka nowotworów w związku ze stosowaniem statyn.¹⁷

W związku z tymi rozbieżnymi wynikami poszczególnych badań przeprowadzono również kilka metaanaliz. Browning i Martin¹⁸ przeanalizowali 38 badań, w tym 26 randomizowanych prób klinicznych z udziałem 103 573 pacjentów oraz 12 badań obserwacyjnych z udziałem 826 854 pacjentów. Mediana czasu obserwacji

w tych badaniach wyniosła odpowiednio 3,6 i 6,2 roku. Autorzy nie stwierdzili związku między stosowaniem statyn i zmniejszeniem ryzyka wszystkich nowotworów, czerniaka, a także ryzyka wystąpienia poszczególnych raków: piersi, prostaty, jelita grubego, płuca, układu moczowo-płciowego oraz żołądka. Podobnie w metaanalizie, którą przeprowadzili Bonovas i wsp.,¹⁹ obejmującej 35 randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych dotyczących leczenia statynami, z udziałem 109 143 pacjentów, których obserwowano przez przeciętnie 4,5 roku, nie stwierdzono korzystnego wpływu statyn na ryzyko powstania nowotworów. Metaanaliza, którą przeprowadzili Dale i wsp.,²⁰ obejmująca 86 936 pacjentów obserwowanych przez 1,9-10,4 roku, także nie wykazała zmniejszenia łącznego ryzyka nowotworów lub ryzyka poszczególnych nowotworów wśród leczonych statynami. Należy jednak zauważyć, że randomizowane próby kliniczne, które uwzględniono w tych metaanalizach, nie zostały zaprojektowane do oceny statyn jako środków chemoprewencyjnych, a zmniejszenie ryzyka nowotworów nie było głównym ocenianym wynikiem leczenia w żadnej z tych prób klinicznych.

Aby wyjaśnić te niejednoznaczne wyniki, przeprowadzono dodatkowe badania, w których przeanalizowano wiek chorych, czas leczenia i obserwacji, a także dawkę i rodzaj statyny jako możliwe czynniki zakłócające. Farwell i wsp.²¹ ocenili starszą populację weteranów, stwierdzając, że w czasie obserwacji, której mediana wyniosła 5 lat, bezwzględna łączna częstość występowania nowotworów wyniosła 9,4% wśród stosujących statyny w porównaniu z 13,2% wśród niestosujących statyn. Karp i wsp.²² przeprowadzili retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym oceniono stosowanie dużych i małych dawek lipofilnych statyn: atorwastatyny, simwastatyny, lowastatyny i fluwastatyny. Autorzy zaobserwowali istotne zmniejszenie ryzyka wszystkich typów nowotworów u chorych, którym przepisano dużą dawkę tych statyn. W badaniu, które przeprowadzili Farwell

i wsp., zmniejszenie ryzyka wszystkich nowotworów stwierdzono wśród pacjentów, którzy otrzymywali głównie lipofilne statyny.²¹ Te dane potwierdzają hipotezę, iż lipofilne statyny (tab. 2)¹ mają większe działanie przeciwnowotworowe niż statyny hydrofilne. Postuluje się, iż lipofilność zwiększa penetrację tych związków przez błony komórkowe, dzięki czemu mogą one silniej działać na receptory wewnątrzkomórkowe i w ten sposób wywoływać silniejszą odpowiedź.²³

Statyny jako leczenie przeciwnowotworowe: obiecujące dane wstępne

Chociaż wpływ statyn na ryzyko nowotworów pozostaje kontrowersyjny, dodatkowe dane wskazują, że te leki mogą wpływać na biologię nowotworów i dzięki temu mogłyby odegrać rolę w ich leczeniu. Wykazano na przykład, że statyny zmniejszają częstość nawrotów raka piersi. Cauley i wsp.^{13,24} zebrali dane z badania Women's Health Initiative i stwierdzili 18% zmniejszenie częstości zachorowania na raka piersi wśród pacjentek leczonych lipofilnymi statynami, simwastatyną, lowastatyną lub fluwastatyną. Wykazano również, że statyny hamują progresję do zaawansowanego stadium choroby u chorych na raka prostaty. Platz i wsp.¹⁴ obserwowali 2579 chorych na raka prostaty i stwierdzili, że wśród przyjmujących statyny względne ryzyko choroby w zaawansowanym stadium wyniosło 0,51% (95% przedział ufności [PU] 0,30-0,86). Co więcej, względne ryzyko śmiertelnej lub przerzutowej choroby wyniosło 0,39 (95% PU 0,19-0,77).

W pierwszym badaniu, w którym oceniano wpływ stosowania statyn na nowotwory złośliwe żeńskich narządów płciowych, przeanalizowaliśmy retrospektywnie 126 przypadków raka nabłonkowego jajnika w stadium III/IV.²⁵ Grupę chorych stosujących statyny zdefiniowano jako pacjentki przyjmujące statyny w momencie początkowej operacji cytoredukcyjnej. W tym badaniu mediana czasu do nawrotu choroby była istotnie większa

wśród stosujących statyny, a łączne przeżycie było w tej grupie wydłużone o 16 miesięcy. Ponadto w analizie wieloczynnikowej stwierdziliśmy, że stosowanie statyn było niezależnym korzystnym wskaźnikiem prognostycznym po uwzględnieniu wpływu znanych klinicznych i patologicznych czynników prognostycznych. Mimo że te wyniki muszą jeszcze zostać potwierdzone, zaobserwowany znaczny wpływ na przeżywalność pozwala uznać, że uzasadnione są dalsze badania dotyczące przydatności statyn w leczeniu raka jajnika.

Mimo tych obserwacji klinicznych szlaki molekularne, za których pośrednictwem statyny mogą korzystnie wpływać na nowotwory, pozostają słabo poznane. Wyrażono przypuszczenie, że statyny mogą odgrywać rolę w regulacji śmierci komórek i angiogenezy.^{26,27} W badaniach *in vitro* wykazano, że statyny hamują wzrost guzów i indukują apoptozę w różnych liniach komórkowych nowotworów złośliwych.^{28,29} Stwierdzono również, że simwastatyna hamuje szlaki sygnałowe czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (vascular endothelial growth factor, VEGF), kinazy Akt oraz kinazy ogniskowej adhezji, a więc trzy szlaki zależne od białka Rho A, które uczestniczą w angiogenezie.³⁰ Statyny mogą również nasilać śmierć komórek pod wpływem chemioterapii. W badaniach molekularnych wykazano, że lowastatyna sprzyja zatrzymywaniu cyklu podziałów komórkowych, hamuje migrację i inwazję komórek oraz bezpośrednio nasila procesy śmierci komórek.³¹

Podsumowując, statyny zostały wprowadzone na rynek w Stanach Zjednoczonych głównie w celu leczenia hipercholesterolemii, ale mimo niejednoznacznych wyników badań dotyczących potencjalnego ich wpływu na ryzyko nowotworów coraz więcej danych wskazuje, że lipofilne statyny stosowane przez dłuższy czas mogą również wpływać na łączną częstość występowania nowotworów bądź też na występowanie niektórych typów nowotworów. Co więcej, statyny mogą zwiększać wrażliwość na chemioterapię i wpływać na kliniczne

wyniki leczenia u chorych, u których już rozpoznano nowotwór. Trwają badania, w których ocenia się potencjalne mechanizmy molekularne mogące leżeć u podłoża tych obserwacji klinicznych.

Do czasu, kiedy badacze nie wykażą przeciwnowotworowej roli tej klasy leków, powszechne przesiewowe wykrywanie i leczenie hipercholesterolemii przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i ginekologów-położników pozwoli pacjentom odnieść korzyści polegające nie tylko na zmniejszeniu chorobowości i umieralności z powodu CVD, ale być może również na zmniejszeniu ryzyka nowotworów.

Contemporary OB/GYN, Vol. 55, No. 1, January 2010, p. 24. Statin and cancer: What we know, what we don't.

PIŚMIENICTWO

1. Hardman JG, Limbird LE, Alfred G. Gilman AG, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.
2. American Heart Association. AHA Scientific Position: Cholesterol. www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4488. Accessed January 8, 2010.
3. Mann D, Reynolds K, Smith P, Muntner P. Trends in statin use and low-density lipoprotein cholesterol levels among US adults: impact of the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines. *Ann Pharmacother*. 2008;42(9):1208-1215.
4. Bedinghaus J, Leshan L, Diehr S. Coronary artery disease prevention: what's different for women? *Am Fam Physician*. 2001;63(7):1393-1400.
5. Buss T, Hayes MA. Mushrooms, Microbes, and Medicines. In: Wrigley SK, Hayes MA, Chrystal EJT, Nicholson N, eds. Biodiversity: New Leads for the Pharmaceutical and Agrochemical Industries. London, UK: RSC Press; 2000:75-85.
6. Ma J, Sehgal NL, Ayanian JZ, Stafford RS. National trends in statin use by coronary heart disease risk category. *PLoS Med*. 2005;2(5):e123.
7. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2003;326(7404):1423.
8. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID trial. *JAMA*. 2006; 295(13):1556-1565.
9. 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(15): 2363-2368.
10. Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts AC, Richel DJ, Guchelaar HF. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol*. 2004; 22(12):2388-2394.
11. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(21):2184-2192.
12. Xiao H, Yang CS. Combination regimen with statins and NSAIDs: a promising strategy for cancer chemoprevention. *Int J Cancer*. 2008;123(5):983-990.
13. Cauley JA, McTiernan A, Rodabough RJ, et al. Statin use and breast cancer: prospective results from the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(10):700-707.
14. Platz EA, Leitzmann MF, Visvanathan K, et al. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(24):1819-1825.
15. Jacobs EJ, Rodriguez C, Brady KA, Connell CJ, Thun MJ, Calle EE. Cholesterol-lowering drugs and colorectal cancer in-

cidence in a large United States cohort. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(1):69-72.

16. Kaye JA, Meier CJ, Walker AM, Jick H. Statin use, hyperlipidaemia, and the risk of breast cancer. *Br J Cancer.* 2002;86(9):1436-1439.

17. Olsen JH, Johansen C, Sorensen HT, et al. Lipid-lowering medication and risk of cancer. *J Clin Epidemiol.* 1999;52(2):167-169.

18. Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007;120(4):833-843.

19. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and metaregression analysis of 35 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):4808-4817.

20. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluber J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(1):74-80.

21. Farwell WR, Scranton RE, Lawler EV, et al. The association between statins and cancer incidence in a veterans population. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(2):134-139.

22. Karp I, Behloul H, Leloir J, Pilote L. Statins and cancer risk. *Am J Med.* 2008;121(4):302-309.

23. Graaf MR, Richel DJ, van Noorden CJ, Guchelaar HJ. Effects of statins and farnesyltransferase inhibitors on the development and progression of cancer. *Cancer Treat Rev.* 2004;30(7):609-641.

24. Cauley JA, Zmuda JM, Lui LY, et al. Lipid-lowering drug use and breast cancer in older women: a prospective study. *J Womens Health (Larchmt).* 2003;12(8):749-756.

25. Elmore RG, Ioffe Y, Scoles DR, Karlan BY, Li AJ. Impact of statin therapy on survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;111(1):102-105.

26. Dulak J, Jozkowicz A. Anti-angiogenic and antiinflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets.* 2005;5(8):579-594.

27. Kotamraju S, Williams CL, Kalyanaraman B. Statin-induced breast cancer cell death: role of inducible nitric oxide and arginase-dependent pathways. *Cancer Res.* 2007;67(15):7386-7394.

28. Shellman YG, Ribble D, Miller L, et al. Lovastatin-induced apoptosis in human melanoma cell lines. *Melanoma Res.* 2005;15(2):83-89.

29. Koyuturk M, Ersoz M, Altioek N. Simvastatin induces proliferation inhibition and apoptosis in C6 glioma cells via c-jun N-terminal kinase. *Neurosci Lett.* 2004;370(2-3):212-217.

30. Park HJ, Kong D, Iruela-Arispe L, Begley U, Tang D, Galper JB. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ Res.* 2002;91(2):143-150.

31. Holstein SA, Hohl RJ. Synergistic interaction of lovastatin and paclitaxel in human cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2001;1(2):141-149.