

Rola statyn w chemoprewencji raka jelita grubego

The role of statins in chemoprevention of colorectal carcinoma

¹Department of Internal Diseases and Gastroenterology, Independent Public Health Care Facility of the Ministry of the Interior, Warmian-Mazurian Oncology Centre, Olsztyn

²Department of General Surgery, Faculty of Medical Sciences of the University of Warmia and Mazury, Olsztyn

³Independent Public Health Care Facility of the Ministry of the Interior, Warmian-Mazurian Oncology Centre, Olsztyn

Streszczenie

Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów na świecie zarówno pod względem zachorowalności, jak i śmiertelności. W prospektywnych badaniach epidemiologicznych jednoznacznie udowodniono, że dieta bogata w tłuszcze nasycone i wynikające z tego zaburzenia gospodarki lipidowej powodują zwiększone ryzyko wystąpienia tego nowotworu. Chemoprewencja to zastosowanie leków i naturalnych związków w celu zapobiegania rozwojowi nowotworów łagodnych i złośliwych. Działanie chemoprewencyjne w zakresie kancerogenezy opierać się może na hamowaniu procesów zapalnych, obniżaniu stężenia wolnych rodników w surowicy krwi, wstrzymywaniu podziałów komórkowych oraz promowaniu różnicowania komórek. Ze względu na wzrastającą częstość występowania nowotworów jelita grubego szansa chemoprewencji tego nowotworu wzbudza duże zainteresowanie onkologów i jest przedmiotem licznych badań epidemiologicznych i klinicznych. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący możliwości chemoprewencji tego nowotworu z wykorzystaniem powszechnie stosowanej we współczesnej farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego terapii z wykorzystaniem statyn, których liczne plejotropowe właściwości mogą w konsekwencji wpłynąć pozytywnie na obserwowane niekorzystne wskaźniki epidemiologiczne dotyczące raka jelita grubego.

Summary

Colorectal carcinoma is one of the most common cancers in the world both in terms of prevalence and mortality. Prospective epidemiological studies have clearly demonstrated that a diet rich in saturated fats and its related lipid metabolism disorders increase the risk of this disease. Chemoprevention is the use of drugs and natural compounds to prevent benign and malignant cancers. Chemopreventive effects with respect to carcinogenesis may be based on: inhibiting inflammatory processes, lowering serum levels of free radicals, suppressing cell divisions, and promoting cell differentiation. Because the prevalence of colorectal carcinoma is growing, a chance for potential chemoprevention raises oncologists' interest and is a subject

Słowa kluczowe

rak jelita grubego, statyny, chemoprewencja

Keywords

colorectal carcinoma, statins, chemoprevention

of various epidemiological and clinical studies. This paper presents the current state of knowledge regarding potential chemoprevention of this cancer using statin therapy, which is broadly implemented in the present-day pharmacotherapy for cardiovascular diseases. Various pleiotropic effects of statins may in consequence have a positive influence on currently observed negative epidemiological indices of colorectal carcinoma.

RAK JELITA GRUBEGO – EPIDEMIOLOGIA I ETIOLOGIA

Wzrastająca częstość występowania chorób nowotworowych to ciągle jeden z głównych problemów zdrowotnych współczesnego świata. Analiza wskaźników statystycznych dotyczących tego problemu zdrowotnego potwierdza, że na chwilę obecną trzecie miejsce pod względem zapadalności oraz drugie miejsce pod względem śmiertelności wśród wszystkich chorób nowotworowych zajmuje rak jelita grubego (RJG). Szacuje się, że na świecie w 2018 roku pojawiło się 1,8 miliona nowych przypadków RJG oraz że był on przyczyną 881 000 zgonów w tym samym okresie (1).

W etiologii RJG brane aktualnie są pod uwagę takie mechanizmy komórkowe, jak: niestabilność mikrosatelitarna (ang. *microsatellite instability* – MSI), o fenotypie metylatora wysp CpG (ang. *island methylator phenotype* – CIMP) oraz niestabilność chromosomalna (ang. *chromosomal instability* – CIN). Mechanizmy te związane są ze zmianami komórkowymi na poziomie epigenetycznym lub genetycznym, prowadzącymi do zaburzeń szlaków komórkowych, takich jak naprawa komórkowa i transformacja komórkowa, które w efekcie mogą prowadzić do rozwoju raka jelita grubego (2). Powyższe mechanizmy nie zostaną szeroko omówione, ponieważ nie stanowią głównego tematu pracy. Należy zaznaczyć, że niezależnie od wymienionych mechanizmów komórkowych na wzrost ryzyka RJG wpływa styl życia współczesnych społeczeństw, w tym przede wszystkim nawyki żywieniowe. W prospektywnych badaniach epidemiologicznych jednoznacznie udowodniono, że dieta bogata w tłuszcze nasycone i wynikające z tego zaburzenia gospodarki lipidowej powodują zwiększone ryzyko wystąpienia RJG (3). Prospektywne badania epidemiologiczne udowodniły, że podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego oraz innych lipoprotein wiąże się ze zwiększonym zagrożeniem rozwoju RJG (4).

W niniejszej pracy podjęto próbę krótkiego omówienia wyników najnowszych badań wskazujących na możliwość zmniejszenia ryzyka wystąpienia RJG wynikającego z powszechnego stosowania w terapii hipolipemizującej inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (nazywanych w dalszej części artykułu statynami).

CHEMOPREWENCJA RAKA JELITA GRUBEGO

Chemoprewencja to zastosowanie leków i naturalnych związków w celu zapobiegania rozwojowi nowotworów łagodnych i złośliwych. Działanie chemoprewencyjne w zakresie kancerogenezy opierać się może na hamowaniu procesów zapalnych, obniżaniu stężenia wolnych rodników w surowicy krwi, wstrzymywaniu podziałów komórkowych

EPIDEMIOLOGY AND AETIOLOGY OF COLORECTAL CARCINOMA

Growing prevalence of cancer in general remains one of the principal health-related problems of the contemporary world. The analysis of statistical indices regarding this issue supports the fact that, of all neoplastic diseases, colorectal carcinoma (CRC) is currently the third cancer in terms of prevalence and the second cancer in terms of mortality. It is estimated that in 2018 there were 1.8 million new CRC cases and 881,000 deaths from this disease (1).

The aetiology of CRC currently involves cellular mechanisms, such as microsatellite instability (MSI) with island methylator phenotype (CIMP) and chromosomal instability (CIN). These mechanisms are linked with cellular changes on the epigenetic and genetic level. They lead to the impairment of cellular pathways, such as cellular repair and transformation, which in consequence may result in the development of colorectal carcinoma (2). The above-mentioned mechanisms will not be discussed in detail as they are not the main subject of this article. It must be noted that irrespective of these cell mechanisms, the development of CRC is associated with lifestyle, mainly eating habits. Prospective epidemiological studies have clearly demonstrated that a diet rich in saturated fats and its related lipid metabolism disorders increase the risk of this disease (3). These studies have also revealed that elevated levels of total cholesterol and other lipoproteins are associated with an increased risk of CRC (4).

In this paper, we briefly discuss the results of the latest studies, which indicate that the risk of CRC may be reduced by common use of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (further referred to as statins) in hypolipidemic therapy.

CHEMOPREVENTION OF COLORECTAL CARCINOMA

Chemoprevention is the use of drugs and natural compounds in order to prevent benign and malignant cancers. Chemopreventive effects with respect to carcinogenesis may be based on: inhibiting inflammatory processes, lowering serum levels of free radicals, suppressing cell divisions, and promoting cell differentiation. Chemoprevention may slow carcinogenesis by altering gene expression and modifying intracellular signal transduction pathways (5).

oraz promowaniu różnicowania komórek. Chemoprewencja może spowolnić kancerogenezę, zmieniając ekspresję genów i modyfikując szlaki przekazywania informacji w komórce (5).

Ze względu na wzrastającą częstość występowania nowotworów jelita grubego w nowoczesnych społeczeństwach temat możliwej chemoprewencji tego nowotworu wzbudza duże zainteresowanie onkologów i jest przedmiotem licznych badań klinicznych. Badania te przyniosły wiele interesujących z praktycznego punktu widzenia informacji, jednak do chwili obecnej nie pozwalają one na określenie konkretnych zaleceń co do preparatów statyn, które mogłyby być wykorzystane w tym celu. Jedną z pierwszych obserwacji, która potwierdza możliwość prewencji RJG z wykorzystaniem szeroko dostępnych leków, dotyczy korzystnego wpływu powszechnie stosowanego w medycynie kwasu acetylosalicylowego (ang. *acetylsalicylic acid* – ASA). Pochodzi ona z analizy wyników badania UK-TIA Aspirin Trial, w której potwierdzono, że 5-letnie przyjmowanie ASA zmniejsza istotnie ryzyko zachorowania na RJG w badanej populacji (6). Jednak z powodu niekorzystnego profilu bezpieczeństwa lek ten nie został uwzględniony w aktualnych wytycznych towarzystw naukowych (7).

W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na rolę metabolizmu wapnia i witaminy D₃ w podziałach komórkowych, a tym samym w mechanizmach prowadzących do nowotworzenia. Peters i wsp. (8) w populacji chorych z rozpoznaniem gruczolakiem jelita grubego zaobserwowali odwrotną korelację pomiędzy stężeniem w surowicy krwi 25-OH witaminy D₃ a ryzykiem występowania tej patologii. Podsumowując wyniki swojej pracy, stwierdzają oni, że wzrost stężenia 25-OH witaminy D₃ o każde 10 ng/ml związany jest z 26% redukcją częstości występowania gruczolaka jelita grubego. Jednocześnie badacze ci podkreślają, że dokładniejsze informacje na temat dawkowania i wskazań stosowania wymagają jednak przeprowadzenia wielu dodatkowych badań.

Pierwiastkiem, który może przynieść korzyści w chemoprewencji RJG, jest antyoksydacyjnie działający selen. W badaniu Clarka i wsp. (9), do którego włączono 1312 pacjentów z rozpoznaniem raka podstawnocomórkowego skóry, zaobserwowano, że wśród chorych przyjmujących ten mikroelement w dawce 200 µg/dobę RJG występował znacznie rzadziej. Dobrze poznanymi substancjami stosowanymi powszechnie w leczeniu schorzeń zapalnych przewodu pokarmowego są leki z grupy 5-ASA, czyli aminowe pochodne kwasu salicylowego, które hamują proces zapalny poprzez nieselektywną blokadę cyklooksygenazy. Związki te promują również apoptozę komórek i hamują produkcję wolnych rodników za pośrednictwem TNF-α (ang. *tumour necrosis factor α*) i czynnika transkrypcyjnego NF-κB (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), w efekcie modyfikując procesy zapalne i proliferacyjne (10). Metaanaliza badań dotyczących terapii z wykorzystaniem tych substancji przeprowadzona w 2005 roku pozwoliła na wysunięcie wniosków o zmniejszonym ryzyku raka i dysplazji u pacjentów stosujących 5-ASA (11). Według Munkholma i wsp. (12) dawka mesalazyny, która działa chemoprewencyjnie w profilaktyce RJG, to 1,2-2,4 g/dobę.

Because the prevalence of colorectal carcinoma in modern-day societies is growing, potential chemoprevention raises oncologists' interest and is a subject of various clinical trials. These trials have brought a lot of information that is interesting from the practical point of view, but it is still insufficient to formulate specific guidelines regarding statins that could be used for this purpose.

One of the first observations to have confirmed potential CRC prevention using broadly available drugs concerned positive effects of acetylsalicylic acid (ASA), which is commonly used in medicine. This has been shown in the UK-TIA Aspirin Trial which confirmed that 5-year use of ASA significantly lowers the risk of CRC in the studied population (6). Nevertheless, because of the adverse safety profile, this drug has not been included in the current guidelines of academic societies (7).

In the past years, more and more attention has been drawn to the role of the metabolism of calcium and vitamin D₃ in cell division and thus in the mechanisms leading to carcinogenesis. Peters et al. (8) observed an inverse correlation between the serum level of vitamin D₃ 25-OH and the risk of colorectal adenoma in the population of patients with this disease. The authors conclude that the increase in vitamin D₃ 25-OH concentration by every 10 ng/mL entails a 26% reduction in the risk of colorectal adenoma. They also underline that numerous additional studies are required to formulate more precise conclusions regarding dosage and indications for use.

Selenium, with its antioxidant effects, is the element that may bring some benefits in CRC chemoprevention. Clark et al. (9) examined 1,312 patients with basal cell carcinoma of the skin and observed that CRC was much rarer in patients who used dietary supplements with this microelement at a dose of 200 µg daily. Drugs of the 5-ASA group, i.e. amine salicylic acid derivatives, which inhibit inflammation via a non-selective cyclooxygenase blockage, are well-explored substances currently used for the treatment of inflammatory processes within the gastrointestinal tract. Moreover, these compounds promote cell apoptosis and inhibit free radical production via TNF-α (tumour necrosis factor α) and NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), thereby modifying inflammatory and proliferative processes (10). In a meta-analysis of studies on therapy involving the use of these substances, which was conducted in 2005, a conclusion was drawn that the risk of cancer and dysplasia is lower in patients using 5-ASA (11). Munkholm et al. (12) believe that a daily dose of mesalazine, which has chemopreventive effects in CRC prevention, should range from 1.2 to 2.4 g.

THE MECHANISMS OF ONCOPROTECTIVE ACTION OF STATINS

Statins are substances that lower serum concentrations of LDL cholesterol, total cholesterol and triglycerides by

MECHANIZMY „ONKOPROTEKCYJNEGO” DZIAŁANIA STATYN

Statyny to substancje obniżające stężenie cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów w surowicy krwi poprzez hamowanie aktywności reduktazy hydroksyetylo-koenzymu A (ang. β -hydroxy β -methylglutaryl-coenzyme A – HMG-CoA), prowadząc w tym mechanizmie do zwiększenia ekspresji receptorów dla lipoprotein niskiej gęstości na hepatocytach (13). Związki te wykazują również szereg dodatkowych właściwości pozalipidowych określanych mianem plejotropowych. Zaliczamy do nich efekty: antyproliferacyjny, przeciwzakrzepowy, przeciwzapalny, antyoksydacyjny oraz stabilizujące działanie na blaszkę miażdżycową i śródbłonek naczyń (14). Leki te stanowią aktualnie jeden z filarów nowoczesnej farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego, będąc jednocześnie jednymi z najczęściej przepisywanych preparatów przez lekarzy na całym świecie. Badaniem, którego wyniki rozpoczęły triumfalną karierę statyn we współczesnej medycynie, było opublikowane w 1994 roku i znane powszechnie pod akronimem 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), gdzie wykazano zmniejszenie śmiertelności całkowitej w wyniku leczenia simwastatiną chorych z hipercholesterolemią i chorobą wieńcową (15). W dalszej, 8-letniej obserwacji populacji włączonej do tej próby klinicznej stwierdzono, że grupa przyjmująca przez cały ten okres simwastatinę charakteryzowała się tendencją do mniejszej zapadalności na choroby nowotworowe (16).

Mechanizm stojący za „onkoprotekcyjnym” działaniem statyn nie jest do końca jasny. Oprócz wymienionych wyżej pozalipidowych, przede wszystkim antyproliferacyjnych właściwości, statyny zawierające łańcuchy kwasu karboksylowego wykazują również działanie hamujące w stosunku do deacetylazy histonowej (ang. *histone deacetylases* – HDAC) i w tym ostatnim mechanizmie wpływają na komórkowe szlaki sygnałowe, hamując cykl komórkowy, angiogenezę czy indukując apoptozę komórek nowotworowych (17).

W eksperymentalnym badaniu Cao i wsp. (18) wykazano, że atorwastatyna hamuje inicjację i wzrost komórek guza w transgenicznym modelu raka wątrobowokomórkowego indukowanego MYC, a także w liniach komórkowych pochodzących z ludzkiego HCC (ang. *hepatocellular carcinoma*). Te efekty zostały ograniczone przez dodanie do hodowli komórkowej mewalonianu, co wskazuje na korelację między hamowaniem HMG-CoA a działaniem przeciwnowotworowym statyn.

Ważnymi z klinicznego punktu widzenia są obserwacje potwierdzające addytywne w stosunku do klasycznej chemioterapii działanie statyn. W badaniu Folleta i wsp. (19) przeprowadzonym z wykorzystaniem komórek raka żołądka HGT-1 (ang. *human gastric cancer cells*) wykazano, że lowastatyna wpływa na supresję genów uczestniczących w podziale komórek, podczas gdy sam docetaksel posiada jedynie niewielkie działanie transkrypcyjne. Zastosowana przez badaczy statyna wpływała na podział komórki i progresję cyklu komórkowego, zwiększając aktywność genu *p21* kodującego białko supresorowe cyklu komórkowego. Efektem łącznego stosowania lowastatyny i docetakselu był addytywny efekt

inhibiting β -hydroxy β -methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, thereby leading to increased expression of low-density lipoprotein receptors on hepatocytes (13). These compounds exert a number of additional extra-lipid properties, described as pleiotropic, including: antiproliferative, antithrombotic, anti-inflammatory, antioxidant and stabilizing effects on the atherosclerotic plaque and vascular endothelium (14). These drugs are currently one of the pillars of the modern-day pharmacotherapy in cardiovascular diseases and are among the most frequently prescribed products worldwide. The study whose results started the triumphant career of statins in the contemporary medicine was published in 1994 and is commonly known under the acronym “4S” (Scandinavian Simvastatin Survival Study). It revealed a decrease in overall mortality after simvastatin treatment in patients with hypercholesterolemia and coronary artery disease (15). In the further 8-year follow-up of the population included in this clinical trial, it was observed that the patients who used simvastatin for the whole study period were characterized by a tendency to a lower incidence of cancer (16).

The mechanism underlying the “ocoprotective” effects of statins is not entirely clear. Apart from the extra-lipid, mainly proliferative properties listed above, statins that contain carboxylic acid chains also exert an inhibiting effect towards histone deacetylases (HDAC), thereby affecting cell signalling pathways, inhibiting the cell cycle and angiogenesis, and inducing apoptosis of neoplastic cells (17).

In their experimental study, Cao et al. (18), demonstrated that atorvastatin inhibits the initiation and growth of cancer cells in transgenic MYC-induced hepatocellular carcinoma model and in cell lines derived from human hepatocellular carcinoma (HCC). These effects were suppressed by mevalonate added to the cell culture, which indicates a correlation between HMG-CoA inhibition and anticancer action of statins.

Observations that are important from the clinical point of view are those that have confirmed an additive effect of statins compared to the conventional chemotherapy. Follet et al. (19) conducted a study using human gastric cancer cells (HGT-1) and showed that lovastatin suppresses genes involved in cell division, while docetaxel alone exerts little transcriptional effects. Statins implemented by the authors affected cell division and cell cycle progression, increasing *p21* gene that codes cell cycle-suppressing protein. The effect of a combination of lovastatin and docetaxel was an additive effect promoting cancer cell apoptosis. It must be noted that docetaxel-resistant HGT-1 cell derivatives with overexpressed *MDR-1* were much more sensitive to lovastatin than docetaxel-sensitive cells. Moreover, the authors underline that this drug combination (lovastatin + docetaxel) also stimulates apoptosis in other cell lines,

promujący apoptozę komórek nowotworowych. Należy zauważyć, że odporne na docetaksel pochodne komórek HGT-1 z nadekspresją genu *MDR-1* były znacznie bardziej wrażliwe na lowastatynę niż komórki wrażliwe na docetaksel. Badacze zwracają również uwagę, że taka kombinacja leków (lowastatyna + docetaksel) stymuluje apoptozę w innych liniach komórkowych, w tym ludzkiego wątrobiaka zarodkowego HepG2, raka szyjki macicy HeLa i komórkach raka płuca H322.

MIEJSCE STATYN W CHEMOPREWENCJI RAKA JELITA GRUBEGO

Rola statyn w chemoprewencji RJG nie jest jednoznacznie określona. Aktualnie dysponujemy zarówno wynikami badań potwierdzających korzystne działanie tej grupy leków w redukcji zagrożenia RJG, jak również obserwacjami dającymi rozbieżne wyniki (20, 21).

Interesującym badaniem populacyjnym była ocena interakcji między ekspresją białka p53 a aktywnością reduktazy 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-koenzymu-A (HMG-CoA) wśród 740 badanych z rakiem jelita grubego RJG w stadium II i III. Wnioski uzyskane z badania przeczą korelacji pomiędzy aktywnością HMG-CoA, stosowaniem statyn a lepszym i dłuższym przeżyciem chorych. Autorzy badania podkreślają jednak, że w celu uzyskania bardziej wiarygodnych wyników należy przeprowadzić dokładniejsze badania (22).

Rozważając konieczne dla osiągnięcia redukcji ryzyka wystąpienia RJG dawkowanie oraz czas leczenia statynami, warto odnotować retrospektywne badanie Broughtona i wsp. (23), w którym potwierdzono, że ryzyko RJG spada wraz ze wzrostem dawki i długością czasu stosowania statyn.

Ze względu na udowodniony negatywny wpływ palenia papierosów na rozwój przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) oraz wzrost zachorowań na RJG przeprowadzono badania oceniające korelację pomiędzy stosowaniem statyn a występowaniem tego ostatniego w populacji chorych na POChP (24, 25). Należy tu wspomnieć przede wszystkim o populacyjnym badaniu Liu i wsp. (26) obejmującym ponad 43 tys. chorych z rozpoznaniem POChP, wśród których 23% z nich stosowało przewlekłe statyny. Dane uzyskane z badania potwierdziły, że tego typu terapia hipolipemiczna zmniejszała ryzyko raka okrężnicy w sposób zależny od dawki, jednak statyny hydrofilowe (prawastatyna i rosuvastatyna) redukowały to ryzyko w sposób bardziej istotny. Badanie to potwierdziło działanie chemoprewencyjne statyn odnośnie nowotworów jelita grubego, a skuteczność tych leków zależy od ich dawki oraz struktury chemicznej (26).

W przeprowadzonym w populacji szwedzkiej retrospektywnym badaniu wysunięto weryfikację podanej hipotezy, mówiącej o „proonkogenicznej” aktywności statyn odnośnie RJG. Analiza danych klinicznych dotycząca chorych leczonych w Szpitalu Uniwersyteckim w Norrland nie potwierdziła istotnej statystycznie korelacji między stosowaniem statyn a częstością występowania tego typu nowotworu. Dotyczyło to również długości przeżycia u chorych z już rozpoznanym RJG, którzy leczeni byli tymi lekami (27).

Interesujące z klinicznego punktu widzenia są badania mówiące o roli statyn w prewencji RJG wśród chorych z rozpoznaniem zespołem jelita drażliwego (ang. *irritable bowel*

including hepatoblastoma HepG2, cervical cancer HeLa and lung cancer H322.

THE ROLE OF STATINS IN CHEMOPREVENTION OF COLORECTAL CARCINOMA

The role of statins in the chemoprevention of colorectal carcinoma is unclear. The currently available studies either confirm the positive effect of these drugs on CRC risk reduction or yield conflicting outcomes (20, 21).

One of the interesting population-based studies was the evaluation of interaction between p53 expression and activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase among 740 patients with stage II and III CRC. The conclusions of the study question the correlation between HMG-CoA activity, statin use and better patient survival. The authors emphasise, however, that more precise investigations are needed to obtain more reliable results (22).

When considering the dosage and duration of treatment with statins needed to achieve CRC risk reduction, the results of the retrospective study of Broughton et al. must be mentioned (23). The authors confirmed that CRC risk decreases with an increase in the dose and duration of treatment with statins.

Because of the proven negative effect of smoking on the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and an increase in the incidence of CRC, the correlation between statins and the occurrence of the latter was investigated in the COPD population (24, 25). The study of Liu et al. should be particularly highlighted here (26). It included over 43 thousand patients diagnosed with COPD, 23% of whom used statins as a long-term therapy. The data obtained in the study confirmed that this type of hypolipidemic therapy caused a dose-dependent decline in the risk of colorectal carcinoma, with hydrophilic statins (pravastatin and rosuvastatin) causing a more significant risk reduction. This study supported the chemopreventive action of statins towards colorectal cancers, with the efficacy of these drugs being dependent on their dose and chemical structure (26).

In the retrospective, population-based study conducted in Sweden, this hypothesis was verified and the authors mentioned the “pro-oncogenic” activity of statins towards CRC. The analysis of the clinical records of patients treated in the University Hospital in Norrland did not support the presence of statistically significant correlations between statins and the prevalence of this type of cancer. This also concerned survival in patients with previously diagnosed CRC who were treated with statins (27).

Studies on the role of statins in the prevention of CRC among patients with irritable bowel syndrome (IBS) are also interesting from the clinical point of view. The latest 5-year

syndrome – IBS). W ostatnio opublikowanym, 5-letnim prospektywnym badaniu, do którego włączono ponad 600 osób z rozpoznaniem IBS przyjmujących statyny, nie wykazano jednak redukcji ryzyka zachorowania na RJG w porównaniu z grupą kontrolną (28).

Kolejnym dużym badaniem potwierdzającym „bezpieczeństwo onkologiczne” statyn, o którym warto wspomnieć, jest duże badanie kohortowe przeprowadzone wśród chorych z rozpoznaniem rakiem okrężnicy. Do badania włączono 2039 osób z wywiadem raka jelita grubego w przeszłości, z których 46% przyjmowało statyny w trakcie trwania badania. Procentowy rozkład stosowanych statyn w badanej grupie przedstawiał się następująco: simwastatyna (73%), lowastatyna (45%) i atorwastatyna (24%). Dokładna analiza wyników pozwoliła stwierdzić, że stosowanie statyn nie było obciążone zwiększonym ryzykiem nawrotu RJG ani rozwoju innego nowotworu (29).

Opublikowane natomiast w 2019 roku wyniki olbrzymiej metaanalizy Li i wsp. (30), która objęła ponad 130 000 chorych z rozpoznaniem RJG, potwierdziły, że włączenie statyny zarówno przed, jak i po ustaleniu rozpoznania RJG wiąże się z istotnie zmniejszonym ryzykiem śmiertelności całkowitej oraz śmiertelności związanej z procesem nowotworowym. W omawianym artykule uwzględniono 6 badań z łączną liczbą 86 622 pacjentów, którzy przyjmowali statyny przed postawieniem rozpoznania RJG oraz 11 badań z liczbą 44 322 pacjentów, którzy zaczęli przyjmować te leki dopiero po ustaleniu ostatecznego rozpoznania RJG. Osiem badań zostało przeprowadzonych w Europie (Wielka Brytania, Dania, Holandia, Niemcy), cztery w Ameryce Północnej oraz dwa w Azji (Chiny, Korea). W porównaniu do czterech poprzednich metaanaliz powyższe statystyki uwzględniły dodatkowo trzy nowe badania, do których włączono ponad 20 000 chorych (21, 31, 32). Niestety autorzy doniesienia zwracają uwagę na pewne metodologiczne ograniczenia swojego badania, m.in. na brak analizy uzależnionej od dawki statyn, niewielką heterogeniczność badanych podgrup oraz fakt, że niektóre podgrupy uwzględniły małą liczbę badań w niektórych analizowanych podgrupach.

WNIOSKI

Informacje zebrane na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań naukowych świadczą o potencjalnie korzystnym działaniu inhibitorów reduktazy HMG-CoA w prewencji raka jelita grubego. Nie wykazano, aby stosowanie statyn było obciążone zwiększonym ryzykiem nowotworów przewodu pokarmowego. Ostatnio opublikowana metaanaliza Li i wsp. (30) dowodzi, że statyny stosowane u chorych zarówno przed rozpoznaniem raka jelita grubego, a także po postawieniu tej diagnozy mają wpływ na zmniejszenie śmiertelności związanej z samą chorobą nowotworową. W celu optymalizacji leczenia RJG można rozważyć terapię z wykorzystaniem statyn, szczególnie u chorych, u których łącznie z chorobą nowotworową występują schorzenia układu sercowo-naczyniowego będące klasycznym wskazaniem do terapii tymi lekami. Do chwili obecnej brakuje jednak istotnych danych określających związek pomiędzy konkretną strukturą chemiczną statyny, jej dawką, długością jej stosowania a wpływem na zmniejszenie śmiertelności

prospektywnym badaniu, do którego włączono ponad 600 osób z rozpoznaniem IBS przyjmujących statyny, nie wykazano jednak redukcji ryzyka zachorowania na RJG w porównaniu z grupą kontrolną (28).

prospektywnym badaniu, do którego włączono ponad 600 pacjentów z IBS na terapię statynami, nie wykazano żadnych redukcji ryzyka zachorowania na RJG w porównaniu z grupą kontrolną (28).
Another study that is worth mentioning here is a large cohort study conducted among patients with colon cancer, where the “oncological safety” of statins was confirmed. The authors recruited 2,039 patients with a history of colorectal carcinoma, 46% of whom used statins during the study. The percentage distribution of statins in the study group was as follows: simvastatin (73%), lovastatin (45%) and atorvastatin (24%). A thorough analysis of the results led to the conclusion that statin use was not associated with an increased risk of CRC relapse or a development of any other cancer (29).

Moreover, a large meta-analysis carried out by Li et al. (30), which was published in 2019 and included over 130,000 patients with CRC, confirmed that the implementation of statins both before and after CRC diagnosis was associated with a significant reduction of the risk of overall and cancer-related mortality. This study involved 6 trials with a total of 86,622 patients who used statins before CRC diagnosis and 11 trials with 44,322 patients who started statin therapy after CRC diagnosis. Eight of these studies were conducted in Europe (United Kingdom, Denmark, the Netherlands, Germany), four in North America and two in Asia (China, Korea). Compared to the previous four meta-analyses, the above-mentioned statistics additionally included three new studies with over 20,000 patients (21, 31, 32). Unfortunately, the authors draw attention to certain methodological shortcomings of their study, such as no statin dose-response analysis, low heterogeneity of the study subgroups and the fact that some analysed subgroups included a small number of studies.

CONCLUSIONS

The data collected on the basis of the available research support a potential positive effect of HMG-CoA reductase inhibitors in colorectal carcinoma prevention. The studies did not show any increased risks of gastrointestinal cancers associated with statin therapy. The latest meta-analysis of Li et al. (30) demonstrates that statins used in patients both before and after colorectal carcinoma diagnosis reduce cancer-related mortality. In order to optimize CRC treatment, one may consider statin therapy, particularly in patients with concomitant cardiovascular diseases, which remain the classical indications for statin therapy. Nevertheless, significant data determining a relationship between decreased CRC-related mortality and a given chemical structure of a statin, its dosage and duration of treatment are unfortunately lacking, which requires further observational studies. However, considering

z RJG, co wymaga dalszych badań obserwacyjnych. Biorąc jednak pod uwagę wyniki omówionych obserwacji oraz powszechną dostępność tego typu terapii hipolipemizującej, należy stwierdzić, że terapia statynami może odegrać rolę w redukcji zagrożenia rakiem jelita grubego we współczesnych społeczeństwach.

the results of the observations discussed above and the common availability of this form of lipid-lowering therapy, it should be stated that statin therapy may play a role in colorectal carcinoma risk reduction in the present-day societies.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji Correspondence

*Agata Tomaszewska
Oddział Chorób Wewnętrznych
i Gastroenterologii
Szpital MSWiA
z Warmińsko-Mazurskim
Centrum Onkologii w Olsztynie
Al. Wojska Polskiego 37,
10-228 Olsztyn
tel.: +48 794-190-135
tomaszewskaagata1@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al.: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
2. Tariq K, Ghias K: Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med* 2016; 13(1): 120-135.
3. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF: Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24(14): 2137-2150.
4. Yao X, Tian Z: Dyslipidemia and colorectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control* 2015; 26(2): 257-268.
5. Hakama M: Chemoprevention of cancer. *Acta Oncol* 1998; 37: 227-230.
6. Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial: Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007; 369: 1603-1613.
7. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al.: Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332(7553): 1302-1308.
8. Peters U, McGlynn KA, Chatterjee N et al.: Vitamin D, calcium, and vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1267-1274.
9. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW et al.: Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996; 276: 1957-1963.
10. Allgayer H: Review article: mechanisms of action of mesalazine in preventing colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (suppl. 2): 10-14.
11. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM: Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1345-1353.
12. Munkholm P, Loftus EV Jr, Reinacher-Schick A et al.: Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: value of screening and 5-aminosalicylates. *Digestion* 2006; 73: 11-19.
13. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE: Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012; 367: 1792-1802.
14. Auer J, Berent R, Weber T et al.: Clinical significance of pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *Curr Med Chem* 2002; 9: 1831-1850.
15. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K et al.: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Study Group. *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
16. Faergeman O: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). [In:] Gaw A, Packard JC, Shepherd J (eds.): *Statins The HMG-CoA reductase inhibitors in perspective*. Martin Dunitz, London 2000: 91-99.
17. Lin YC, Lin JH, Chou CW et al.: Statins increase p21 through inhibition of histone deacetylase activity and release of promoter-associated HDAC1/2. *Cancer Res* 2008; 68: 2375-2383.

18. Cao Z, Fan-Minogue H, Belloc DI et al.: MYC phosphorylation, activation, and tumorigenic potential in hepatocellular carcinoma are regulated by HMG-CoA reductase. *Cancer Res* 2011; 71: 2286-2297.
19. Follet J, Corcos L, Baffet G et al.: The association of statins and taxanes: an efficient combination trigger of cancer cell apoptosis. *Br J Cancer* 2012; 106: 685-692.
20. Narisawa T, Morotomi M, Fukaura Y et al.: Chemoprevention by pravastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, of N-methyl-N-nitrosourea-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87(8): 798-804.
21. Cardwell CR, Hicks BM, Hughes C et al.: Statin use after colorectal cancer diagnosis and survival: a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2014; 32(28): 3177-3183.
22. Gray RT, Loughrey MB, Bankhead P et al.: Statin use, candidate mevalonate pathway biomarkers, and colon cancer survival in a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2017; 116(12): 1652-1659.
23. Broughton T, Singleton J, Beales IL: Statin use is associated with a reduced incidence of colorectal cancer: a colonoscopy-controlled case-control study. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 36.
24. Van Durme YM, Verhamme KM, Stijnen T et al.: Prevalence incidence and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest* 2009; 135: 368-377.
25. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V et al.: Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2765-2778.
26. Liu J, Hao W, Hsu Y et al.: Statins dose-dependently exert a significant chemopreventive effect on colon cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A population-based cohort study. *Oncotarget* 2016; 7: 65270-65283.
27. Renman D, Lundberg E, Gunnarsson U et al.: Statin consumption as a risk factor for developing colorectal cancer: a retrospective case study. *World J Surg Oncol* 2017; 15(1): 222.
28. Shah SC, Glass J, Giustino G et al.: Statin Exposure Is Not Associated with Reduced Prevalence of Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver* 2019; 13(1): 54-61.
29. Bowles EJA, Yu O, Ziebell R et al.: Cardiovascular medication use and risks of colon cancer recurrences and additional cancer events: a cohort study. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 270.
30. Li Y, He X, Ding Y et al.: Statin uses and mortality in colorectal cancer patients: An updated systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2019; 8(6): 3305-3313.
31. Gray RT, Coleman HG, Hughes C et al.: Statin use and survival in colorectal cancer: results from a population-based cohort study and an updated systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2016; 45: 71-81.
32. Ling Y, Yang L, Huang H et al.: Prognostic significance of statin use in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(25): 908.

nadesłano/submitted:

13.03.2020

zaakceptowano do druku/accepted:

3.04.2020