Ο ρόλος των στατινών στην πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη

Ιωάννης Χ. Χρυσογονίδης, Αλέξανδρος Σ. Ζησόπουλος

Ουρολογική Κλινική Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Ο Άγιος Δημήτριος»

Οι στατίνες συνιστούν ουσίες ευρέως χρησιμοποιούμενες στη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία και στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Πρόσφατες in vitro και in vivo μελέτες καταδεικνύουν υψηλή συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση στατινών και τη μείωση της επίπτωσης και θνησιμότητας του προστατικού καρκίνου. Πολλαπλοί πιθανοί μηχανισμοί δράσης έχουν προταθεί προς την κατεύθυνσή αυτή, οι περισσότεροι των οποίων αφορούν αποπτωτικές και αντιφλεγμονώδεις διεργασίες. Στην παρούσα ανασκόπηση, συζητούμε τη σύγχρονη βιβλιογραφία αναφορικά με το ρόλο των στατινών στην πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΑΣΜΟΥ: ***ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ, ΣΤΑΤΙΝΕΣ, ΠΡΟΛΗΨΗ***

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου στους άνδρες των ΗΠΑ μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Ένας στους έξι άρρενες άνω των 60 ετών θα διαγνωστεί με καρκίνο του προστάτη, επίπτωση που αυξάνει με την ηλικία. Σε μεγάλο ποσοστό η νόσος παραμένει σε υποκλινική μορφή μέχρι την εξέλιξή της σε προχωρημένο στάδιο, γεγονός που ερμηνεύει την απόκλιση ανάμεσα στη μεγάλη επίπτωση και τη μικρή θνησιμότητά της στο γενικό πληθυσμό[1].

Οι στατίνες συνιστούν μια ευρέως διαδεδομένη κατηγορία φαρμάκων, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών και για την πρόληψη των καρδιαγγειακών και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Τελευταία, υπάρχει έντονο ενδιαφέρον και ερευνητική δραστηριότητα αναφορικά σε άλλες ιδιότητες των στατινών, εκτός της αντιλιπιδαιμικής. Έτσι, αρκετοί μελετητές έχουν ερευνήσει την πιθανή θεραπευτική αξία τους στην αντιμετώπιση διαφόρων μορφών καρκίνου, καθώς φαίνεται να εμπλέκονται σε σημαντικές οδούς καρκινογένεσης, κυρίως μέσω αποπτωτικών και αντιφλεγμονωδών διεργασιών. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν τη χρήση των στατινών με μειωμένα ποσοστά καρκίνου του μαστού, του εντέρου, του δέρματος και του προστάτη.[2-8] Στην παρούσα ανασκόπηση προσεγγίζουμε τις ενδιαφέρουσες αυτές ιδιότητες των στατινών επί του καρκίνου του προστάτη και το ρόλο τους στη θεραπεία της νόσου.

ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Πολλές κλινικές μελέτες έχουν κατά το παρελθόν διερευνήσει τη σύνδεση της χρήσης στατινών με τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Οι περισσότερες από αυτές είχαν αρχικά σχεδιαστεί προκειμένου να διαπιστωθούν

οι επιπτώσεις των στατινών στην καρδιαγγειακή νόσο και δευτερευόντως στον καρκίνο.[9] Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες εστιάζουν στη σχέση μεταξύ στατινών και καρκίνου του προστάτη.[4] Οι περισσότερες από αυτές είναι αναδρομικές σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες και τα αποτελέσματά τους είναι μάλλον ελπιδοφόρα. Συγκεκριμένα, βιοχημικές μελέτες in vitro και σε πειραματόζωα υποστηρίζουν σε σημαντικό βαθμό μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της χρήσης των στατινών και του προστατικού καρκίνου μέσω του κυτταρικού θανάτου, παρατήρηση που επιβεβαίωσαν στη συνέχεια πολλές κλινικές μελέτες.[10,11] Οι Haukka et al διαπίστωσαν μια γραμμική μείωση στην επίπτωση του προστατικού καρκίνου σε 5.781 ασθενείς που λάμβαναν στατίνες.[12] Στην αναδρομική μελέτη των Boudreau et al παρατηρείται μειωμένος κίνδυνος ανάπτυξης προστατικού καρκίνου με τη χρήση υδρόφοβων στατινών συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό.[13] Αντίστοιχα, οι Farwell et al κατέληξαν ότι η μείωση του κινδύνου καρκινογένεσης σε χρήστες στατινών σε σύγκριση με τους μη χρήστες ήταν στατιστικά σημαντική.[14] Ακόμη, η λήψη στατινών συνδέθηκε με μικρότερη αναλογία θετικών χειρουργικών ορίων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή.[15] Επιπλέον, υπάρχει δοσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στις στατίνες και τον κίνδυνο ανάπτυξης προστατικού καρκίνου, καθώς ο τελευταίος φαίνεται να μειώνεται όσο αυξάνεται η χορηγούμενη δόση της στατίνης.[14,16]

Στον αντίποδα βρίσκονται αρκετές μελέτες που αναφέρουν σε μεγάλο βαθμό ασαφή ή αντικρουόμενα αποτελέσματα στη συσχέτιση της χρήσης των στατινών με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.[4] Οι Soto et al σε μελέτη 968 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ριζική ακτινοθεραπεία αναφέρουν ότι το 23% που λάμβανε στατίνες κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας δεν είχε στατιστικά καμία διαφοροποίηση στην εξέλιξη της νόσου σε σχέση με τους υπόλοιπους που δε λάμβαναν αντιλιπιδαιμική αγωγή.[17] Στη μελέτη των Friedman et al περιγράφεται αύξηση του ποσοστού εμφάνισης καρκίνου στους άνδρες χρήστες στατινών, με μειωμένο ωστόσο κίνδυνο εμφάνισης προχωρημένου καρκίνου του προστάτη.[18] Οι συγγραφείς υιοθετούν ως πιθανό αιτιολογικό μηχανισμό τις αυξημένες μιτωτικές ανωμαλίες που οδηγούν σε μεταλλάξεις και την προερχόμενη από τις αλλαγές στη λειτουργία των λευκοκυττάρων ανοσοκαταστολή. Ωστόσο, οι πιθανοί αυτοί μηχανισμοί βασίζονται σε έρευνες σε πειραματόζωα, όπου οι συγκεντρώσεις των φαρμάκων είναι υψηλότερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στις ανθρώπινες κλινικές μελέτες.[3] Σε άλλη μελέτη, όπου οι στατίνες συσχετίστηκαν με το δείκτη μάζας σώματος βρέθηκε πως παχύσαρκοι υπό αντιλιπιδαιμική αγωγή είχαν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου σε σχέση με παχύσαρκους που δε λάμβαναν.[19]

Συνοψίζοντας, φαίνεται πως υπάρχει μια αντιφατικότητα ανάμεσα στις παραπάνω μελέτες σε ό,τι αφορά τη συνολική επίπτωση των στατινών στην εμφάνιση εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη. Ως εκ τούτου, απαιτούνται και άλλες ακόμα πολυπαραγοντικές μελέτες προκειμένου να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα.

ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Οι Platz et al σε μελέτη με 34.438 συμμετέχοντες επαγγελματίες υγείας, ενώ δε βρήκαν μείωση στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη σε ασθενείς που λάμβαναν στατίνες, ωστόσο παρατήρησαν σημαντική μείωση ποσοστού στον προχωρημένο προστατικό καρκίνο. Η μείωση αυτή μάλιστα έφθανε σε ποσοστό 46% συγκριτικά με ομάδες που δε λάμβαναν στατίνες, ενώ ο κίνδυνος μειώνονταν όσο αυξάνονταν η δόση και η χρονική διάρκεια της αγωγής.[7] Η μείωση του κινδύνου ήταν ακόμα πιο έκδηλη στις περιπτώσεις μεταστατικού προστατικού καρκίνου.[20-21] Τέλος, σε μετα-ανάλυση 6 κλινικών μελετών βρέθηκε στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στη χρήση των στατινών και του προχωρημένου προστατικού καρκίνου, αλλά καμία ελάττωση στο συνολικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στο γενικό πληθυσμό.[22]

Σε πρόσφατη μελέτη 1.319 ανδρών που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή από τους Hamilton et al, βρέθηκε 30% μικρότερος κίνδυνος βιοχημικής υποτροπής ($p=0,03$) σε σχέση με ομάδα ελέγχου που δε λάμβανε στατίνες. Παρόμοια, και αυτή η μελέτη τόνιζε τη δοσοεξαρτώμενη σχέση του φαρμάκου, με μεγαλύτερα οφέλη σε δόσεις σιμβαστατίνης $\geq$ 20mg, ενώ ταυτόχρονα έθετε υπό αμφισβήτηση την πιθανή θεραπευτική αξία των στατινών σε ασθενείς υψηλού ρίσκου για βιοχημική υποτροπή.[23]

Οι Modul et al σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη συσχέτισαν τα επίπεδα χοληστερόλης άνω των 240 mg/dl με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης επιθετικού καρκίνου του προστάτη.[24,25] Οι Platz et al ανέδειξαν αυξημένο ποσοστιαίο Gleason score >8 σε ασθενείς με υψηλές τιμές χοληστερόλης, αλλά καμία στατιστική διαφορά στην επίπτωση του καρκίνου του προστάτη μεταξύ υπερλιπιδαιμικών και μη ασθενών.[21] Σε μια φινλανδική προοπτική μελέτη 49.446 ανδρών που διήρκεσε 8 έτη, όσοι έπαιρναν στατίνες είχαν 25% μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένου καρκί-

νου του προστάτη, συγκρινόμενοι με όσους έπαιρναν άλλου είδους αντιλιπιδαιμική αγωγή ή καθόλου αγωγή.[26]

Όλα τα παραπάνω συνηγορούν σε μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης προχωρημένου καρκίνου του προστάτη με υψηλό Gleason σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες ως αντιλιπιδαιμική αγωγή, αλλά όχι απαραίτητα και μείωση στην επίπτωση της νόσου.

ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Είναι γνωστό ότι η αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης από τις στατίνες έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη ακτινοευαισθησία του καρκίνου του προστάτη.[3] Σε μελέτη των Moyad et al 512 ασθενών που υποβλήθηκαν σε βραχυθεραπεία παρατηρήθηκε πως η μεγαλύτερη περίοδος ελεύθερη βιοχημικής υποτροπής ήταν στους ασθενείς που λάμβαναν στατίνες και ειδικά ατορβαστατίνη, η οποία χαρακτηρίζεται από τη μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα.[27] Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν οι Gutt et al σε μελέτη σειράς ασθενών που υποβλήθηκαν σε ριζική ακτινοθεραπεία.[3] Τα παραπάνω συμπεράσματα παρατηρήθηκαν σε όλο το φάσμα των συνηθισμένων δόσεων ακτινοβολίας. Οι συγγραφείς αυτών των μελετών αποδίδουν τα συγκεκριμένα οφέλη στα χαμηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης που τροποποιούν το ενδοπροστατικό ορμονικό περιβάλλον, με αποτέλεσμα τη διαφορετική απάντηση στην ακτινοβολία, ενώ άλλοι στην ιδιότητα των στατινών να μην επιτρέπουν την επιδιόρθωση του κυτταρικού DNA μετά τη βλάβη του από την ακτινοβολία.[28] Οι παραπάνω παρατηρήσεις δεν ισχύουν σε πιο επιθετικά σχήματα ακτινοβολίας, όπου εκεί οι στατίνες δεν έχουν την ίδια ευεργετική δράση.[6] Αυτό ίσως εξηγεί και τα αντικρουόμενα αποτελέσματα της μελέτης των Soto et al, όπου οι υψηλές δόσεις ακτινοβολίας δεν είχαν τα ίδια οφέλη με τη συγχορήγηση στατινών, σε αντίθεση με τις άλλες μελέτες όπου εφαρμόστηκε χαμηλότερη δόση.[18]

Σε αναδρομική έρευνα των Shippy et al μελετήθηκαν 871 ασθενείς με καρκίνο του προστάτη σταδίου T1 έως T3 που έλαβαν ακτινοθεραπεία κατά το χρονικό διάστημα 1995-2000. Η μέση δόση της ακτινοθεραπείας ήταν 81 Gy (χορηγήθηκαν δόσεις από 75,6 έως 86,4 Gy). Από το σύνολο των ασθενών, οι 168 (19%) έπαιρναν στατίνη κατά τη διάγνωσή τους και κανένας εξ αυτών δεν τη διέκοψε κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Οι ασθενείς με στατίνη παρουσίασαν αυξημένη 5ετή και 10ετή επιβίωση άνευ βιοχημικής υποτροπής σε βαθμό στατιστικά σημαντικό και για τις δύο χρονικές περιόδους (p=0,01). Επίσης, παρατηρήθηκε χαμηλότερη επίπτωση απομακρυσμένων μεταστάσεων σε βαθμό που προσέγγισε αλλά δεν έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα (p=0,06). Τα ελπιδοφόρα μηνύματα της τελευταίας μελέτης υποσκελίζονται ίσως από κάποιες αδυναμίες στην οργάνωσή της. Αυτές συμπεριλαμβάνουν την αναδρομικότητά της, την απουσία συγκεκριμένης στατίνης, τόσο από άποψη δραστικής ουσίας όσο και δοσολογίας, και την πιθανή αλληλεπίδραση με τον ανδρογονικό αποκλεισμό που συχνά χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία.[29]

Αυτό που μπορούμε να πούμε με αρκετή ασφάλεια είναι ότι σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, στους οποίους χορηγούνται παράλληλα στατίνες εξαιτίας κάποιας συνυπάρχουσας νόσου, οι στατίνες δε θα υπονομεύσουν την αντικαρκινική θεραπεία και πιθανόν μάλιστα να την ενισχύσουν.

ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Όπως έχει αποδειχθεί από μελέτες, η ενδοπροστατική στάθμη των ανδρογόνων είναι αυτή που τελικά συμβάλλει στην καρκινογένεση. Δεδομένου ότι η χοληστερόλη παράγεται στο ήπαρ, οι στατίνες που χρησιμοποιούνται σήμερα έχουν συγκέντρωση ικανή να μειώσει τη βιοσύνθεσή της στο όργανο αυτό, ενώ ταυτόχρονα έχουν φτωχά αποτελέσματα σε οποιοδήποτε άλλο περιφερικό ιστό.[30,31] Από το γεγονός αυτό συνάγεται η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα των στατινών σε άλλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του προστάτη. Υπολογίζεται πως λιγότερο από το 5% της per os χορηγούμενης σιμβαστατίνης φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία σαν ενεργός μεταβολίτης. Αυτό συμβαίνει γιατί η σιμβαστατίνη όπως και η λοβαστατίνη είναι πρόδρομες ουσίες που χρειάζονται το ένζυμο εστεράση για να μετατραπούν στην ενεργό τους μορφή. Δυστυχώς, στον ορό του ανθρώπου δεν υπάρχουν υψηλά επίπεδα εστερασών, οπότε οι στατίνες παραμένουν στην πρόδρομη μορφή τους και δρουν κυρίως στο ήπαρ.[31,32] Από την άλλη μεριά, η πραβαστατίνη και η ατορβαστατίνη δε χρειάζονται αυτή την ενζυμική μετατροπή, εξακολουθούν να εμφανίζουν όμως χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα στους περιφερικούς ιστούς. Με βάση αυτά τα δεδομένα οι Solomon και Freeman συμφώνησαν ότι η ανασταλτική δράση των στατινών στον καρκίνο του προστάτη προέρχεται έμμεσα από τη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στο ήπαρ και όχι από την αναστολή της σύνθεσης της γερανυλικής (GGPP) και της φαρνεσυλικής πυροφωσφατάσης (FPP) στα καρκινικά κύτταρα με το μη-

χανισμό της ισοπρενυλίωσης.[31] Ως εκ τούτου, για να εκτιμηθεί η προληπτική δράση των στατινών στον καρκίνο του προστάτη απαιτούνται νέες τυχαιοποιημένες μελέτες με τη χρήση στατινών υψηλής βιοδιαθεσιμότητας σε μεγαλύτερες ίσως δόσεις. Ιδανικά, μια τέτοια μελέτη θα μπορούσε να συμπεριλάβει ασθενείς με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη που θα επιλέγονταν για ενεργό παρακολούθηση της νόσου και θα χωρίζονταν τυχαία σε ομάδα στατίνης και placebo. Η πρόοδος ή μη της νόσου σε κάθε μία από αυτές τις ομάδες πιθανότατα θα μας οδηγούσε σε πιο ασφαλή συμπεράσματα. Έως τότε δεν μπορούμε να συστήσουμε τις στατίνες ως προληπτικό μέσο για τον καρκίνο του προστάτη, παρά τις ενθαρρυντικές πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι στατίνες έχουν αδιαμφισβήτητο ρόλο στη βιολογία του προστατικού καρκίνου. Είναι φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση της χοληστερόλης και ασκούν καρδιοπροστατευτική δράση σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Τελευταία, φαίνεται πως αυξάνεται το ενδιαφέρον για τις αντικαρκινικές ιδιότητες των στατινών και ολοένα περισσότερες μελέτες κάνουν την εμφάνισή τους με σκοπό να αποσαφηνίσουν το συγκεκριμένο θέμα. Οι στατίνες έχουν αποδεδειγμένες ογκοκατασταλτικές ιδιότητες μέσω της κυτταρικής απόπτωσης, της αντιφλεγμονώδους και αντιαγγειογενετικής τους δράσης. Είναι πιθανό, οι μεγαλύτερες δόσεις αυτών των φαρμάκων και η υψηλότερη συγκέντρωσή τους σε άλλα όργανα πέρα από το ήπαρ να φέρει καλύτερα αποτελέσματα και μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης προστατικού καρκίνου. Ωστόσο, περισσότερες μελέτες απαιτούνται για την απόδειξη αυτής της υπόθεσης και την εκτίμηση της ασφάλειας των εν λόγω φαρμάκων σε μεγαλύτερες δόσεις. Έως τότε, οι στατίνες θα συνεχίσουν να έχουν τον καρδιοπροστατευτικό τους ρόλο, αλλά όχι ικανά τεκμηριωμένο ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου του προστάτη.

SUMMARY

I. Chrisogonidis, A. Zisopoulos

The effect of statin therapy in prevention and therapy of prostate cancer

Hellenic Urology 2012, 24:103-108

Department of Urology, General Hospital of Thessaloniki “Agios Dimitrios”

Statins are cholesterol-lowering drugs that are widely used to prevent and treat atherosclerotic cardiovascular disease. Recent research from both in vitro and in vivo studies suggests that there is an association between the use of statins and a reduction in the incidence of and mortality from prostate cancer. Several mechanisms of action that might bring about these beneficial effects of statins have been proposed, most of which include apoptosis and anti-inflammatory processes. In this review we discuss the current knowledge on the use of statins to prevent prostate cancer and their role in the therapy of the disease.

KEY WORDS: ***PROSTATE CANCER, STATINS, PREVENTION***

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. JEMAL A, MURRAY T, SAMUELS A, et al Cancer statistics 2003. CA Cancer J Clin 2003, 53: 5-26

2. GONYEAU MJ, YUEN DW. A clinical review of statins and cancer: helpful or harmful? Pharmacotherapy 2010, 30: 177-194

3. GUTT R, TONLAAR N, KUNNAVAKKAM R, KARRISON T, WEICHSELBAUM RR, LIAUW SL. Statin use and risk of prostate cancer recurrence in men treated with radiation therapy. J Clin Oncol 2010, 28: 2653-2659

4. MURTOLA TJ, VISAKORPI T, LAHTELA J, SYVALA H, TAMMELA T. Statins and prostate cancer prevention: where we are now, and future directions. Nat Clin Pract Urol 2008, 5: 376-387

5. PLATZ EA, LEITZMANN MF, VISVANATHAN K, RIMM EB, STAMPFER MJ, WILLETT WC, et al. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2006, 98: 1819-1825

6. FREEMAN MR, SOLOMON KR. Cholesterol and prostate cancer. J Cell Biochem 2004, 91: 54-69

7. GHOSH PM, GHOSH-CHOUDHURY N, MOYER ML, MOTT GE, THOMAS CA, FOSTER BA, et al. Role of RhoA activation in the growth and morphology of a murine prostate tumor cell line. Oncogene 1999, 18: 4120-4130

8. HOQUE A, CHEN H, XU XC. Statin induces apoptosis and cell growth arrest in prostate cancer cells. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008, 17: 88-94

9. DEMIERRE MF, HIGGINS PD, GRUBER SB, HAWK E, LIPPMAN SM. Statins and cancer prevention. Nat Rev Cancer 2005, 5: 930-942

10. SIVAPRASAD U, ABBAS T, DUTTA A. Differential efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors on the cell cycle of prostate cancer cells. Mol Cancer Ther 2006, 5: 2310-2316

11. STAMM JA, ORNSTEIN DL. The role of statins in cancer prevention and treatment. Oncology 2005, 19: 739-750

12. HAUKKA J, SANKILA R, KLAUKKA T, LONNQVIST J, NISKANEN L, TANSKANEN A, et al. Incidence of cancer and statin usage-record linkage study. Int J Cancer 2010, 126: 279-284

13. BOUDREAU DM, YU O, BUIST DS, MIGLIORETTI DL. Statin use and prostate cancer risk in a large population-based setting. Cancer Causes Control 2008, 19: 767-774

14. FARWELL WR, SCRANTON RE, LAWLER EV, LEW RA, BROPHY MT, FIORE LD, et al. The association between statins and cancer incidence in a veterans population. J Natl Cancer Inst 2008, 100: 134-139

15. LOEB S, KAN D, HELFAND BT, NADLER RB, CATALONA WJ. Is statin use associated with prostate cancer aggressiveness? BJU Int 2010, 105: 1222-1225

16. HAMILTON RJ, GOLDBERG KC, PLATZ EA, FREEDLAND SJ. The influence of statin medications on prostate-specific antigen levels. J Natl Cancer Inst 2008, 100: 1511-1518

17. SOTO DE, DAIGNAULT S, SANDLER HM, RAY ME. No effect of statins on biochemical outcomes after radiotherapy for localized prostate cancer. Urology 2009, 73: 158-162

18. FRIEDMAN GD, FLICK ED, UDALTSOVA N, CHAN J, QUESENBERRY CP, HABEL LA. Screening statins for possible carcinogenic risk: up to 9 years of follow-up of 361,859 recipients. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008, 17: 27-36

19. AGALLIU I, SALINAS CA, HANSTEN PD, OSTRANDER EA, STANFORD JL. Statin use and risk of prostate cancer: results from a population based epidemiologic study. Am J Epidemiol 2008, 168: 250-260

20. PLATZ EA, CLINTON SK, GIOVANNUCCI E. Association between plasma cholesterol and prostate cancer in the PSA era. Int J Cancer 2008, 123: 1693-1698

21. PLATZ EA, TILL C, GOODMAN PJ, PARNES HL, FIGG WD, ALBANES D, et al. Men with low serum cholesterol have a lower risk of high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009, 18: 2807-2813

22. BONOVAS S, FILIOUSSI K, SITARAS NM. Statin use and the risk of prostate cancer: A metaanalysis of 6 randomized clinical trials and 13 observational studies. Int J Cancer 2008, 123: 899-904

23. HAMILTON RJ, BANEZ LL, ARONSON WJ, TERRIS MK, PLATZ EA, KANE CJ, et al. Statin medication use and the risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) Database. Cancer 2010, 116: 3389-3398

24. MONDUL AM, CLIPP SL, HELZLSOUER KJ, PLATZ EA. Association between plasma total cholesterol concentration and incident prostate cancer in the CLUE II cohort. Cancer Causes Control 2010, 21: 61-68

25. VAN HEMELRIJCK M, GARMO H, HOLMBERG L, WALLDIUS G, JUNGNER I, HAMMAR N, et al. Prostate cancer risk in the Swedish AMORIS study: the interplay among triglycerides, total cholesterol, and glucose. Cancer 2010, 78: 1054-1058

26. MURTOLA TJ, TAMMELA TL, MAATTANEN L, HUHTALA H, PLATZ EA, OPAS M, et al. Prostate cancer and PSA among statin users in the Finnish prostate cancer screening trial. Int J Cancer 2010, 127: 1650-1659

27. MOYAD MA, MERRICK GS, BUTLER WM, WALLNER KE, GALBREATH RW, KURKO B, et al. Statins, especially atorvastatin, may favorably influence clinical presentation and biochemical progression-free survival after brachytherapy for clinically localized prostate cancer. Urology 2005, 66: 1150-1154

28. BANEZ LL, KLINK JC, JAYACHANDRAN J, LARK AL, GERBER L, HAMILTON RJ, et al. Association between statins and prostate tumor inflammatory infiltrate in men undergoing radical prostatectomy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010, 19: 722-728

29. SHIPPY AM, KATZ MS, YAMADA Y, FEDER DJ, ZELEFSKY MJ. Statin use and clinical outcomes after high dose radiotherapy for prostate cancer. Intern J Rad Oncol 2007, 69: 1113-1117

30. GARRETT IR, MUNDY GR. The role of statins as potential targets for bone formation. Arthritis Res 2002, 4: 237-240

31. SOLOMON KR, FREEMAN MR. Do the cholesterol-lowering properties of statins affect cancer risk? Trends in Endocrinology 2008, 19: 113-121

32. RAO S, PORTER DC, CHEN X, HERLICZEK T, LOWE M, KEYOMARSI K. Lovastatin-mediated G1 arrest is through inhibition of the proteasome, independent of hydroxymethyl glutaryl-CoA reductase. Proc Natl Acad Sci 1999, 96: 7797-7802