

# Obniżanie stężenia lipidów, statyny oraz choroby nowotworowe

Anthony S. Wierzbicki

Department of Chemical Pathology, St. Thomas' Hospital Campus, London, UK

Przedrukowano za zgodą z: *International Journal of Clinical Practice* 2006; 60: 1021–1027

Skąd wynika zainteresowanie lekami, które obniżają stężenie lipidów we krwi u osób z chorobami nowotworowymi? Związek ten ma długą historię, która sięga daleko wstecz, aż do momentu wprowadzenia leków obniżających stężenia lipidów. W analizie badań epidemiologicznych wykazano, że niskie stężenie cholesterolu wiązało się z częstszymi przypadkami występowania nowotworów [1, 2]. Wyniki pierwszego badania interwencyjnego z zastosowaniem leków obniżających stężenie lipidów wskazywały na korzyści dotyczące występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Jednak wyniki pierwszego dużego badania z oceną punktów końcowych (*World Health Organisation Clofibrate Study*) były przerażające [3]. Udowodniono bowiem 20-procentową redukcję wystąpienia nagłych incydentów sercowo-naczyniowych w ciągu 5 lat, jednak za cenę zwiększenia całkowitej śmiertelności o 20% [4]. W powtórnej analizie danych po okresie 8-letniej obserwacji wykazano 11-procentową redukcję śmiertelności całkowitej i określono, że wiele przypadków raka wiązało się z konsekwencjami choleścystektomii. Jednak sugestia dotycząca zwiększonej częstości występowania nowotworów w badanej populacji przetrwała [5]. Podobnie później, podczas badań nad fibratami, włączając w to *Helsinki Heart Study*, podkreślano, że redukcja częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych łączy się ze zwiększeniem śmiertelności ogólnej oraz nieistotnym statystycznie wzrostem częstości zachorowań na nowotwory w ciągu 8,5 roku (30 vs. 18;

$p = 0,08$ ). Wzrost ten normalizował się po 10 latach [6]. Ponadto podczas badań przeprowadzonych na szczurach odnotowano, że terapia lekami z grupy fibratów powodowała wzrost częstości występowania nowotworów jelita grubego [7]. Dlatego też w ostatniej dekadzie opublikowano doniesienia dotyczące związku obniżania stężenia lipidów z powstaniem chorób nowotworowych, które utrudniały zastosowanie tej grupy leków w walce z miażdżycą naczyń [8, 9]. Zapomniano jednak, że skojarzenie i związek przyczynowo-skutkowy to nie to samo [1, 2]. W tym względzie, wobec aktualnych faktów, istnieje zupełnie odwrotny związek przyczyna–skutek. Mianowicie, to nowotwory powodują obniżenie stężenia cholesterolu poprzez indukcję odpowiednich cytokin [10]. Mimo istnienia tych mechanizmów sceptycy wciąż żądają kolejnych dowodów i badań przeprowadzanych na każdej nowej klasie leków obniżających stężenie lipidów, dotyczących ich poszczególnych składników chemicznych, a ostatnio także każdej stosowanej dawki leku [9].

Udowodniono, że statyny redukują śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych w ramach prewencji wtórnej oraz zmniejszają częstość incydentów sercowo-naczyniowych. Mimo opublikowania w 1995 r. wyników badania *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), które wyraźnie udowodniły brak różnic w częstości występowania nowotworów podczas terapii statyną w trakcie 5- [11] i 10-letniej obserwacji [12], wciąż istnieją wątpliwości. Gdy w 1996 r. zaprezentowano wyniki badania *Cholesterol and Recurrent Events Study* (CARE) historia się powtórzyła [13]. Zanotowano 12-krotny wzrost częstości występowania raka piersi (dokładnie 12 przypadków w porównaniu z 1 w grupie kontrolnej); wiele z tych przypadków wykryto u pacjentów z jeszcze nieistniejącą chorobą, których włączono do badania w celu analizy dużej grupy

Adres do korespondencji: Anthony S. Wierzbicki  
 Department of Chemical Pathology, St Thomas' Hospital  
 Lambeth Palace Road, London SE1 7EH, UK  
 tel.: (+44 20) 7188 1256; faks: (+44 20) 7928 4226  
 e-mail: Anthony.Wierzbicki@kcl.ac.uk

chorych w średnim wieku (80% mężczyzn, łącznie 20 000 pacjentolat). Natomiast zmalała liczba nowotworów jelita grubego (12 vs. 21 w grupie kontrolnej). Ogólnie zauważono niewielką różnicę w częstości występowania nowotworów (172 vs. 161 w grupie kontrolnej). Wobec tych rozbieżności przeprowadzono „analizy bezpieczeństwa”. Dotyczyły one 9014 pacjentów włączonych do trwającego właśnie 5-letniego badania dotyczącego długotrwałego zastosowania prawastatyny wśród osób z chorobą niedokrwienną serca (LIPID, *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease*). Analizy te przeprowadzono przed zakończeniem badania. Wyniki potwierdziły bezpieczeństwo stosowania prawastatyny, zaś rezultaty analiz wskazywały na nieistotnie statystyczną liczbę nowych zachorowań na nowotwór podczas terapii (22 vs. 11 w grupie kontrolnej) lub też wykazały istotną redukcję częstości zachorowań na nowotwory podczas podawania prawastatyny (379 vs. 403 w grupie kontrolnej) [14]. W próbie *PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER) badano wpływ terapii prawastyną na częstość występowania nowotworów w grupie 5804 chorych w wieku powyżej 70 lat. Wykazano zwiększenie częstości zachorowań na nowotwory [115 przypadków w grupie osób przyjmujących lek vs. 91 przypadków w grupie kontrolnej; RR = 1,28 (0,97–1,68); p = 0,08] z wyraźną tendencją do wzrostu częstości występowania nowotworów układu żołądkowo-jelitowego [65 przypadków w grupie przyjmującej lek vs. 43 przypadków w grupie kontrolnej; RR = 1,46 (1,0–2,13); p = 0,05] oraz nowotworów piersi [18 przypadków w grupie przyjmującej lek vs. 11 przypadków w grupie kontrolnej; RR = 1,65 (0,78–3,49); p = 0,15], a także 25-procentowy wzrost częstości rozpoznawania nowych nowotworów [15]. Dotychczas na podstawie przeprowadzonych metaanaliz dla wyżej wspomnianego badania, które uwzględniały choroby nowotworowe jako punkty końcowe [15], a także wcześniej zaplanowane badania uwzględniające wszystkie dane dotyczące powikłań leczenia prawastyną, stwierdzono, że nie zmieniła się częstość występowania nowotworów w obserwowanej przez 5 lat grupie 21 000 chorych (112 000 pacjentolat) [16]. Podobnie wyniki analiz długookresowego badania LIPID (trwającego 5 lat) [17], a także badania 4S (10 lat) [12] nie wykazały zwiększonej częstości występowania nowotworów. Również w poszczególnych badaniach nad atorwastatyną, jeszcze przed wykonaniem zbiorczej analizy, nie wykazano zwiększonej częstości występowania chorób nowotworowych. Brakuje też dowodów niekorzystnego działania lowastatyny w kontekście

częstości występowania nowotworów, jednak grupa chorych włączonych do badania była ograniczona. W tej sytuacji Stein i wsp. [18] zaprezentowali zbiorczą analizę obejmującą wszystkie najważniejsze próby dotyczące fluwastatyny. W grupie 7801 pacjentów, którzy przyjmowali fluwastatynę w dawce 20–80 mg przez średnio 48 miesięcy, zaobserwowano 19-procentową redukcję częstości występowania nowotworów (6,3% vs. 8,0%; p = 0,03). Jedynym nowotworem, którego częstość występowania zwiększyła się podczas terapii statyną, był nieczerniakowaty nowotwór skóry (3,6% vs. 4,6%; p = 0,05), jednak liczba zanotowanych przypadków była bardzo mała. Nie zaobserwowano związku między redukcją stężenia cholesterolu frakcji LDL a częstością zachorowań na nowotwory. W analizie *Cholesterol Treatment Trialists' collaboration*, obejmującej 100 000 chorych, w której podsumowano wszystkie dane z dotychczasowych badań dotyczących simwastatyny, prawastatyny oraz atorwastatyny, również udowodniono brak wzrostu częstości występowania nowotworów (RR = 1,00; 0,95–1,06; p = 0,9) [19].

Jednak o wiele bardziej interesującym zagadnieniem od kwestii, czy leki z grupy statyn mogą powodować powstawanie nowotworów, jest to, czy preparaty te mogą zapobiegać powstawaniu chorób nowotworowych. Wiele guzów powstaje wskutek prowadzenia „zachodniego” stylu życia (np. gruczolakorak piersi, nowotwory okrężnicy i prostaty, związane ze spożywaniem tłuszczów nasyconych), który prowadzi do wysokiego stężenia cholesterolu [20]. Udowodniono, że guzy te wiążą się z aktywacją onkogenów wrażliwych na isoprenoidy [21, 22]. Leki z grupy statyn, poza wywoływaniem procesów tworzenia receptorów dla molekuł cholesterolu frakcji LDL [23], mają także wiele innych działań. Redukują one stężenie isoprenoidów, które pośredniczą w procesach syntezy cholesterolu. Procesy geranylacji i farnetylacji są dobrze znanymi mechanizmami regulującymi funkcję białek oraz inhibitorów, które mogą uczestniczyć w procesie rozwoju nowotworu [24, 25]. Statyny mogą powodować apoptozę komórek linii guza, m.in. poprzez proces farnetylacji onkogenu *c-ras* [26–28].

Należy określić, czy zastosowanie statyn obniży częstość chorób nowotworowych. Bardzo trudno to sprecyzować. W żadnym z przeprowadzonych badań dotyczących chorób układu sercowo-naczyniowego nie przewidziano traktowania choroby nowotworowej jako głównego punktu końcowego. Schorzenia onkologiczne nie były także żadnym z kryteriów kwalifikacji. Dlatego też wyniki powyższych badań w kontekście schorzeń nowotworowych

należy traktować jako dane uzyskane *post hoc*. Istnieje niewiele dużych, wieloletnich, prospektywnych badań epidemiologicznych dotyczących pacjentów stosujących leki z grupy statyn, jednak powoli zaczynają się one pojawiać. Ciekawa wskazówka pochodzi z *Simon Broome Register Study*, wciąż trwającego, kohortowego badania prospektywnego, obejmującego 2500 chorych z rodzinną hipercholesterolemią. Podczas 20-letniej obserwacji wśród pacjentów, którzy przez cały ten czas przyjmowali maksymalnie możliwą dawkę leku obniżającego stężenie cholesterolu frakcji LDL (ostatnio były to statyny), zanotowano 40-procentową (20–60%) redukcję częstości występowania chorób nowotworowych [29]. Jedynym zastrzeżeniem, które dotyczy tego badania, jest fakt, że pacjentów poddawano regularnej kontroli w ośrodku specjalistycznym, natomiast dane służące porównaniom statystycznym uzyskiwano z ośrodków podstawowej opieki medycznej. Wyniki tego badania mogą też silnie odzwierciedlać skuteczność rozpoznawania chorób nowotworowych niż wpływ działania leku.

Dlatego też podstawą większości badań są retrospektywne analizy rejestrów chorób nowotworowych [30]. W badaniu *Jutland* terapia lekami należącymi do grupy statyn wiązała się z relatywnym ryzykiem wystąpienia nowotworu wynoszącym 0,85 (0,78–0,95) [31]. W badaniu *Womens Heath Initiative*, mimo że wykazano, iż zastosowanie statyn nieznacznie wpływało na występowanie raka piersi [RR = 0,91 (0,80–1,05)], udowodniono, że przyjmowanie statyn o budowie hydrofobowej wiązało się z mniejszą częstością występowania guzów [RR = 0,82 (0,70–0,97);  $p = 0,02$ ] [32]. Większe korzyści zasugerowano tylko w jednym badaniu dotyczącym statyn i częstości występowania raka jelita grubego [RR = 0,50 (0,43–0,61)], w przeciwieństwie do wyników odnoszących się do stosowania fibratów [RR = 1,08 (0,59–2,08)] [33]. W odróżnieniu od przedstawionych powyżej danych w innych badaniach dotyczących stosowania statyn wykazano brak wpływu na częstość występowania nowotworów jelita grubego [RR = 1,03 (0,85–1,26)] [20] albo nowotworów piersi [RR = 1,0 (0,6–1,6)] [34]. Podsumowując, w przeprowadzonych metaanalizach nie wykazano wpływu terapii statynami na częstość występowania najbardziej rozpowszechnionych nowotworów.

Badania nad statynami kontynuowano w kontekście nowotworów układu krwiotwórczego. Statyny wywoływały w warunkach *in vitro* różnicowanie oraz apoptozę komórek hematologicznych poprzez wpływ na stężenie isoprenoidów [35]. Istnieją dowody, że statyny poprawiają fenotyp biał-

czek; już trwają pierwsze badania dotyczące zastosowania statyn w terapii przewlekłych postaci tej choroby [36, 37]. W dotychczasowych badaniach uzyskano niejednoznaczne wyniki. Rezultaty *Environmental Exposures and Lymphoid Neoplasms Study* (EPILYMPH), dotyczące wdrożenia statyn w terapii nowotworów hematologicznych, wykazały, że w przeciwieństwie do leczenia za pomocą preparatów innych niż statyny [RR = 0,75 (0,44–1,27)], terapia ta wiąże się z redukcją ryzyka wystąpienia nowotworu [RR = 0,61 (0,45–0,84)], jednak efekt ten zależy od czasu trwania leczenia [38]. Natomiast w innych badaniach wykazano wzrost częstości występowania chłoniaków podczas stosowania statyn [RR = 2,24 (1,36–3,66);  $p = 0,001$ ], co przypisuje się ich działaniu immunosupresyjnemu [39]. Dlatego też jak dotąd nie ustalono, czy włączenie do terapii statyn może być korzystne w leczeniu nowotworów hematologicznych.

Mimo udowodnienia wzrostu częstości występowania nowotworów w pierwszych badaniach dotyczących fibratów, a także podobnych pierwszych rezultatów dotyczących statyn, co prawdopodobnie wynika z błędów w doborze badanych grup, nie istnieją dowody na to, że statyny wywołują nowotwory. Dotychczas udowodniono zarówno wpływ statyn na stężenie isoprenoidów, jak i ich efekt apoptotyczny obserwowany w warunkach *in vitro* w komórkach guza, przez co wzrosły szanse na wykorzystanie w przyszłości tych preparatów ze względu na ich działanie przeciwnowotworowe. Jednak wciąż nie istnieją dowody na ochronny wpływ statyn w odniesieniu do któregośkolwiek z często występujących nowotworów.

## Piśmiennictwo

1. Epstein F.H. Low serum cholesterol, cancer and other noncardiovascular disorders. *Atherosclerosis* 1992; 94: 1–12.
2. Epstein F.H. Relationship between low cholesterol and disease. Evidence from epidemiological studies and preventive trials. *Ann. NY Acad. Sci.* 1995; 748: 482–490.
3. Wierzbicki A.S. FIELDS of dreams, fields of tears: a perspective on the fibrate trials. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60: 442–449.
4. Committee of Principal Investigators. A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br. Heart J.* 1978; 40: 1069–1118.
5. Committee of Principal Investigators. WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart

- disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet* 1984; 2: 600–604.
6. Huttunen J.K., Heinonen O.P., Manninen V. i wsp. The Helsinki Heart Study: an 8.5-year safety and mortality followup. *J. Intern. Med.* 1994; 235: 31–39.
  7. Gelman L., Fruchart J.C., Auwerx J. An update on the mechanisms of action of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and their roles in inflammation and cancer. *Cell Mol. Life Sci.* 1999; 55: 932–943.
  8. Ravnskov U. Do cholesterol-lowering drugs cause cancer? *Lakartidningen* 1996; 93: 2040.
  9. Ravnskov U., Rosch P.J., Sutter M.C., Houston M.C. Should we lower cholesterol as much as possible? *Br. Med. J.* 2006; 332: 1330–1332.
  10. Lissoni P., Brivio F., Pittalis S. i wsp. Decrease in cholesterol levels during the immunotherapy of cancer with interleukin-2. *Br. J. Cancer* 1991; 64: 956–958.
  11. Pedersen T.R., Berg K., Cook T.J. i wsp. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 2085–2092.
  12. Strandberg T.E., Pyorala K., Cook T.J. i wsp. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004; 364: 771–777.
  13. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. i wsp. 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.
  14. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1349–1357.
  15. Ford I., Blauw G., Murphy M.B. i wsp. A Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER): screening experience and baseline characteristics. *Curr. Control Trials Cardiovasc. Med.* 2002; 3: 8.
  16. Pfeffer M.A., Keech A., Sacks F.M. i wsp. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2002; 105: 2341–2346.
  17. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. *Lancet* 2002; 359: 1379–1387.
  18. Stein E.A., Corsini A., Gimpelewicz C.R., Bortolini M., Gil M. Fluvastatin treatment is not associated with an increased incidence of cancer. *Int. J. Clin. Pract.* 2006; 60: 1028–1034.
  19. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. i wsp. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
  20. Kaye J.A., Jick H. Statin use and cancer risk in the General Practice Research Database. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 635–637.
  21. Duncan R.E., El-Sohemy A., Archer M.C. Statins and cancer development. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; 14: 1897–1898.
  22. Mueck A.O., Seeger H., Wallwiener D. Effect of statins combined with estradiol on the proliferation of human receptor-positive and receptor-negative breast cancer cells. *Menopause* 2003; 10: 332–336.
  23. Wierzbicki A.S., Poston R., Ferro A. The lipid and non-lipid effects of statins. *Pharmacol. Ther.* 2003; 99: 95–112.
  24. Sebti S.M., Hamilton A.D. Farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase I inhibitors and cancer therapy: lessons from mechanism and bench-to bedside translational studies. *Oncogene* 2000; 19: 6584–6593.
  25. Graaf M.R., Richel D.J., van Noorden C.J., Guchelaar H.J. Effects of statins and farnesyltransferase inhibitors on the development and progression of cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2004; 30: 609–641.
  26. Wong W.W., Dimitroulakos J., Minden M.D., Penn L.Z. HMG-CoA reductase inhibitors and the malignant cell: the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia* 2002; 16: 508–519.
  27. Muck A.O., Seeger H., Wallwiener D. Inhibitory effect of statins on the proliferation of human breast cancer cells. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 42: 695–700.
  28. Demierre M.F., Higgins P.D., Gruber S.B., Hawk E., Lippman S.M. Statins and cancer prevention. *Nat. Rev. Cancer* 2005; 5: 930–942.
  29. Neil H.A., Hawkins M.M., Durrington P.N., Betteridge D.J., Capps N.E., Humphries S.E. Non-coronary heart disease mortality and risk of fatal cancer in patients with treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Atherosclerosis* 2005; 179: 293–297.
  30. Graaf M.R., Beiderbeck A.B., Egberts A.C., Richel D.J., Guchelaar H.J. The risk of cancer in users of statins. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2388–2394.
  31. Friis S., Poulsen A.H., Johnsen S.P. i wsp. Cancer risk among statin users: a population-based cohort study. *Int. J. Cancer* 2005; 114: 643–647.
  32. Cauley J.A., McTiernan A., Rodabough R.J. i wsp. Statin use and breast cancer: prospective results

- from the Women's Health Initiative. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98: 700–707.
33. Poynter J.N., Gruber S.B., Higgins P.D. i wsp. Statins and the risk of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2184–2192.
  34. Bonovas S., Filioussi K., Tsavaris N., Sitaras N.M. Use of statins and breast cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8606–8612.
  35. Matar P., Rozados V.R., Binda M.M., Roggero E.A., Bonfil R.D., Scharovsky O.G. Inhibitory effect of lovastatin on spontaneous metastases derived from a rat lymphoma. *Clin. Exp. Metastasis* 1999; 17: 19–25.
  36. Vitols S., Angelin B., Juliusson G. Simvastatin impairs mitogen-induced proliferation of malignant B-lymphocytes from humans — *in vitro* and *in vivo* studies. *Lipids* 1997; 32: 255–262.
  37. Chapman-Shimshoni D., Yuklea M., Radnay J., Shapiro H., Lishner M. Simvastatin induces apoptosis of B-CLL cells by activation of mitochondrial caspase 9. *Exp. Hematol.* 2003; 31: 779–783.
  38. Fortuny J., de Sanjose S., Becker N. i wsp. Statin use and risk of lymphoid neoplasms: results from the European case-control study EPILYMPH. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 921–925.
  39. Iwata H., Matsuo K., Hara S. i wsp. Use of hydroxymethyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors is associated with risk of lymphoid malignancies. *Cancer Sci.* 2006; 97: 133–138.