

STATINY V ONKOLOGII

Marek Svoboda¹, Jiří Vyskočil¹, Jana Nováková²

¹Masarykův onkologický ústav, Brno

²Farmakologický ústav LF MU, Brno

Statiny jsou látky blokující biosyntézu cholesterolu inhibicí klíčového enzymu jeho metabolické dráhy, β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reduktázy. Řada velkých klinických studií prokázala u statinů dobrou toleranci, relativní bezpečnost a především účinnost, která se projevila snížením kardiovaskulární morbidity a mortality u pacientů s hypercholesterolemíí, kde jsou tato hypolipidemika primárně indikována. Preklinický výzkum za posledních 5 let dokázal, že statiny vykazují v buněčných systémech pleiotropní efekt. Ten je důsledkem jejich přímého i nepřímého působení na regulační mechanismy buněčného cyklu, diferenciace, apoptózy a na řadu dalších fyziologických dějů, které hrají důležitou roli i v procesu onkogeneze. Abychom však byli schopni zodpovědně posoudit skutečný přínos statinů pro chemoprevenci nebo pro terapii nádorových onemocnění, bude nezbytné přímo za tímto účelem uskutečnit více prospektivních klinických studií. Do té doby bychom ale rozhodně neměli opomíjet stávající indikace používání statinů, neboť kardiovaskulární onemocnění jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtí i u onkologických pacientů.

Klíčová slova: statiny, HMG-CoA reduktáza, lidské nádory, onkogeneze.

STATINS IN ONCOLOGY

Statins are the most frequently used hypolipidaemic drugs, lowering cholesterol by inhibition of the key enzyme of cholesterol biosynthesis, the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMG-CoA). This enzyme is responsible for the production of mevalonic acid, the main precursor of cholesterol synthesis. A number of clinical trials show that statins are well tolerated, relatively safe and very efficient drugs that significantly decrease cardiovascular morbidity and mortality in patients suffering from hypercholesterolaemia, which is the main indication for prescription of statins. Within the last five years, the results of preclinical research have proven the pleiotropic effects of statins in cell systems which are due to their direct or indirect influence on regulation of mechanisms such as the cell cycle, differentiation and apoptosis. These physiological processes play an important role in oncogenesis and, therefore, the role of statins in oncology is being seriously discussed.

Key words: statins, HMG-CoA, human tumours, oncogenesis.

Úvod

Statiny jsou látky blokující biosyntézu cholesterolu inhibicí klíčového enzymu jeho metabolické dráhy, β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reduktázy. Tento enzym je zodpovědný za vznik kyseliny mevalonové, prekursoru syntézy cholesterolu (1). Vzhledem k prokázanému přímočarému vztahu mezi zvýšenou hodnotou cholesterolu v plazmě a výskytem aterosklerózy s následujícím vznikem kardiovaskulárních komplikací, jsou statiny v dnešní době lékem první volby u pacientů s hypercholesterolemíí (2). Vysoký počet indikovaných pacientů a poměrně dlouhá doba klinického používání statinů umožnily provedení řady rozsáhlých klinických studií, které prokázaly jejich dobrou toleranci, relativní bezpečnost a především účinnost, která se projevila v podobě významného snížení kardiovaskulární morbidity a mortality u pacientů s hypercholesterolemíí (2, 3, 4, 5). Preklinický výzkum za posledních 5 let dokázal, že statiny vykazují v buněčných systémech pleiotropní efekt, neboť svým působením na HMG-CoA reduktázu neinhibují pouze biosyntézu cholesterolu, ale i vznik dalších intermediálních produktů této dráhy, jako např. farnesylpyrofosfátu a geranylgeranylpyrofosfátu. Tyto látky, označované jako izoprenoidy, jsou nezbytné k posttranslační úpravě (farnesylace a geranylgeranylce)

řady proteinů zapojených do vnitrobuněčných signálních drah (např. malé GTP-vazebné proteiny Ras a Rho). Statiny však mohou na některé molekuly působit i přímo, a tak významně ovlivňovat jejich funkci. Příkladem je jejich inhibiční vliv na proteazom nebo vazba na lymfocytární antigen LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1) (1, 6). Svým přímým i nepřímým účinkem statiny významně ovlivňují základní fyziologické buněčné i orgánové procesy, jako například apoptózu, buněčný cyklus a diferenciaci, adhezi a motilitu, angiogenezi, organogenezi a imunitní systém. Tyto fyziologické děje zároveň hrají důležitou úlohu i v procesu onkogeneze, a právě proto je v současné době věnována využití statinů v onkologii zvýšená pozornost.

Preklinické studie

Stimulace apoptózy a inhibice buněčného cyklu

Antiproliferační a proapoptotický účinek statinů byl prokázán na experimentech s buněčnými liniemi řady nádorů. Jedná se především o nepřímý mechanismus účinku, přičemž obecně vyšší proapoptotický efekt vykazují hydrofóbní statiny (např. lovastatin, simvastatin, fluvastatin) než hydrofilní (např. pravastatin) (1). Prvním příkladem nepřímého působení

statinů je inhibice procesů geranylgeranylce a farnesylace, které jsou nezbytné pro činnost mnoha proteinů odpovědných za aktivaci a funkci signálních drah důležitých pro růst a přežívání normálních i transformovaných buněk. Například Wu J. a kol. prokázali, že lovastatin inhibuje v lymfoblastech akutní myeloidní leukémie aktivaci ERK kinázy, a tak blokuje Raf/MEK/ERK kinázovou kaskádu a potencuje apoptózu. Shellman Y. G. a jeho kolektiv na modelu lidského a myšího melanomu zjistil, že lovastatin až padesátinásobně zvyšuje aktivitu kaspázy-3, jakožto exekutora apoptózy. Tento efekt byl závislý na inhibici geranylgeranylce více než na inhibici farnesylace (7, 31). Rovněž aktivace Rho GTP-vazebného proteinu, který za normálních okolností indukuje tvorbu proteinů regulujících proliferaci a apoptózu (CDK2, PCNA, p21 a p27), závisí na procesu geranylgeranylce (8). Muck A. O. a kolektiv zkoumali vliv atorvastatinu a fluvastatinu na buňky karcinomu prsu linie MCF-7 (jedná se o buňky exprimující estrogenové receptory a cyclin D1, bez amplifikace Her-2, pozn. autora). U obou statinů prokázali inhibiční vliv na tvorbu protiapoptotického proteinu Bcl-2 a na proliferaci buněk. Maximum efektu bylo dosaženo tehdy, když byly buňky kultivovány bez přítomnosti estrogenů. Z těchto výsledků vyvodili hypotézu, že statiny mohou mít anti-

karcinogenní potenciál u postmenopauzálních žen a doporučili její ověření v klinických studiích (9). S výše uvedenými výsledky se dostává do rozporu jiná práce, která naopak prokázala, že buňky vycházející z karcinomů prsu zvýšeně exprimující estrogenové receptory a cyclin D1, jsou méně vnímavější ke statinům, než buňky s aktivovanou Ras nebo Her-2 signální dráhou (10).

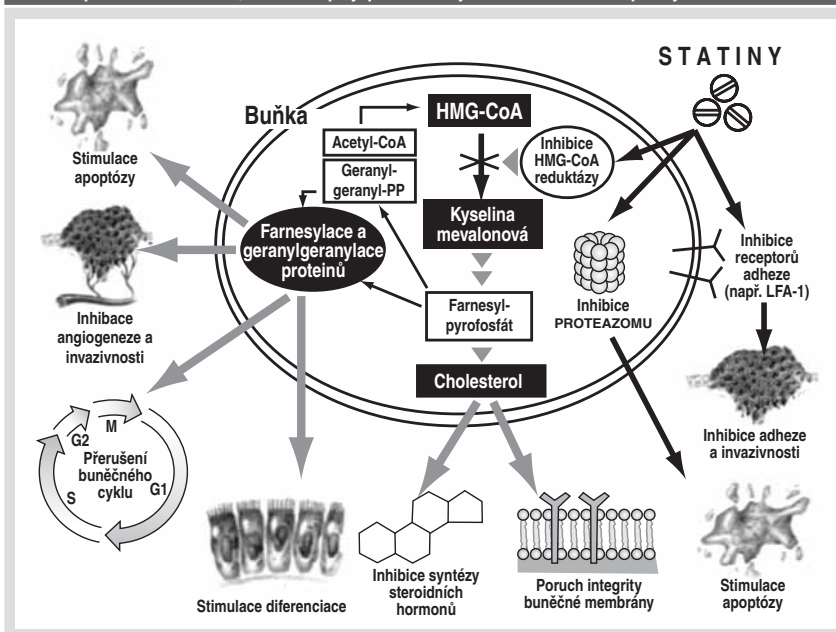
Druhým příkladem nepřímého mechanismu, kterým statiny mohou způsobit změny v aktivitě jednotlivých signálních drah, je jejich účinek na integritu a funkci plazmatické membrány buňky. Nedostatek cholesterolu může vést ke změnám ve složení membránových lipidů s následnou poruchou funkce transmembránových receptorů, které pro svou aktivaci vyžadují dimerizaci, konformační změny domén, interakce s koaktivátory nebo substráty vázanými k plazmatické membráně. Například Gniadecky R. publikoval práci, ve které membránová desintegrace, vzniklá výše popsaným mechanismem působení mevastatinu, byla příčinou samovolného shlukování Fas-receptoru a tvorby Fas-FADD komplexů s následnou aktivací kaspázy-8 a přirozené smrti buňky (11).

Mechanismy přímého účinku statinů na procesy apoptózy a proliferace nejsou zdaleka tak dobře prozkoumány, jako ty prvně uváděné, nepřímé. Byly publikovány vědecké práce, popisující interakce molekul statinů s komplexem proteazomu vedoucí k jeho inhibici. Proteazom je zodpovědný za degradaci nitrobuněčných proteinů, jako jsou například inhibitory cyklin-dependentních kináz p21 a p27. Poruchou jejich odbourávání dochází k zastavení buněčného cyklu (6, 12).

Inhibice buněčné adheze a invazivnosti

Statiny brání geranylgeranilaci Rho proteinu, jehož aktivní forma je nezbytná pro funkci cytoskeletu buňky. Tímto mechanismem statiny (např. simvastatin, fluvastatin, lovastatin) inhibují adhezi zprostředkovanou membránovými receptory – integriny (např. CD11a, CD18, VLA-4) a samotné receptory rovněž „downregulují“ (1, 8). Rozdílná exprese integrinů mezi jednotlivými histologickými typy nádorů, ale i v rámci heterogenní populace jednoho nádorového onemocnění, je v současnosti dávána do spojitosti se vznikem metastáz v predilekčních orgánových lokalitách. K přirozeným ligandům integrinových receptorů patří totiž i nebuněčné součásti extracelulární matrix (fibronectin, vimentin, filamin, a další), vykazující preferenci k individuálním integrinům. Tento účinek byl prokázán například na myším modelu u karcinomu prsu. U myši, kterým byl podáván lovastatin několik dnů před a následně po inokulaci nádorových buněk,

Obrázek 1. Znázornění pleiotropního účinku statinů. Černé šipky představují přímý mechanismus působení statinů, světlé šipky představují mechanismus nepřímý



byl počet plicních metastáz výrazně redukován při srovnání s kontrolní skupinou. Nádorové buňky účinkem lovastatinu nebyly schopny adherovat k extracelulární matrix (23). Jiný mechanismus, kterým statiny ovlivňují invazivnost a metastázování nádorové buňky, je inhibice enzymů degradujících extracelulární matrix, například urokinázy a metaloproteinázy (MMP). U simvastatinu a fluvastatinu byla zjištěna inhibice MMP-9 (1, 13, 23).

Leukocyto-endoteliální adhezi ovlivňuje rovněž samotná hypercholesterolémie a snížená tvorba NO. Za těchto okolností dochází k vyšší expresi vazebných molekul P-selektinu a ICAM-1 (intracellular adhesion molecule – 1, ligand integrinů) na endotelových buňkách, a to má za následek větší adhezi leukocytů k endotelu a jejich snadnější průnik cévou. Účinkem statinů tak dochází k útlumu leukocyto-endoteliální adheze a k protizánětlivému působení (1).

Příkladem přímého efektu statinů je vazba simvastatinu na doménu lymfocytárního antigenu LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1), což má za následek blokaci jeho funkce. LFA-1 se uplatňuje v procesu lymfocytární adheze, proliferace a stimulace T buněk. Potenciální využití tohoto poznatku může přicházet v úvahu u pacientů s lymfomou asociovanými s EB-virovou infekcí, neboť právě EB-virus zvyšuje expresi LFA-1 (14).

Inhibice angiogeneze

I když primárním stimulem cévní novotvorby je hypoxie, celý proces je velmi složitý a závislý na interakcích řady pro- a proti-angiogenních stimulů. V případě angiogeneze hrají statiny dvojí roli, neboť ji mohou přímým i ne-

přímým mechanismem inhibovat i aktivovat. K aktivaci neovaskularizace přispívají statiny mobilizací EPC (endothelial progenitor cells) z kostní dřeně. EPC následně cirkulují v krevním oběhu a dostanou-li se do místa novotvorby krevních cév, diferencují v endoteliální buňky. Statiny rovněž zvyšují syntézu vazodilatorního NO, protože nepřímým mechanismem aktivují eNOS (endothelial nitric oxide synthase) a stabilizují její mRNA. Naopak statiny prokazatelně, i když neobjasněným způsobem, snižují hladinu jedné z nejdůležitějších molekul angiogeneze – VEGF (vascular endothelial growth factor). Bylo zjištěno, že plazmatické hladiny VEGF jsou vyšší u pacientů s hyperlipoproteinémií a hypolipidemickou terapií dochází k jejímu signifikantnímu poklesu (1).

Další účinky statinů

Statiny tlumí produkci některých interleukinů (např. IL-6, IL-1b) a motilitu makrofágů, což ve spojitosti s inhibicí leukocyto-endoteliální adheze vede k protizánětlivému účinku. U většiny statinů byl rovněž prokázán antioxidační efekt spočívající v redukci tvorby superoxidového aniontu a nepřímé inhibice NADPH oxidázy. Kombinace protizánětlivého a antioxidačního působení statinů byla podle autorů experimentu, ve kterém zkoumali vliv statinů na plicní tkáň u ozařovaných myši, hlavní příčinou jejich protektivního účinku. U myši, kterým byly statiny aplikovány, nedocházelo k takovému rozvoji postradiační zánětlivé reakce v plicním parenchymu, jako u myši v kontrolní skupině (15).

Klinické studie

Začátek používání statinů v klinické praxi doprovázela varovná sdělení upozorňující na

jejich možný prokancerogenní efekt. Například vysoké dávky statinů na krysím modelu pozitivně korelovaly s vyšším výskytem nádorů jater (16). Za stejně ojedinělý lze považovat i výsledek randomizované klinické studie CARE (Cholesterol And Recurrent Events), ve které se ve skupině žen léčených pravastatinem vyskytlo dvanáct případů rakoviny prsu, v porovnání s jedním případem tohoto onemocnění ve skupině s placebem (30). Naprostá většina preklinických i klinických studií však potvrzuje opačný účinek statinů a jejich relativní bezpečnost (2, 17).

První taková práce, která prokázala benefit a bezpečnost statinů, je randomizovaná a placebem kontrolovaná studie „MRC/BHF – Heart protection study“, které se zúčastnilo celkem 20 536 pacientů s prokázaným kardiovaskulárním rizikem nebo s diabetem. Užíváním statinů (simvastatin 40 mg/den) po dobu 5 let došlo k signifikantnímu snížení mortality a morbidity na kardiovaskulární onemocnění. Počet úmrtí na nádorová onemocnění byl v obou skupinách stejný (skupina „simvastatin“ 3,5% a skupina „placebo“ 3,4%). Podobně tomu bylo i s výskytem nově zjištěných nádorových onemocnění (7,9% a 7,8%). Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky v přímé souvislosti s používáním statinů. Myopatie, bez laboratorní známky rabdomyolýzy, se ve skupině pacientů léčených simvastatinem (10 269 pacientů) objevila v pěti případech (tj. 0,05%) v porovnání s jedním případem (0,01%) v placebové skupině. Rabdomyolýza při myopatii byla zjištěna v první skupině u 0,05% pacientů a ve druhé skupině u 0,03% pacientů ($p=0,2$) (2).

Nicméně pionýrským dílem v nastolené problematice byla práce hodnotící incidenci a úmrtnost zhoubných novotvarů během 10letého sledování pacientů z původní Studie-4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). Studie-4S byla dvojité slepá studie srovnávající efekt simvastatinu proti placebu u pacientů s prokázaným onemocněním koronárních tepen, organizovaná v letech 1989 až 1994 v pěti skandinávských zemích, ve kterých bylo celkově randomizováno 4 444 pacientů, z toho 2 223 do ramene s placebem a 2 221 do ramene se simvastatinem. Vzhledem k tomu, že ostatní studie zabývající se terapií statiny trvaly příliš krátkou dobu, aby mohl být vliv statinů na incidenci nádorů relevantně prokázán, ať už ve smyslu potenciace maligního bujení nebo prevence, rozhodli se autoři sledovat pacienty dalších pět let. Vznikla tak studie s follow-up trvajícím po dobu 10,4 let. Mezi dobou randomizace do 4S a ukončením sledování v roce 1999 bylo ve skupině pacientů, kteří byli v letech 1989 až 1994 randomizováni do ramena s placebem, diagnostikováno 259 (12% pacientů) případů nádorového onemoc-

nění. Ve druhé skupině, léčené simvastatinem, bylo těchto případů diagnostikováno 237 (11% pacientů). Riziko vzniku nádorového onemocnění bylo během desetiletého sledování o 12% nižší ve skupině se simvastatinem proti placebu ($p=0,147$) (17). To je výsledek jistě velice slibný, nicméně nebyl statisticky signifikantní a mohl být významně zkreslený (a to především v neprospěch skupiny se simvastatinem) dvěma faktory. Za prvé, během uvedených deseti let se skupina „simvastatinu“ stala početně o 52 pacientů větší než skupina „placeba“ (menší úmrtnost a počet pacientů vyřazených ze studie), a za druhé, po ukončení prvních pěti let studie mohli pacienti z obou skupin začít užívat jakákoliv hypolipidemika, nebo jejich medikaci ukončit. Ve skupině léčené simvastatinem pokračovalo v uvedené terapii 86% pacientů, naproti tomu ve skupině s placebem nově zahájilo terapii hypolipidemiky 82% pacientů. Absolutní převaha počtu pacientů užívajících v době hodnocení rizika vzniku nádorů hypolipidemika, mohla snížit rozdíly mezi oběma původními skupinami. V závěru našeho hodnocení musíme poznamenat, že autoři této studie přiznali finanční podporu od šesti významných farmaceutických firem a samotná studie byla sponzorována grantem od farmaceutické společnosti Merck. V textu jsme však nenalezli žádnou zmínku o tom, zda vzhledem k přítomnému konfliktu zájmů, byla studie pod dohledem nezávislého auditora.

Další rozsáhlou populační studií byla práce dánských autorů „Cancer risk among statin users: a population-based cohort study“. Autoři v ní vzájemně srovnávali standardizovanou incidenci zhoubných novotvarů mezi uživateli statinů (596/100 000 obyvatel) nebo jiných hypolipidemik (645/100 000 obyvatel), anebo v populaci bez podobné terapie (795/100 000 obyvatel). Výsledné relativní riziko výskytu zhoubných novotvarů mezi první a třetí skupinou bylo 0,86 (95% CI, 0,78–0,95) a mezi první a druhou skupinou bylo 0,73 (95% CI, 0,55–0,98), vše tedy ve prospěch uživatelů statinů. Na rozdíl od zprůměrovaných dat, nebylo relativní riziko u nádorů jednotlivých orgánových skupin signifikantně odlišné (18).

Zhoubným novotvarům prsu byla v dosud publikovaných pracích věnována snad největší pozornost. Je tomu zřejmě proto, že se jedná o nejčastější maligní onemocnění u žen, jehož rizikovým faktorem je i hyperlipidémie, potažmo hypercholesterolémie. Jednou z prací je i americká multicentrická prospektivní studie, která si kladla za cíl prověřit pracovní hypotézu, že užívání statinů snižuje u starších žen riziko vzniku nádoru prsu. Do studie bylo zařazeno celkem 7 528 žen, jejich průměrný věk byl 77 let, hypolipidemika užívalo 7,7% žen (576), z toho statiny 3,8% žen (284), a průměrná do-

ba sledování pacientek dosáhla 6,8 let. Relativní riziko vzniku nádoru prsu, standardizované k věku a k hmotnosti pacientek, činilo 0,28 (95% CI, 0,09–0,86) ve skupině uživatelů statinů a 0,37 (95% CI, 0,14–0,99) ve skupině pacientek užívajících jiná hypolipidemika, a to vždy ve srovnání se skupinou pacientek, která žádná hypolipidemika neužívala. Ve skupině pacientek s jakoukoliv hypolipidemickou terapií došlo během uvedeného období sledování ke snížení rizika výskytu nádoru prsu o 68% (95% CI, 0,32–0,85) (19). Dosažené výsledky jsou jistě velmi pozitivní, obzvláště pokud si uvědomíme, že se jedná o skupinu starších žen, kdy jakákoliv protinádorová terapie přináší vyšší riziko vzniku komplikací a nežádoucích účinků. I přesto je však zapotřebí zaujmout k nim kritický postoj, neboť relativně malý počet pacientek léčených statiny a nízká incidence vzniku nádorového onemocnění prsu (např. v poslední jmenované skupině byla 3,1/1 000 žen) mohly opět způsobit značné zkreslení statistických analýz.

Velmi podobné výsledky přinesly další dvě studie. První je již zmiňovaná studie „Heart Protection Study“ (2), ve které ženy tvořily skupinu 5 082 pacientek (16% z celkového počtu). U žen zrandomizovaných do ramene se simvastatinem byl výskyt nádoru prsu o 25% nižší, než ve skupině s placebem (38 vs 51). Tento výsledek však nebyl statisticky významný ($p=0,2$). Druhou prací je studie „The association between HMG-CoA inhibitor use and breast carcinoma risk among postmenopausal women“, ve které autoři došli k závěru, že při dlouhodobém užíváním statinů (více než 5 let) se u postmenopauzálních žen vyššího věku snížilo riziko vzniku nádoru prsu na 0,7 (CI 95%, 0,4–1,0) (20).

Na straně druhé stojí ale práce, které hovoří o opačném výsledku. Studie „Statin use and the risk of breast cancer“ srovnává skupinu 13 592 pacientek, která za období 8 let alespoň jednou užívala statiny (min. 1 balení), s kontrolní skupinou 53 880 žen. Průměrná doba sledování byla 4,2 roky. U žen mladších 55 let nebylo užívání statinů spojeno s vyšším rizikem vzniku maligního onemocnění prsu, ale ve skupině žen starších 55 let vzrostlo relativní riziko na 1,15 (0,97–1,37) proti kontrolní skupině (21). Ve druhé studii byla analyzována data od 66 843 pacientek starších 35 let, ve které 8 344 žen užívalo statiny. V této skupině žen došlo k výskytu zhoubného onemocnění prsu u 273 žen, přičemž 56 případů (2,6%) bylo u žen do 50 let věku, 116 případů u žen ve věku 50 až 60 let (3%) a 101 případů u žen ve věku nad 60 let (4,4%). V kontrolních skupinách, ve kterých ženy statiny neužívaly, bylo procento výskytu karcinomu prsu ve shodném pořadí následující: 1,4%, 3% a 4,8%. Autorům

vyšla spojitost mezi výskytem karcinomu prsu u žen ve věku do 50 let a užíváním statinů jako statisticky významná ($p < 0,001$) (22). Na tomto podkladě vyvodili závěr, že mladé ženy léčené statiny mohou mít zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu. Bohužel, tato studie postrádala standardizaci a v provedených analýzách nebyl brán ohled na komedikace nebo jiné rizikové faktory, a proto je nutné i tyto výsledky interpretovat s velkou opatrností.

I v případě dalších zhoubných novotvarů vzniklo několik klinických studií vhodných k prezentaci. V letech 1998–2004 probíhala studie MECC (Molecular Epidemiology of Colorectal Cancer Study), které se zúčastnilo 1953 pacientů s nově diagnostikovaným kolorektálním karcinomem a rovněž dalších 2015 zdravých dobrovolníků, kteří tvořili kontrolní skupinu. Studie prokázala snížení relativního rizika vzniku kolorektálního karcinomu o 47% u jediné užívajících statiny v porovnání s opačnou skupinou. Při statistickém zpracování dat byl brán ohled na výskyt rizikových i protektivních faktorů vzniku tohoto karcinomu. Dosažený efekt byl specifický pouze pro hypolipidemika z řady statinů (24). Dalších slibných výsledků s používáním statinů dosáhli autoři studie „Statin use may increase the pathologic complete response rate after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer.“ V nerandomizované studii bylo retrospektivně hodnoceno 349 pacientů, kteří absolvovali neoadjuvantní chemoradioterapii pro karcinom konečníku. V 88% případů bylo voleno cytostatikum 5-fluorouracil. Skupina pacientů užívající statiny představovala 9% pacientů. V této skupině bylo dosaženo 30% patologických kompletních remisí (pCR) nemoci v porovnání se 17% pCR ve skupině pacientů bez terapie statiny. Tento výsledek ale nebyl statisticky významný ($p=0,1$), a to ani po standardizaci údajů s přihlédnutím ke klinickému stádiu nemoci a typu chemoterapie ($p=0,07$) (25).

Benefit pro uživatele statinů se projevil i v případě randomizované klinické studie s pacienty po infarktu myokardu a dále studie holandských autorů „The risk of cancer in users of statins“, kteří analyzovali vliv užívání statinů u cca 3219 pacientů s nádorovým onemocněním ve srovnání s kontrolním souborem čítajícím 16976 pacientů. Autoři prokázali několik zajímavých skutečností. Riziko vzniku nádoru bylo o 20% menší ve skupině pacientů užívajících statiny déle než čtyři roky, a v případě, že léčba statiny byla u některých pacientů dlouhodobě přerušena nebo ukončena, tak v průběhu šesti měsíců došlo k vyrovnání uvedeného rizika na úroveň pacientů v kontrolní skupině. Pacienti v této studii užívali převážně simvastatin (79,6%), nebo jiný statin, případně jejich kombinaci. Stejně tak jako v předchozí

studii s kolorektálním karcinomem (24), byly tyto výsledky získány na podkladě srovnávání se standardizovaným kontrolním souborem pacientů, který respektoval výskyt protektivních i rizikových faktorů v analyzovaném souboru (např. pozitivní rodinná anamnéza, diabetes mellitus, medikace užívané pacienty: NSAID, ACE-I, CAA, hormonální léčba, výživové zvyklosti) (26). S daleko menším počtem pacientů a bez kontrolního souboru, který by zohledňoval výskyt jiných rizikových faktorů, proběhla studie hodnotící riziko vzniku nádoru prostaty. Analyzovala data od 47 pacientů a od 142 kontrolních účastníků studie a dospěla k závěru, že užívání statinů je spojeno se snížením rizika vzniku karcinomu prostaty až o 56%, přičemž dosažený efekt byl závislý na době užívání a dávce statinů. S delší dobou užívání (alespoň tři roky) a s vyšší dávkou statinů (min. 40 mg/den), klesalo i riziko (27).

Rozsáhlá retrospektivní studie zkoumající vliv užívání statinů na vznik plicních nádorů byla provedena na souboru populace amerických válečných veteránů. Do studie bylo zahrnuto celkem 484 226 pacientů, z toho 164 645 pacientů statiny užívalo a 319 581 pacientů statiny nikdy neužívalo. V první podskupině došlo ke vzniku zhoubného plicního novotvaru u 1994 pacientů (1,2%), zatímco ve druhé podskupině u 5286 pacientů (1,7%). Statistické analýzy prokázaly, že užívání statinů bylo spojeno s redukcí rizika rozvoje zhoubného novotvaru plic o 48%, přičemž byly zohledněny faktory jako např. věk, pohlaví, kouření tabáku a užívání alkoholu. Sami autoři vybízejí k opatrnosti při interpretaci uvedených výsledků, neboť se jednalo o retrospektivní analýzu, do které nebylo možné zahrnout údaje o délce užívání statinů, ani o jejich dávce nebo typu. Nebyly rovněž k dispozici údaje o jiných důležitých rizikových faktorech z pracovní nebo rodinné anamnézy (28). Stejní autoři provedli na souboru 443 805 veteránů druhou studii, ve které analyzovali vztah mezi užíváním statinů

a rizikem karcinomu prostaty a došli k závěru, že statiny mají protektivní účinek a snižují riziko vzniku karcinomu prostaty. I v tomto případě autoři ve svých statistických analýzách zohlednili jiné rizikové parametry jako např. věk, body mass index, kouření, diabetes a rasovou příslušnost, ale bohužel opět neměli k dispozici další potřebné informace, zejména ty, které by přiblížily typ, dávku a dobu užívání statinů (29).

Závěr

V současné době používané statiny představují klinickou praxí ověřená a relativně bezpečná léčiva, která pro svou pleiotropní účinnost vyzývají k využití v onkologii. Abychom však byli schopni zodpovědně posoudit jejich skutečný přínos pro chemoprevenci nebo pro terapii nádorových onemocnění, bude nezbytné přímo za tímto účelem uskutečnit více prospektivních studií. Do té doby bychom rozhodně neměli opomíjet indikace užití statinů v prevenci kardiovaskulárních chorob, neboť tato onemocnění jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtí i u onkologických pacientů.

Seznam použitých zkratk: RAS – rat sarcoma viral oncogene (HRAS, KRAS, NRAS); ERK – extracellular signal-regulated kinase 1; GTP – guanosine triphosphate; AKT – murine thymoma viral oncogene homolog 1; RAF1 – murine leukemia viral oncogene homolog 1; CDK2 – cyclin-dependent kinase 2; PCNA – proliferating cell nuclear antigen; P21 – cyclin-dependent kinase inhibitor 1A; P27 – cyclin-dependent kinase inhibitor 1B; Her-2 – ERBB2 – erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2; BCL2 – B-cell CLL/lymphoma 2; FADD – FAS-associated via death domain; FAS – apoptosis antigen 1; VLA4 – very late activation protein 4 receptor, Integrin alpha 4; NSAID – nesteroidní antiflogistika, CAA – blokátory kalciových kanálů, ACE-I – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu.

Literatura

1. Bonetti PO, Lerman LO, et al. Statin effects beyond lipid lowering--are they clinically relevant? *Eur Heart J*. 2003; 24 (3): 225–248.
2. Collins R, Armitage J, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360 (9326): 70–22.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383–1389.
4. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic 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 Eng J Med*. 1998; 339: 1349–1357.
5. Bjerre LM, LeLorier J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. *Am J Med*. 2001; 110 (9): 716–723.
6. Brower V. Of Cancer and Cholesterol: Studies Elucidate Anticancer Mechanism of Statins. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95 (12): 844–846.
7. Shellman YG, Ribble D, et al. Lovastatin-induced apoptosis in human melanoma cell lines. *Melanoma Res*. 2005; 15 (2): 83–89.
8. Kang WK, Lee I, et al. Differential effects of RhoA signaling on anticancer agent-induced cell death. *Oncol Rep*. 2005; 13 (2): 299–304.
9. Muck AO, Seeger H, Wallwiener D. Inhibitory effect of statins on the proliferation of human breast cancer cells. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004; 42 (12): 695–700.

10. Esserman L, et al. Breast Cancer Inhibition by Statins. *J Clin Oncol*. 2004, Supplement ASCO Annual Meeting Proceedings; Abstract No: 1003.
11. Gniadecki R. Depletion of membrane cholesterol causes ligand-independent activation of Fas and apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 320 (1): 165–169.
12. Rao S, Porter DC, et al. Lovastatin-mediated G1 arrest is through inhibition of the proteasome, independent of hydroxymethyl glutaryl-CoA reductase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96 (14): 7797–7802.
13. Thunyakitpisal PD, Chaisuparat R. Simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduced the expression of matrix metalloproteinase-9 (Gelatinase B) in osteoblastic cells and HT1080 fibrosarcoma cells. *J Pharmacol Sci*. 2004; 94 (4): 403–409.
14. Katano H, Pesnicak L, Cohen JI. Simvastatin induces apoptosis of Epstein-Barr virus (EBV)-transformed lymphoblastoid cell lines and delays development of EBV lymphomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101 (14): 4960–4965.
15. Williams JP, Hernady E, et al. Effect of administration of lovastatin on the development of late pulmonary effects after whole-lung irradiation in a murine model. *Radiation Res* 2004; 161: 560–567.
16. Newman TB, Wilhelmsen L, et al. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA* 1996; 275: 55–60.
17. Strandberg TE, Pyörälä K, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004; 364: 771–777.
18. Friis S, Poulsen AH, Johnsen SP, et al. Cancer risk among statin users: a population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2005; 114 (4): 643–647.
19. Cauley JA, Zmuda JM, et al. Lipid-lowering drug use and breast cancer in older women: a prospective study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003; 12 (8): 749–756.
20. Boudreau DM, Gardner JS, 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 (11): 2308–2316.
21. Beck P, Wysowski DK, et al. Statin use and the risk of breast cancer. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56 (3): 280–285.
22. Mortimer JE, Axelrod R, et al. Effect of statins on breast cancer incidence: Findings from Sentara Health Plan. *J Clin Oncol*. 2005, Supplement ASCO Annual Meeting Proceedings; Abstract No: 373.
23. Farina HG, Bublik DR, et al. Lovastatin alters cytoskeleton organization and inhibits experimental metastasis of mammary carcinoma cells. *Clin Exp Metastasis*. 2002; 19 (6): 551–559.
24. Poynter JN, Gruber SB, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352 (21): 2184–92.
25. Katz MS, Minsky BD, et al. Statin use may increase the pathologic complete response rate after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, Supplement ASCO Annual Meeting Proceedings, Abstract No: 3568.
26. Graaf MR, Beiderbeck AB, et al. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (12): 2388–2394.
27. J. Shannon, M. Garzotto, et al. Statin use and prostate cancer risk. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, Supplement ASCO Annual Meeting Proceedings. Abstract No: 4596.
28. Khurana V, Kochhar R, et al. Statin reduce the incidence of lung cancer: a study of half a million US veterans. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, Supplement ASCO Annual Meeting Proceedings. Abstract No: 1006.
29. Singal R, Khurana V, et al. Statins and prostate cancer risk: a large case control study in veterans. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, Supplement ASCO Annual Meeting Proceedings. Abstract No: 1004.
30. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
31. Wu J, Wong W, Khosravi F, et al. Blocking the Raf/MEK/ERK pathway sensitizes acute myelogenous leukemia cells to lovastatin-induced apoptosis. *Cancer Res.*, 2004; 64 (18): 6461–6468.