Η επίδραση των στατινών στην τιμή του PSA

Ιωάννης Χ. Χρυσογονίδης, Αλέξανδρος Σ. Ζησόπουλος

Ουρολογική Κλινική Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Ο ΑΓΙΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ»

Το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) είναι μια πρωτεάση της σερίνης που παράγεται από τον προστάτη και χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του καρκίνου του οργάνου. Ενώ είναι χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση του καρκίνου δεν αποτελεί ειδικό καρκινικό δείκτη, καθώς η τιμή του αυξάνεται και σε περιπτώσεις καλοήθων νοσημάτων του προστάτη. Η φαρμακοθεραπεία της δυσλιπιδαιμίας με στατίνες φάνηκε ότι επηρεάζει την προστατική κυτταρική ανάπτυξη και ως επακόλουθο την τιμή του PSA. Οι στατίνες, όπως προκύπτει από ερευνητικά δεδομένα, φαίνεται να έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και σχετίζονται με μηχανισμούς κυτταρικής απόπτωσης μέσω της αναστολής της HMG-CoA αναγωγάσης. Υπάρχουν επιστημονικές και κλινικές ενδείξεις μέσα από πολλές μελέτες, ότι οι στατίνες επιδρούν στη μείωση της τιμής του PSA σε άνδρες που λαμβάνουν αντιλιπιδαιμική αγωγή.

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

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι στατίνες ως αντιλιπιδαιμικοί παράγοντες αποτελούν τη δεύτερη πιο συχνή κατηγορία συνταγογραφούμενων φαρμάκων στις ΗΠΑ μετά τα αναλγητικά.[1] Η ανακάλυψή τους αποδίδεται στους Endo και Kuroda που το 1970 μελέτησαν έναν αναστολέα της αναγωγάσης του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλικού-συνενζύμου Α (HMG-CoA) που ονόμασαν μεβαστατίνη. Έκτοτε, πολλοί παρόμοιοι αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης έχουν κάνει την εμφάνισή τους και έχουν επικρατήσει με την ονομασία στατίνες. Πρόκειται για ένζυμα που καταλύουν το πρώιμο στάδιο της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Η αντιλιπιδαιμική τους αυτή δράση είναι συνυφασμένη με την ελάττωση των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου άνω των 40 ετών, ενώ η δημοτικότητά τους αντανακλά το καλό προφίλ ασφάλειας και ανεκτικότητάς τους.[2]

Το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) είναι μια πρωτεάση που παράγεται αποκλειστικά στον προστάτη και ανιχνεύεται στο αίμα με τη χρήση ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων. Η μέτρησή του στο γενικό πληθυσμό συνδέεται με την ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη. Ωστόσο, το γεγονός ότι το PSA είναι περισσότερο ειδικό για τον προστατικό ιστό και την προστατική κυτταρική ανάπτυξη παρά για τον ίδιο τον καρκίνο του προστάτη, το καθιστά δύσχρηστο εργαλείο στην κλινική πράξη. Είναι γνωστό, άλλωστε, ότι αυξάνεται σε μια πληθώρα καταστάσεων όπως η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη (ΚΥΠ), η προστατίτιδα, η προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (PIN), ο καρκίνος του προστάτη, σε πρόσφατη εκσπερμά-

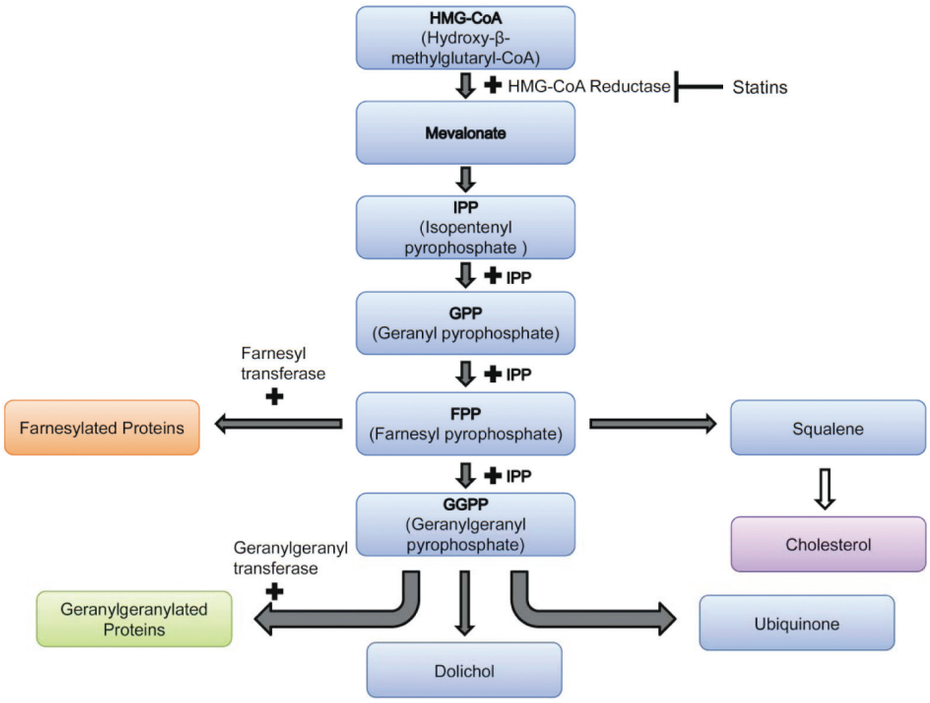
τιση, αλλά και μετά από χειρισμούς (κυστεοσκόπηση, δακτυλική εξέταση). Επιπλέον, η τιμή του σχετίζεται άμεσα με την ηλικία και τον όγκο του προστάτη, με μέση αύξηση 3,2% (0,04 ng/ml) ανά έτος σε υγιείς άνδρες άνω των 60 ετών ή με αύξηση 0,2 ng/ml για κάθε 1g καλοήθους υπερπλαστικού ιστού.[3]

Νεώτερα δεδομένα από κλινικές μελέτες συνεκτιμούν τη φαρμακευτική θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας με στατίνες και την ελάττωση της τιμής του PSA στο αίμα. Η ιδιότητα αυτή των στατινών θα πρέπει να είναι γνωστή από κάθε κλινικό ιατρό που καλείται να εκτιμήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη σε ειδικές ομάδες πληθυσμού. Στην παρούσα ανασκόπηση προσεγγίζουμε τους μηχανισμούς δράσης των στατινών στα καρκινικά κύτταρα.

ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΑ ΠΡΟΣΤΑΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Οι στατίνες σήμερα ταξινομούνται σε λιπόφιλες (υδρόφοβες), όπως ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, φλουβαστατίνη, και υδρόφιλες, όπως πραβαστατίνη και ροσουβαστατίνη. Οι πρώτες θεωρούνται πιο αποτελεσματικές ως προς την πιθανή αντικαρκινική τους δράση, καθώς έχουν καλύτερη ενδοκυττάρια συγκέντρωση και μεγαλύτερη διαπερατότητα από τις βιολογικές μεμβράνες.[1] Οι υδρόφοβες στατίνες, όπως έχει αποδειχθεί από μελέτες, αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό καρκινικών προστατικών κυττάρων in vitro στη συνήθη δόση από το στόμα, ενώ, αντίθετα, οι υδρόφιλες προϋποθέτουν πολλαπλάσια συγκέντρωση στο πλάσμα για να αναστείλουν την HMG-CoA αναγωγάση.[4] Πέρα από το λιποφιλικό ή μη προφίλ της κάθε στατίνης, είναι και η βιοδιαθεσιμότητά τους που συμβάλλει στη μελετώμενη αντικαρκινική τους δράση. Η λοβαστατίνη, επί παραδείγματι, έχει βιοδιαθεσιμότητα μικρότερη από 5% σε σύγκριση με την ατορβαστατίνη που έχει 40%, αλλά την ίδια ικανότητα ενδοκυττάριας συγκέντρωσης λόγω λιποφιλικότητας.[5]

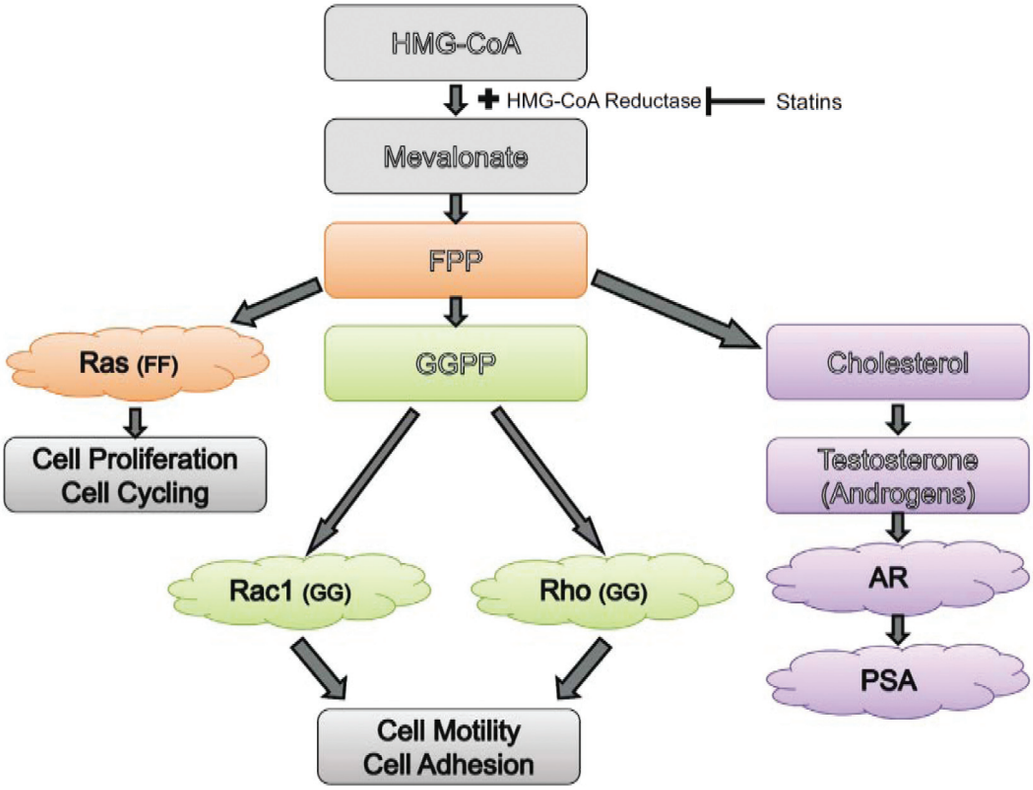
Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την αιτιολόγηση της αντικαρκινικής ιδιότητας των στατινών, όλοι βασιζόμενοι σε πειραματικά in vitro και προκλινικά δεδομένα. Ανάμεσα σε αυτούς, κυρίαρχο ρόλο έχουν η καταλυτική δράση των στατινών στην οδό του μεβαλονικού οξέος, που οδηγεί στην απόπτωση των καρκινικών κυττάρων, η αντιφλεγμονώδης δράση τους και φυσικά η καταστολή που προκαλούν στη σύνθεση των ανδρογόνων.



Σχήμα 1. Η οδός του μεβαλονικού οξέος.

Όπως φαίνεται στο σχήμα 1, οι στατίνες αναστέλλουν τη σύνθεση της HMG-CoA αναγωγάσης στην οδό του μεβαλονικού οξέος. Έτσι, ελαττώνουν την ηπατική παραγωγή LDL χοληστερόλης από 20 έως 60%.[6] Η πρώιμη αυτή καταστολή στη σύνθεση της χοληστερόλης επιδρά συνακόλουθα στη σύνθεση της γερανυλικής (GGPP) και της φαρνεσυλικής πυροφωσφατάσης (FPP), των δυο πιο σημαντικών ισοπρενοειδών. Οι δύο αυτές πυροφωσφατάσες -με μια διαδικασία γνωστή ως ισοπρενυλίωση- συμμετέχουν στο σχηματισμό μεμβρανών και τη μεταγωγή κυτταρικών σημάτων για την ενεργοποίηση πρωτεϊνών (Ras και Rho πρωτεΐνες), που τελικά συμβάλλουν στην αποπτωτική, αγγειογενετική και αντιφλεγμονώδη δράση των στατινών (σχήμα 2). Η αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία ενεργοποίησης των παραπάνω πρωτεϊνών, γεγονός που ευθύνεται για τη διακοπή της κυτταρικής ανάπτυξης, της απόπτωσης και την ελαττωμένη αγγειογένεση στον προστατικό ιστό.[7-9]

Η ανασταλτική δράση των στατινών στη φάση G1 του κυτταρικού κύκλου, τόσο στα επιθηλιακά όσο και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, έχει ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της αγγειογένεσης και την περαιτέρω απόπτωση των καρκινικών κυττάρων.[7] Η ροσουβαστατίνη, μια νεώτερη στατίνη, φάνηκε να μειώνει το προστατικό καρκινικό φορτίο σε μοντέλα ποντικών με αλλομοσχεύματα. Η αντιαγγειογενετική δράση των στατινών πειραματικά αντιστρέφεται με τη χρήση της GGPP



Σχήμα 2. Μηχανισμοί δράσης των στατινών στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών προστατικών κυττάρων.

πυροφωσφατάσης, γεγονός που επιβεβαιώνει το ρόλο της τελευταίας στην οδό του μεβαλονικού οξέος.[9]

Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των στατινών σε διάφορους ιστούς επιτυγχάνονται μέσω ενεργοποίησης πυρηνικών υποδοχέων που ρυθμίζουν τον καταβολισμό της γλυκόζης, των λιπιδίων και την κυτταρική διαφοροποίηση.[10] Η αντιφλεγμονώδης αυτή δράση παίζει καθοριστικό ανασταλτικό ρόλο στην καρκινογένεση, ενώ φαίνεται να έχει συνεργική δράση με τους αναστολείς της κυκλοοξυγονάσης τύπου 2 (COX-2). Σε μελέτη 236 ανδρών που υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή, αυτοί που ελάμβαναν στατίνες πριν από την επέμβαση είχαν σημαντικά λιγότερες φλεγμονώδεις εστίες στα χειρουργικά παρασκευάσματα σε σχέση με τους υπολοίπους.[12]

Άλλος πιθανός μηχανισμός δράσης των στατινών στον ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του προστάτη είναι η καταστολή της παραγωγής των ανδρογόνων. Είναι γνωστό ότι η χοληστερόλη είναι απαραίτητη στη διαδικασία σύνθεσης των ανδρογόνων τόσο στον όρχι, όσο και στα επινεφρίδια. Οι στατίνες επιδρούν στην παραγωγή των ανδρογόνων, είτε με τη μείωση της χοληστερόλης, είτε επηρεάζοντας το κυτόχρωμα P450 που συμβάλλει στο μεταβολισμό τους.[13] Οι Locke et al σε μελέτη τους ανέφεραν τη δυνατότητα σύνθεσης ανδρογόνων από πρόδρομες μορφές χοληστερόλης σε ασθενείς με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη.[14] Σημαντική παρατήρηση είναι πως τα επίπεδα LH και κυκλοφορούντων ανδρογόνων στο αίμα παραμένουν αναλλοίωτα στους χρήστες των στατινών. Αντίθετα, η στάθμη των ανδρογόνων ενδοπροστατικά είναι αυτή που τελικά συμμετέχει στην καρκινογένεση.[15-17] Αυτό εξηγεί, άλλωστε, τη διαφορετική αποτελεσματικότητα των στατινών ανάλογα με τη δόση και τη βιοδιαθεσιμότητά τους στις διάφορες μελέτες.

ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ PSA

Ο σημαντικός ρόλος της χοληστερόλης ως πρόδρομη μορφή στην παραγωγή των ανδρογόνων δημιουργεί εύλογους προβληματισμούς για το ρόλο των στατινών στη διαμόρφωση του PSA. Τα ανδρογόνα ενεργοποιούν τους ανδρογονικούς υποδοχείς στα προστατικά κύτταρα, που με τη σειρά τους ρυθμίζουν την παραγωγή του PSA. Η μείωση της χοληστερόλης από τις στατίνες και η συνακόλουθη ελάττωση της στάθμης των ανδρογόνων ενδοπροστατικά είναι οι παράγοντες που ελαττώνουν τα επίπεδα του PSA στο αίμα. Επιπρόσθετα, η επίδραση στη σύνθεση των ορμονών του φύλου επηρεάζει την επιθηλιακή και στρωματική ανάπτυξη του προστάτη, συμβάλλοντας έτσι στα χαμηλά επίπεδα του PSA στους άνδρες.[18] Τα παραπάνω αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης των Loeb et al σε 504 χρήστες στατινών στην ιατρική σχολή του John Hopkins, όπου φάνηκε η μείωση του PSA σε χρήστες στατινών. Οι τελευταίοι προσέθεσαν ότι παρόμοια μείωση του PSA ήταν εμφανής και σε υγιείς άνδρες χωρίς καρκίνο του προστάτη και μάλιστα ανάλογη με τη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης.[19] Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν οι Gutt et al σε μελέτη σειράς ασθενών που υποβλήθηκαν σε ριζική ακτινοθεραπεία.[20]

Το 2005, οι Cyrus-David et al δημοσίευσαν αναδρομική μελέτη για την επίδραση των στατινών στο PSA σε πιλότους αεροπορικών εταιρειών. Ένα δείγμα από 15 πιλότους που διαγνώστηκαν με υπερλιπιδαιμία συγκρίθηκε με άλλους 85 με φυσιολογικές τιμές χοληστερόλης κατά το χρονικό διάστημα 1992 - 2001. Όλοι οι άντρες ήταν άνω των 40 ετών, χωρίς ιστορικό υπερπλασίας του προστάτη, καρκίνου του προστάτη ή προστατίτιδας. Μετά από 6 μεσοδιαστήματα παρακολούθησης -έκαστο των 15 μηνών-, σημειώθηκε μείωση στο ολικό PSA της τάξης του 41,6% στην ομάδα που ελάμβανε αντιλιπιδαιμική αγωγή σε σχέση με την ομάδα αναφοράς. Αξίζει να σημειωθεί πως με την ολοκλήρωση της μελέτης το PSA αυξήθηκε κατά 38% στην ομάδα ελέγχου χωρίς αντιλιπιδαιμική αγωγή. Οι μελετητές συμπέραναν πως η μείωση του ολικού PSA στην πρώτη ομάδα ίσως ήταν αποτέλεσμα της επαγωγής της κυτταρικής απόπτωσης στον προστάτη από τις στατίνες.[21]

Την ίδια χρονιά (2005), οι Moyad et al δημοσίευσαν αναδρομική μελέτη 512 ανδρών που είχαν υποβληθεί σε βραχυθεραπεία για καρκίνο του προστάτη από το 1995 έως το 2001 στο αντικαρκινικό κέντρο Schiffler της Δυτικής Βιρτζίνια. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε άτομα με υπερλιπιδαιμία που ελάμβαναν στατίνες (κυρίως ατορβαστατίνη) και σε ομάδα με φυσιολογική χοληστερόλη και άρα απουσία αγωγής. Οι συγγραφείς παρατήρησαν στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στα επίπεδα του PSA προ βραχυθεραπείας από 5,7 ng/mL κατά μέσον όρο στην ομάδα με τις στατίνες σε 6,9 ng/mL στην ομάδα ελέγχου.[22] Σε παρόμοια μελέτη 26 μηνών του 2009 ο Soto παρατήρησε ότι οι ασθενείς υπό αντιλιπιδαιμική αγωγή που προσέρχονταν για ακτινοθεραπεία του προστάτη είχαν κατά μέσον όρο 1,5 ng/mL μικρότερο PSA σε σχέση με όσους δεν ήταν σε αγωγή με στατίνες. [23]

Το 2007, οι Mills et al δημοσίευσαν μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη φάσης II που εξέταζε τα αποτελέσματα της θεραπείας με ατορβαστατίνη σε ασθενείς με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό και καλοήθη υπερπλασία του προστάτη. Ανάμεσα στα αποτελέσματα της έρευνας ήταν και οι διαφοροποιήσεις στο PSA μετά από 6 μήνες καθημερινής θεραπείας με 80 mg ατορβαστατίνης

ή placebo. Από την έρευνα εξαιρέθηκαν όσοι είχαν ιστορικό καρκίνου του προστάτη ή χειρουργικής επέμβασης που πιθανόν άλλαζε την ανατομία του οργάνου. Συγκεκριμένα, επί συνόλου 350 ανδρών από 35 κέντρα 9 χωρών βρέθηκε ότι το PSA αναφοράς ήταν 0,08ng/mL μικρότερο στην ομάδα της στατίνης σε σχέση με την ομάδα του placebo. Μετά από 26 μήνες θεραπείας με ατορβαστατίνη η μέση μείωση ήταν 0,1ng/mL, συγκρινόμενη με μηδενική διαφοροποίηση στην ομάδα του placebo. Παρότι τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά, παρέχουν υποστηρικτικό ρόλο στη μελετώμενη σχέση στατινών - PSA.[24]

Μια άλλη σημαντική αναδρομική έρευνα από τους Hamilton et al, περιελάμβανε 1214 άνδρες που ελάμβαναν στατίνες από το 1990 έως το 2006. Στην έρευνα υπολογίστηκε το PSA δύο χρόνια πριν την έναρξη της θεραπείας με στατίνες και ένα χρόνο μετά, ενώ αποκλείστηκαν όσοι ελάμβαναν ανδρογόνα ή θεραπεία με φιναστερίδη, ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, όσοι είχαν PSA μεγαλύτερο από 10ng/mL προ της αντιλιπιδαιμικής αγωγής και όσοι είχαν υποβληθεί σε ουρολογική χειρουργική επέμβαση. Μετά την έναρξη της στατίνης η μέση μείωση της LDL χοληστερόλης ήταν 27,5% και του PSA 4,1%. Ο μέσος χρόνος από την έναρξη της αντιλιπιδαιμικής αγωγής έως τη μεγαλύτερη πτώση του PSA ήταν 214 ημέρες. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η μείωση του PSA είχε θετική συσχέτιση με τη μείωση της τιμής της LDL χοληστερόλης. Συγκεκριμένα, σε κάθε 10% μείωση στην LDL χοληστερόλη αντιστοιχούσε μείωση του PSA κατά 1,64%. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι στους άνδρες υπό αγωγή με στατίνη στους οποίους δεν υπήρξε μείωση στην LDL χοληστερόλη, υπήρξε αντίθετα αύξηση στη μέση τιμή του PSA. Στα συμπεράσματα της έρευνας, ο Hamilton καταλήγει ότι σε ίδια δόση στατίνης (20mg σιμβαστατίνης) η παρατηρούμενη μείωση του PSA είναι μεγαλύτερη όταν η αρχική τιμή αυτού υπερβαίνει το 4,0ng/mL. Αναλυτικότερα, παρατήρησε μείωση 12,5% σε αρχική τιμή πάνω από 4,0ng/mL και αντίστοιχα 8,5% σε αρχική τιμή PSA κάτω από 4,0ng/mL.[25]

Το 2008, οι Σταματίου και συν. μελέτησαν την επίδραση της λοβαστατίνης στη συμβατική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων από το κατώτερο ουροποιητικό. 33 άνδρες άνω των 50 ετών με προστατικό όγκο μεγαλύτερο από 40 ml και ολικό PSA μεγαλύτερο από 1,5ng/mL συμπεριελήφθηκαν στη μελέτη. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με κριτήριο την υπερλιπιδαιμία. Από αυτούς, 18 με ΚΥΠ και υπερλιπιδαιμία έλαβαν λοβαστατίνη 80mg ημερησίως και φιναστερίδη 5 mg ημερησίως, ενώ οι υπόλοιποι 15 χωρίς υπερλιπιδαιμία έλαβαν 5 mg φιναστερίδης μόνο. Μετά από 4 μήνες παρακολούθησης η πρώτη ομάδα είχε μείωση στη μέση τιμή του PSA κατά 0,98ng/mL σε σχέση με την αρχική, ενώ η δεύτερη 0,72ng/mL. Η μη στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσά τους αποδόθηκε στο μικρό αριθμό των ασθενών και στη χρονικά μικρή σχεδίαση της έρευνας. [26]

Ακόμα πιο πρόσφατα, το 2009, οι Mener et al χρησιμοποιώντας τα ιατρικά αρχεία του πανεπιστημίου του Rochester μελέτησαν το PSA 962 ανδρών 2 χρόνια πριν την έναρξη αντιλιπιδαιμικής αγωγής με στατίνη και ένα χρόνο μετά. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα ίδια με του Hamilton, ενώ οι χορηγούμενες δόσεις στατινών μετατράπηκαν σε δόση ισοδύναμη με 20mg σιμβαστατίνης προκειμένου να είναι τα αποτελέσματα συγκρίσιμα. Η μέση μείωση στη τιμή του PSA ανήλθε στο 8,04%. Οι ασθενείς που ελάμβαναν ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, λοβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη και σιμβαστατίνη είχαν μέση μείωση στο PSA 0,22ng/mL, 0,27 ng/mL, 0,383 ng/mL, 0,316 ng/mL, 0,286 ng/mL και 0,316 ng/mL, αντίστοιχα.[27]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι στατίνες έχουν αδιαμφισβήτητο ρόλο στη βιολογία του προστατικού κυττάρου. Είναι φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση της χοληστερόλης και ασκούν καρδιοπροστατευτική δράση σε χαμηλές συγκεντρώσεις, ενώ πλέον υπάρχουν επιστημονικά και κλινικά δεδομένα που υποστηρίζουν την υπόθεση της συσχέτισής τους με τη μείωση της τιμής του PSA. Η τελευταία εμφανίζεται σε χορήγηση στατινών μεγαλύτερη των 6 μηνών και ενισχύεται ακόμα περισσότερο όταν το διάστημα χορήγησης υπερβαίνει τα 2 έτη. Η βασική έρευνα μέχρι σήμερα οδηγεί στο συμπέρασμα πως οι αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης ελαττώνουν τα επίπεδα του PSA στους άνδρες, αναστέλλοντας κυρίως την προστατική κυτταρική ανάπτυξη. Η μείωση του PSA που σχετίζεται με τη χρήση των στατινών φαίνεται να είναι πιο έκδηλη σε μεγάλη μείωση της LDL χοληστερόλης, σε υψηλές δόσεις στατινών και σε υψηλό PSA πριν την έναρξη της θεραπείας.

Ο κλινικός ιατρός που χρησιμοποιεί το PSA σαν εργαλείο παρακολούθησης του καρκίνου ή ακόμα περισσότερο στον προσυμπτωματικό έλεγχο αυτού, και καλείται να αποφασίσει για μια πιθανή διενέργεια βιοψίας θα πρέπει να γνωρίζει τις αναφερόμενες ιδιότητες των στατινών και να τις λαμβάνει υπόψη στην κλινική πράξη. Παρά την πρόοδο των τελευταίων ετών και τη μεγαλύτερη γνώση μας για τη δράση των στατινών, απαιτούνται περισσότερες εμπεριστατωμένες έρευνες για τη σωστή ανίχνευση του καρκίνου του προστάτη και τον επαναπροσδιορισμό των ορίων του PSA σε ομάδες δυσλιπιδαιμικών ασθενών.

SUMMARY

I. Chrisogonidis, A. Zisopoulos

Statins and PSA correlation. Hellenic Urology 2013, 25: 23-29

Department of Urology, "Agios Dimitrios" General Hospital of Thessaloniki

Prostate specific antigen (PSA) is a serine protease that is exclusively produced in the prostate and its detection is the only laboratory test available for screening men for prostate cancer. The interpretation of PSA values is difficult since it is specific for prostate tissue and cellular growth, but not for prostate cancer. Pharmacologic therapy for hyperlipidemia, such as statins, may influence prostate cellular growth and subsequently PSA levels in patients. Statins, with variable efficacy, have been previously shown to inhibit cellular inflammation, angiogenesis, proliferation and migration, while promoting apoptosis in prostate cells by inhibiting the conversion of HMG-CoA to mevalonate. Thus, statins may subsequently decrease PSA levels, an effect recently observed in various cohorts. There is scientific and clinical evidence supporting the observations that statins are associated with an overall reduction in serum PSA in men as shown in this review.

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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

2. 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

3. OESTERLING JE, JACOBSEN SJ, CHUTE CG, GUESS HA, GIRMAN CJ, PANSER LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. J Am Med Assoc 1993, 270: 860-864

4. 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

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

6. CHAN KK, OZA AM, SIU LL. The statins as anticancer agents. Clin Cancer Res 2003, 9: 10-19

7. LEE J, LEE I, PARK C, KANG WK. Lovastatin induced RhoA modulation and its effect on senescence in prostate cancer cells. Biochem Biophys Res Commun 2006, 339: 748-754

8. PAPADOPOULOS G, DELAKAS D, NAKOPOULOU L, KASSIMATIS T. Statins and prostate cancer: molecular and clinical aspects. Eur J Cancer 2011, 47: 819-30

9. WANG C, TAO W, WANG Y, BIKOW J, LU B, KEATING A, et al. Rosuvastatin, identified from a ze-

brafish chemical genetic screen for antiangiogenic compounds, suppresses the growth of prostate cancer. Eur Urol 2010, 58: 418-426

10. WEIS M, HEESCHEN C, GLASSFORD AJ, COOKE JP. Statins have biphasic effects on angiogenesis. Circulation 2002, 105: 739-745

11. PAUMELLE R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors mediate pleiotropic actions of statins. Circ Res 2007, 100: 1394-1395

12. 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

13. IGEL M, et al. Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin. J Clin Pharmacol 2002, 42: 835-845

14. LOCKE JA, GUNS ES, LUBIK AA, ADOMAT HH, HENDY SC, WOOD CA, et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. Cancer Res 2008, 68: 6407-6415

15. HALL SA, et al. Do statins affect androgen levels in men? Results from the Boston Area Community Health Survey. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007, 16: 1587-1594

16. DOBS AS, et al. Effects of simvastatin and pravastatin on gonadal function in male hypercholesterolemic patients. Metabolism 2000, 49: 115-121

17. SCHAFFNER GP. Effect of cholesterol-lowering agents. In Benign Prostatic Hypertrophy. (Hinman, F., Jr., ed.). 1983; pp. 280, Springer-Verlag, New York

18. CARRUBA G. Estrogen and prostate cancer: an eclipsed truth in an androgen-dominated scenario. J Cell Biochem 2007, 102: 899-911

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

20. 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: 2653-2655

21. CYRUS-DAVID MS, WEINBERG, A, THOMPSON T, KADMON D. The effect of statins on serum prostate specific antigen levels in a cohort of airline pilots: a preliminary report. J Urol 2005, 173, 1923-1925

22. 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. J Urol 2005, 66: 1150-1154

23. 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

24. MILLS IW, CROSSLAND A, PATEL A, RAMONAS H. Atorvastatin treatment for men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic enlargement. Eur Urol 2007, 52: 503-509

25. 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

26. STAMATIOU KN, ZAGLAVIRA P, SKOLARIKOS A, SOFRAS F. The effects of lovastatin on conventional medical treatment of lower urinary tract symptoms with finasteride. Clin Urol 2008, 34: 555-562

27. MENER DJ, CAMBIO A, STODDARD DG, MARTIN BA, PALAPATTU GS. The impact of HMG-CoA reductase therapy on serum PSA. Prostate 2010, 70: 608-615