

# Statinok és az emésztőrendszeri daganatok

Sági Veronika dr.<sup>1</sup> ■ Herszényi László dr.<sup>2</sup>  
Tulassay Zsolt dr.<sup>2</sup> ■ Gasztonyi Beáta dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály, Zalaegerszeg

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A statinok tumorképződésre gyakorolt gátlóhatása állatkísérletekben és humán daganatsejtvonalakkal végzett vizsgálatok során többféle emésztőrendszeri tumor esetében is igazolódott. A statinok kemopreventív hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott, de a megnövekedett oxidatív stressz, a fokozott autofágia, a pro- és antiproliferatív fehérjék expressziójának megváltozása és a sejten belüli jelátviteli útvonalak befolyásolása szerepet játszik. A nagy elemszámú, randomizált klinikai tanulmányok egyelőre nem igazolták a kísérletes adatok alapján várt eredményeket. Jelen összefoglaló célja, hogy bemutassa a statinok kemopreventív szerepéről eddig megjelent irodalmi adatokat az egyes emésztőrendszeri daganatok vonatkozásában. A klinikai vizsgálatok eredményei alapján elmondható, hogy 10–20 mg/nap dózisú statin esetén nem vagy csak minimális tumorprotektív hatás észlelhető. Hidrofil statinok esetén nincs, hidrofób statinoknál azonban szignifikáns a kemopreventív hatás. 30–40 mg/nap dózisban történő, hosszan tartó szedés hatásairól kevés adat áll rendelkezésre. A statinok hatásának hosszú távú vizsgálata – vegyülettípus és dózis szerint alcsoport-analízist végezve – valamennyi emésztőrendszeri daganat esetében szükséges a későbbiekben. A statinokkal történő kemoprevenció nem része a mindennapi orvosi gyakorlatnak. A statinok kemopreventív céllal történő alkalmazása nem helyettesítheti a rendszeres onkológiai szűrést és követést. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(18), 687–693.

**Kulcsszavak:** statin, kemoprevenció, emésztőrendszeri daganatok

## Statins and gastrointestinal cancers

The antitumour effect of statins has already been proven in animal experiments and human cancer cell lines in several gastrointestinal cancers. The chemopreventive mechanism is not completely clarified but the enhancement of oxidative stress, increased autophagy, altered expression of pro- and antiproliferative proteins and their influence on intracellular signaling pathways may play a role. Randomized studies, however, failed to confirm the expected results obtained from experimental studies. The goal of this review is to summarize the data available in the literature regarding the chemopreventive effects of statins on several gastrointestinal cancers. Results of clinical trials suggest that 10–20 mg statin daily has no or minimal antitumour effect. Chemopreventive effect of hydrophilic statins could not be detected but it seems to be significant in the case of hydrophobic statins. There are only few data available on the long-term daily use of 30–40 mg statins. Further long-term evaluation of the effect of statins regarding gastrointestinal cancers is needed, and an analysis of compound- and dose-related subgroups would be beneficial. Chemoprevention with statins cannot yet be accepted as standard medical practice. Use of statins as chemopreventive agents cannot be a substitute for regular oncological screening or surveillance.

**Keywords:** statin, chemoprevention, gastrointestinal cancers

Sági, V., Herszényi, L., Tulassay, Zs., Gasztonyi, B. [Statins and gastrointestinal cancers]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(18), 687–693.

(Beérkezett: 2014. február 18.; elfogadva: 2014. március 13.)

**Rövidítések**

BAX = BCL2-asszociált protein X; BCL2 = (B cell lymphoma 2) B-sejt lymphoma 2; BMP = (bone morphogenic protein) csont morfogénikus protein; BRCA1 = (breast cancer 1) emlődagana-  
 nat 1; CDK4 = ciklindependens kináz 4; cIAP1 = (cellular inhibitor of apoptosis protein-1) sejten belüli apoptózisprotein-1-gátló; CIMP = (cytosine-phospho-guanine island methylator phenotype) citozin-foszfo-guanin sziget metilátor fenotípus; EGFR = (epidermal growth factor receptor) epidermális növekedési faktor; HMG-koenzim-A = hidroxi-metil-glutaril-koenzim-A; KRAS = (Kristen rat sarcoma viral oncogen) Kristen patkány sarcoma virális onkogén; MSI = mikroszatellita instabilitás; OATP2 = organikus anion transzporter protein 2; p-MEK1 = (phospho-MAPK/ERK kinase 1 = mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase) mitogénaktivált proteinkináz/extracelluláris jel által szabályozott kináz kináz 2 foszforilált formája; p-MEK2 = (phospho-MAPK/ERK kinase 1 = mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase) mitogénaktivált proteinkináz/extracelluláris jel által szabályozott kináz kináz 2 foszforilált formája; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vasculáris endothelialis növekedési faktor

Az emésztőrendszeri daganatok kialakulásában számos etiológiai tényező ismert. A gyomorrák kialakulásában fontos tényező a fokozott sófogyasztás és a *Helicobacter pylori* jelenléte. A hepatocellularis carcinoma előfordulását a túlzott alkoholfogyasztás, az aflatoxinnal szennyezett élelmiszerek, a krónikus B- és C-vírus hepatitisek többszörösére növelik. A vastagbélrák esetében a füstölt húskészítmények fogyasztása bizonyítottan fokozza az incidenciát. Ezek az ismeretek lehetővé teszik, hogy az életmódbeli és táplálkozási szokások változtatása révén az emésztőrendszeri daganatok egy része megelőzhetővé váljon. A társadalom életmódbeli szokásainak változtatását célzó népegészségügyi programok azonban költségesek, hatékonyságuk pedig sokszor elmarad a várttól, így érthető, hogy újabban nagy az érdeklődés a különböző kemoprevenációs lehetőségek iránt.

A kemoprevenációs stratégia lényege, hogy a karcinogenezis fázisainak (iniciáció, promóció, progresszió) valamelyikét gátoljuk. Számos karcinogén ismert, amely a szervezet által végzett biotranszformáció során aktiválódik. Ennek a folyamatnak szerepe van abban, hogy a bekerült hidrofób molekulák hidrophil oldalláncokat kapjanak, és így lehetségessé váljon kiválasztásuk. Amennyiben sok karcinogén van jelen, és a detoxifikációjuk csökkent kapacitású, onkogének aktiválódása és tumorszuppresszor gének inaktivációja eredményeképpen megtörténik az iniciáció. A tumorpromóció során az iniciált sejtek klonális expanziója következik be. Mivel a promóció folyamata reverzibilis, valamint a daganatképződés időtartama sok esetben akár tíz évet is meghaladhat, van esély a megváltozott intracelluláris jelátvitel kemopreventív szerekekkel való normalizálására [1].

Több tanulmány is megerősítette, hogy a statinok pleiotrop hatásainak egyike a tumorképződésre negatív ható intracelluláris jelátviteli utak serkentése. Mivel a

krónikus gyulladás fennállása is elősegíti a daganatképződést, ezért ennek gátlása nem szteroid típusú gyulladáscsökkentő szerekekkel tumorelles hatású lehet [1]. Ismeretes, hogy a statinok gyulladáscsökkentő és immunmoduláló hatással is rendelkeznek [2].

Napjaink egyik népszerű kutatási területe a statinok, azaz a hidroxi-metil-glutaril-koenzim-A-reduktáz-gátlók daganatokra gyakorolt hatásainak feltérképezése. Jelen tanulmány célja, hogy ismertesse a statinok lehetséges szerepét az emésztőrendszeri tumorok megelőzésében.

**A statinok tumorképződésre gyakorolt hatásai állatkísérletekben**

A statinok intracelluláris hatásainak egyike a farnezil-pirofoszfát- és geranilgeranil-pirofoszfát-szint csökkentése a mevalonát-útvonal gátlása révén. Részben ez a mechanizmus állhat a statinokkal kapcsolatban leírt tumorelles aktivitás hátterében. A mevalonát-útvonal gátlása együtt járhat a tumorsejtek apoptózisának fokozásával, az angiogenezis és a metasztázisképzés csökkenésével [2].

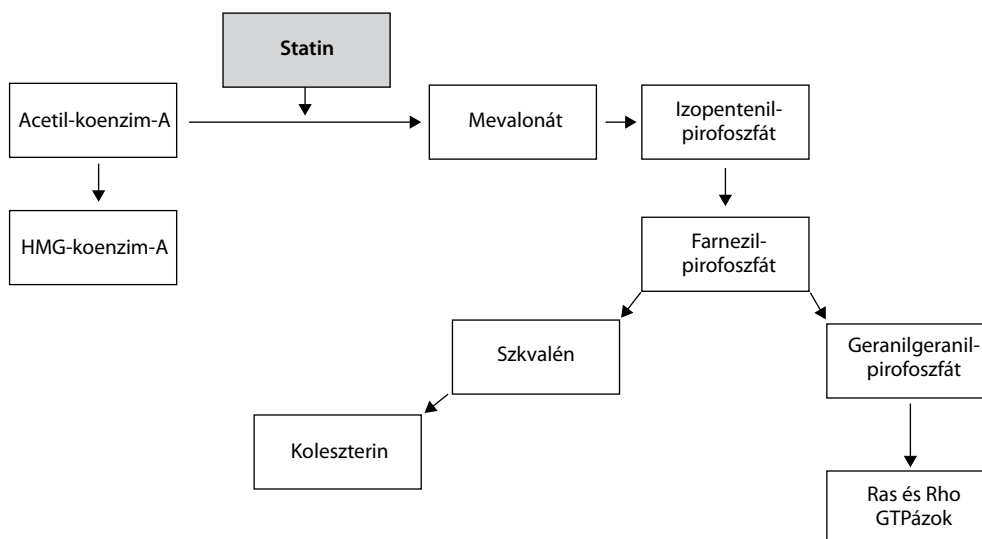
A statinokkal kapcsolatos állatkísérletek közül a rágcsálókon végzett tumormodellek hozták a statinok daganatképzést gátló hatásával kapcsolatos legfőbb eredményeket. Igazolódott, hogy az ectopiás HMG-koenzim-A-reduktáz-aktivitás fokozza mind a tumorosan transzformált, mind a normális sejtek osztódását xenograft állatmodellekben [3].

Simvastatint szájon át kapó patkányoknál kisebb a dietil-sztilbösztrol-dependens, irradiációval előidézett emlődagana-  
 tok előfordulása [4]. A hidrofób statinokkal kapcsolatban igazolódott, hogy jelentős tumorképződést gátló hatásuk van a p-MEK1 és MEK2 protein szintek csökkentése révén. Ezek a fehérjék a Ras/Raf/MEK/ERK jelátviteli kaszkádra hatnak, amely a sejtosztódást serkenti [5]. Simvastatinnal kezelt patkányokban a Bcl-2/Bax protein arány proapoptotikus irányba billen, és ez a magas gradusú emlőcarcinoma-sejteket alacsony gradusúvá alakítja [6]. A lovastatin egerekben csökkentette a dohányzás indukálta tüdőadenomák többgócúságát, de ezek méretére és előfordulására nem volt befolyással [7].

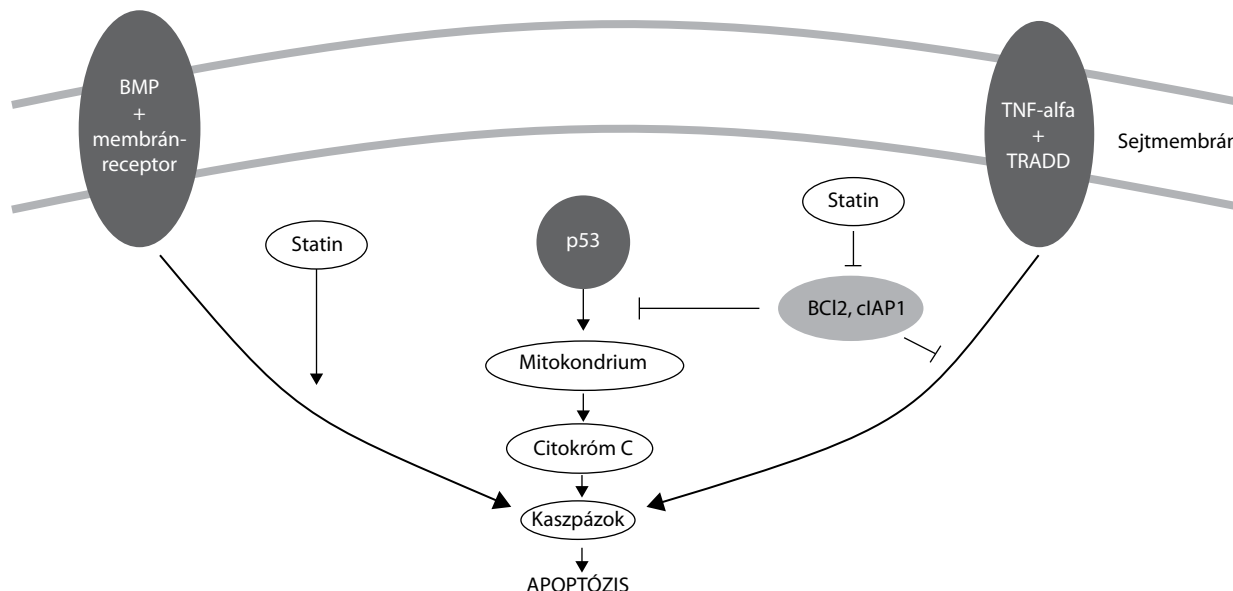
Rágcsálókban a statinok csökkentik az azoximetán indukálta coloneoplasiák kialakulását [1], valamint szintén csökkentik a polipképződést multiplex intestinalis neoplasiára genetikailag hajlamos (Min) egerekben [8].

Az atorvastatinnal kapcsolatban fény derült arra, hogy patkánycolontumor-modellekben csökkenti az intestinalis polipok előfordulását, fokozza az intestinalis tumorsejtek apoptózist [9], valamint csökkenti az adenocarcinoma előfordulását és többgócúságát [10]. A simvastatin is szignifikáns daganatgátló hatást fejt ki egércolontumor-modellekben [11].

Pancreastumorok esetén egérben a táplálékhoz adott atorvastatin az intraepithelialis neoplasiák ductalis adenocarcinomává progresszióját redukálja [12]. Pancreas-



1. ábra | A statinok hatása a mevalonát-útvonalra. A statinok gátolják a hidroxi-metil-glutaril-koenzim-A mevalonáttá alakulását, így több intermedier molekulával együtt csökken a geranilgeranil-pirofoszfát képződése is, amely a funkcióképes Ras és Rho GTPázok létrejöttéhez szükséges



2. ábra | A statinok hatása az apoptózisra. A statinok gátolják az antiapoptotikus hatású Bcl2 és cIAP1 fehérjéket, valamint serkentik a proapoptotikus BMP-útvonalat

carcinoma-xenograftok növekedését a lovastatin [13], a rosuvastatin, a cerivastatin és a fluvastatin is gátolja [14]. Állatmodellekben a statinok májtumorokban észlelt antiproliferatív hatásait is leírták [15].

### A statinok sejtvonalkísérletekben leírt hatásai

Napjainkban intenzív kutatás folyik a statinok tumoros sejtvonalakra gyakorolt tumorelles hatásával kapcsolatban. A hidroxi-metil-glutaril-koenzim-A-reduktáz enzim gátlása a koleszterinszintézis csökkentésén kívül

pleiotrop hatást fejt ki a sejten belüli jelátvitelre a mevalonát-útvonal egyéb intermedier molekuláinak gátlása révén (1. ábra). Csökken az izoprenoidok, a farnezil-pirofoszfát és a geranilgeranil-pirofoszfát szintje, amelyek szükségesek a sejt által termelt proteinek átíródást követő módosításához (izoprenilációjához) [16]. Az izopreniláció több membránfehérje biológiai funkciójához elengedhetetlen, mint a Ras és Rho GTPázok, amelyek a carcinogenesis folyamatában is részt vesznek [17].

Az eddigi információk szerint az izopreniláció szabályozása áll a statinok antiproliferatív és apoptózist elősegítő hatásmechanizmusának középpontjában [18].

Mivel sok tumor esetében fennáll a mevalonát-út vonal szabályozási zavara, amely elősegíti a progressziót, a statinok antiproliferatív hatása ilyenkor fokozottan érvényesül [19]. In vitro colorectalis carcinomasejt-vonalakban a hidroxil-metil-glutaril-koenzim-A-reduktáz enzim gén expressziója fokozott. Ez magyarázhatja a statinok in vitro megfigyelt antiproliferatív hatását, amely különböző mechanizmusokból áll: a statinok serkentik a proapoptotikus fehérjék aktivitását, elősegítik a sejtciklus leállítását, valamint gátolják az áttétképződést [20].

Sejtvonalkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a statinok negatívan befolyásolják a vastagbél daganatok képződését. A mechanizmus még nem minden részletében tisztázott, de a megnövekedett oxidatív stressz, a fokozott autofágia, a pro- és antiproliferatív fehérjék expressziójának megváltozása és a BMP (bone morphogenic protein) jelátviteli út vonal befolyásolása biztosan szerepet játszik [21]. Az antiapoptotikus proteinek, mint a BCL2 és cIAP1, statin jelenlétében szuppresszió alá kerülnek, és a proapoptotikus fehérjék, mint a BMP, aktivációja következik be [22] (2. ábra). A simvastatin csökkenti a tumorok angiogenezisét VEGF-gátlás révén [23]. Tenyésztésben és in vivo xenograftkísérletben is leírták, hogy a lovastatin alkalmazása csökkenti az emlőtumor sejtek proliferációs képességét, amely kifejezettebb volt BRCA1-overexpresszió meglétekor a ciklin D1-CDK4-p21WAF1/CIP1 sejtciklus-reguláló jelátviteli út vonal befolyásolása útján [24]. In vitro kísérleti adatok szerint a statinok kemoterápia kiegészítésére is alkalmazhatóak lennének vastagbél daganatok esetén. A simvastatin alkalmazása például áttörheti a colontumor sejtek EGFR-inhibitor rezisztenciáját KRAS-mutáció esetén [25], a lovastatin pedig epigenetikus mechanizmuson keresztül serkenti a daganatsejtek differenciálódását és növeli az érzékenységüket 5-fluorouracilra [26]. Colontumorok esetében felmerült, hogy a statinok által kifejtett daganatellenes hatás függ a KRAS-mutáció-státustól, a mikroszatellit instabilitás (MSI) mértékétől, CpG-sziget-metilátor-fenotípus- (CIMP-) státustól és a tumor lokalizációjától. Egy nemrégiben közölt tanulmány eredménye alapján a vastagbél daganatok eltérő MSI- és CIMP-státusa nem járt együtt statinhatásban jelentkező különbséggel, azonban a KRAS-mutáció vizsgálatából származó adatok arra utalnak, hogy inverz összefüggés áll fenn a statinszedés és a vad típusú KRAS-sal rendelkező colontumorok között [27]. A statinok lehetséges fontosabb tumorelles hatását az 1. táblázat foglalja össze.

## A statinok dokumentált hatásai randomizált klinikai tanulmányokban

A statinok tumorképződésre gyakorolt szerepét régóta vizsgálják. A gyógyszer csoport forgalomba kerülése óta történnek vizsgálatok a hosszú távú biztonságosságukat illetően, és az első, megfigyelésekből származó adatok alapján úgy tűnt, hogy a szérumkoleszterin-szint csökkentése a nem szív-ér rendszeri mortalitás (beleértve a

### 1. táblázat | A statinok lehetséges fontosabb tumorelles hatásai

- A hidroxil-metil-glutaril-koenzim-A-reduktáz enzim gátlása.
- Apoptózis indukciója.
- Proliferáció gátlása.
- Sejtciklus leállításának indukciója.
- Áttétképzés gátlása.
- Megnövekedett oxidatív stressz.
- Fokozott autofágia.
- Pro- és antiproliferatív fehérjék expressziójának megváltoztatása.
- Bone morphogenic protein jelátviteli út vonal befolyásolása.
- Tumorangiogenesis gátlása.

tumor okozta halálozást) növekedését okozza. Az észlelt összefüggés utólagos vizsgálata szerint azonban ezt az eredményt a nem megfelelő randomizáció és fordított ok-okozati viszony magyarázza, ugyanis az alacsony szérumkoleszterin-szint okkult daganatos betegség következményének bizonyult [28, 29].

A statinok elterjedése óta jelentős növekedés következett be a statint szedő betegek számában; napjainkra az átlagpopuláció harmada érintett. Időközben bebizonyosodott, hogy a statinok nemcsak hogy nem növelik a daganatok előfordulását, hanem kísérletekből származó adatok szerint sokféle tumor esetében incidenciacsökkenést eredményeznek [2]. A pravastatin és simvastatin alkalmazásával kapcsolatban készült randomizált klinikai tanulmányok, amelyek elsősorban a statinokkal végzett cardiovascularis prevenció hatékonyságát mérték fel, nem írtak le szignifikáns különbséget statint szedő és nem szedő betegek között a daganat előfordulása vonatkozásában [30, 31]. Azóta megnőtt a rendelkezésre álló adatok száma a statinok eltérő fajtáit izoláltan vizsgáló tanulmányok megjelenése folytán, és a hidrofób statinok jelentősebb kemopreventív hatása igazolódott. A statinszedés populációszerre növekvő időtartama lehetővé tette a gondosan randomizált, hosszú távú követéses vizsgálatok lefolytatását. Több tumorfajta esetén is szignifikáns negatív összefüggést írtak le a daganatok előfordulása és a statin szedése között. A legtöbb adat emésztőszervi daganatok előfordulásának tanulmányozásából származott: főként a nyelőcső [32], a gyomor [33], a hasnyálmirigy [34] és a máj daganatait [35] vizsgálták, de az emlőrák prevenciójában is észleltek evidenciát [36].

## A statinok tumorpreventív hatása daganattípus szerint

### Nyelőcsőtumorok

A klinikai tanulmányokból származó adatok szerint a szív-ér rendszeri prevencióban szokásos dózisú statin alkalmazása kismértékben csökkenti a nyelőcsődaganatok előfordulását [37], de az eredmények ellentmondásosak.

Valós következtetések levonását korlátozza az a tény, hogy öt évnél hosszabb követéses vizsgálat ez irányba még nem történt, és a kemopreventív hatást a nyelőcső-tumorerősség típusaira bontva sem vizsgálták. A statinok preventív szerepe Barrett-oesophagus meglétekor a legkifejezettebb [38], és az sem elhanyagolható tény, hogy a hatást kis dózisu nem szteroid típusu gyulladáscsökkentő szerekkel való kombináció fokozza [39].

### *Gyomordaganatok*

Az eddig elvégzett randomizált klinikai tanulmányok legtöbbje nem igazolta a statinok kemopreventív hatását gyomortumor esetében [40]. Rövid távu statinszedés nem csökkenti a gyomordaganatok előfordulását [41]. A pravastatinról bebizonyosodott, hogy előrehaladott gyomoradenocarcinomás betegek konvencionális kemoterápiája mellé adva nem növeli a túlélés hosszát [42].

### *Vastagbél-daganat*

Kísérletes adatok szerint a statinok gátolják a colorectalis daganatok képződését. A humán vizsgálatokból nyert eredmények azonban ellentmondásosak. Néhány esetkontroll vizsgálat kimutatta ugyan a tumorpreventív hatásukat, de a legtöbb nagy, randomizált klinikai tanulmány nem talált statisztikailag szignifikáns védőhatást [27, 43]. Egy 2004-ben végzett vizsgálat alapján nagy dózisu statint szedő betegeknél 10 évig tartó követés során nem szignifikáns colontumorelőfordulás-csökkenés igazolódott [44].

### *Hasnyálmirigy-tumor*

Bonovas és mtsai 2008-ban közétett metaanalízise [45] és Bradley és mtsai 2010-ben publikált brit tanulmánya alapján a koleszterinszint-csökkentési célnak megfelelő dózisu statin szedése sem rövid, sem hosszú távon nem csökkenti a pancreas ductalis carcinoma előfordulásának gyakoriságát [46]. Egy három évvel korábbi amerikai tanulmány szintén nem észlelt összefüggést a statin alkalmazása és a hasnyálmirigy-daganatok incidenciája között [34].

### *Máj-daganatok*

Igen kevés tanulmány célozta meg a statinszedés és a májdaganatok előfordulása között fellelhető összefüggések tisztázását [47], azonban egy követéses vizsgálat kimutatta, hogy a statinok alkalmazása szignifikánsan csökkenti diabeteses betegek körében a hepatocellularis carcinoma előfordulását [48]. Egy nemrég készült tanulmány alapján az atorvastatin, simvastatin és lovastatin szedése esetén szignifikánsan kisebb a hepatocellularis carcinoma incidenciája az átlagpopulációhoz viszonyítva [49].

## **A statinok tumorpreventív hatása a statin típusa és dózisa szerint**

A statinok hasonló alapvázal rendelkező molekulák, azonban az oldalláncaik eltérőek. Ez alapján megkülönböztetünk hidrofób és hidrofil statinokat. A lovastatin, simvastatin, fluvastatin és atorvastatin hidrofób karakterűek, ezért diffúzió útján jutnak be a célsejtekbe. A pravastatin és a rosuvastatin hidrofilek, így az OATP2 transzporter molekula közreműködésével képesek csak átjutni a sejtmembránon. A két csoport közötti különbség más-más farmakodinámiát és farmakokinetikát eredményez, így a kemopreventív tulajdonságukra is hatással van. A hidrofób statinokkal kapcsolatban leírták, hogy szignifikáns megelőző hatást fejtenek ki colontumorképződésre, míg a hidrofil statinoknál nem volt megfigyelhető ilyen összefüggés [2].

A CORONA tanulmány eredményei szerint napi 10 mg rosuvastatin nem okozott általános tumorincidencia-csökkenést a placebóval kezelt csoporthoz képest 32,8 hónap átlagos követési idő mellett. A JUPITER vizsgálat sem mutatott ki 10 mg-os rosuvastatin dózis kapcsán eltérő előfordulást a daganatos betegségek vonatkozásában a placebóhoz képest, 20 mg-os dózison azonban szignifikánsan kevesebben haltak meg rákos megbetegedés miatt, mint a placebót kapó csoportban [50].

A statinok egyike a leggyakrabban alkalmazott gyógyszer-csoportnak világszerte. A hosszú távu vizsgálatok eredményei alapján ma már tudjuk, hogy a statinok a koleszterin szérumszintjének csökkentésén kívül jelentős egyéb hatásokkal is rendelkeznek. Ezek közé sorolhatjuk a tumorképződésre gyakorolt gátlóhatását, amely állatkísérletekben, valamint humán daganatsejtvonalakkal végzett vizsgálatok során többféle emésztőrendszeri tumor esetében is igazolódott. A nagy, randomizált klinikai tanulmányok adatai azonban meglehetősen ellentmondásosak, így egyelőre nem igazolható, hogy a statinszedés szignifikánsan csökkenti az emésztőrendszeri daganatok előfordulását.

Alacsony dózisu statin (10–20 mg) esetén, a hidrofil és hidrofób statinalcsoportok elkülönítése nélkül legfeljebb 5 évig tartó szedés mellett az eddig elvégzett klinikai vizsgálatok alapján nem vagy csak minimális tumorprotektív hatás észlelhető emésztőrendszeri daganatok esetén. Hidrofób statinok vonatkozásában az irodalmi adatok alapján szignifikáns, de enyhe kemopreventív hatás megfigyelhető. Hosszu távu követéses vizsgálat kevés áll rendelkezésre. 30–40 mg/nap dózisban történő, legalább öt évig tartó szedés hatásairól csak szórványos adatok állnak rendelkezésre.

A statinok kemopreventív hatásmechanizmusa még nem minden részletében tisztázott, de a megnövekedett oxidatív stressz, a fokozott autofágia, a pro- és antiproliferatív fehérjék expressziójának megváltozása és a jelátviteli út vonal befolyásolása biztosan szerepet játszik.

A fentiek ismeretében a statinok kemopreventív célú alkalmazását illetően egyelőre ajánlás nem fogalmazható



meg, a statinok hatásának hosszú távú vizsgálatára – ve-  
gyülettípus és dózis szerint alcsoport-analízist végezve –  
valamennyi emésztőrendszeri daganat esetében még to-  
vábbi vizsgálatok szükségesek.

## Irodalom

- [1] Chun, K. S., Kim, E. H., Lee, S., et al.: Chemoprevention of gastrointestinal cancer: the reality and the dream. *Gut Liver*, 2013, 7(2), 137–149.
- [2] Gronich, N., Rennert, G.: Beyond aspirin – cancer prevention with statins, metformin and bisphosphonates. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2013, 10(11), 625–642.
- [3] Clendening, J. W., Pandya, A., Boutros, P. C., et al.: Dysregulation of the mevalonate pathway promotes transformation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2010, 107(34), 15051–15056.
- [4] Inano, H., Suzuki, K., Onoda, M., et al.: Anti-carcinogenic activity of simvastatin during the promotion phase of radiation-induced mammary tumorigenesis of rats. *Carcinogenesis*, 1997, 18(9), 1723–1727.
- [5] Campbell, M. J., Esserman, L. J., Zhou, Y., et al.: Breast cancer growth prevention by statins. *Cancer Res.*, 2006, 66(17), 8707–8713.
- [6] Kubatka, P., Kajo, K., Zihlavnikova, K., et al.: Immunohistochemical and histomorphological analysis of rat mammary tumors after simvastatin treatment. *Neoplasma*, 2012, 59(5), 516–523.
- [7] Hawk, M. A., Cesen, K. T., Siglin, J. C., et al.: Inhibition of lung tumor cell growth in vitro and mouse lung tumor formation by lovastatin. *Cancer Lett.*, 1996, 109(1–2), 217–222.
- [8] Teraoka, N., Mutoh, M., Takasu, S., et al.: Inhibition of intestinal polyp formation by pitavastatin, a HMG-CoA reductase inhibitor. *Cancer Prev. Res. (Phila.)*, 2011, 4(3), 445–453.
- [9] Swamy, M. V., Patlolla, J. M., Steele, V. E., et al.: Chemoprevention of familial adenomatous polyposis by low doses of atorvastatin and celecoxib given individually and in combination to APC-Min mice. *Cancer Res.*, 2006, 66(14), 7370–7377.
- [10] Suh, N., Reddy, B. S., DeCastro, A., et al.: Combination of atorvastatin with sulindac or naproxen profoundly inhibits colonic adenocarcinomas by suppressing the p65/β-catenin/cyclin D1 signaling pathway in rats. *Cancer Prev. Res. (Phila.)*, 2011, 4(11), 1895–1902.
- [11] Cho, S. J., Kim, J. S., Kim, J. M., et al.: Simvastatin induces apoptosis in human colon cancer cells and in tumor xenografts, and attenuates colitis-associated colon cancer in mice. *Int. J. Cancer*, 2008, 123(4), 951–957.
- [12] Mohammed, A., Qian, L., Janakiram, N. B., et al.: Atorvastatin delays progression of pancreatic lesions to carcinoma by regulating PI3/AKT signaling in p48<sup>Cre/+</sup> LSL-Kras<sup>G12D/+</sup> mice. *Int. J. Cancer*, 2012, 131(8), 1951–1962.
- [13] Sumi, S., Beauchamp, R. D., Townsend, C. M. Jr., et al.: Inhibition of pancreatic adenocarcinoma cell growth by lovastatin. *Gastroenterology*, 1992, 103(3), 982–989.
- [14] Gbelcová, H., Leniček, M., Zelenka, J., et al.: Differences in antitumor effects of various statins on human pancreatic cancer. *Int. J. Cancer*, 2008, 122(6), 1214–1221.
- [15] Björkhem-Bergman, L., Acimovic, J., Törndal, U. B., et al.: Lovastatin prevents carcinogenesis in a rat model for liver cancer. Effects of ubiquinone supplementation. *Anticancer Res.*, 2010, 30(4), 1105–1112.
- [16] Gazzerro, P., Proto, M. C., Gangemi, G., et al.: Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer. *Pharmacol. Rev.*, 2012, 64(1), 102–146.
- [17] Rathinam, R., Berrier, A., Alahari, S. K.: Role of Rho GTPases and their regulators in cancer progression. *Front. Biosci. (Landmark ed.)*, 2011, 16(7), 2561–2571.
- [18] Demierre, M. F., Higgins, P. D., Gruber, S. B., et al.: Statins and cancer prevention. *Nat. Rev. Cancer*, 2005, 5(12), 930–942.
- [19] Duncan, R. E., El-Sobehy, A., Archer, M. C.: Mevalonate promotes the growth of tumors derived from human cancer cells in vivo and stimulates proliferation in vitro with enhanced cyclin-dependent kinase-2 activity. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279(32), 33079–33084.
- [20] Herszényi, L., Farinati, F., Mibeller, P., et al.: Chemoprevention of colorectal cancer: feasibility in everyday practice? *Eur. J. Cancer Prev.*, 2008, 17(6), 502–514.
- [21] Lochhead, P., Chan, A. T.: Statins and colorectal cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013, 11(2), 109–118.
- [22] Bardou, M., Barkun, A., Martel, M.: Effect of statin therapy on colorectal cancer. *Gut*, 2010, 59(11), 1572–1585.
- [23] Zhu, X. Y., Dagbini, E., Chade, A. R., et al.: Disparate effects of simvastatin on angiogenesis during hypoxia and inflammation. *Life Sci.*, 2008, 89(23–24), 801–809.
- [24] Yu, X., Luo, Y., Zhou, Y., et al.: BRCA1 overexpression sensitizes cancer cells to lovastatin via regulation of cyclin D1-CDK4-p21WAF1/CIP1 pathway: analyses using a breast cancer cell line and tumoral xenograft model. *Int. J. Oncol.*, 2008, 33(3), 555–563.
- [25] Lee, J., Lee, I., Han, B., et al.: Effect of simvastatin on cetuximab resistance in human colorectal cancer with KRAS mutations. *J. Natl Cancer Inst.*, 2011, 103(8), 674–688.
- [26] Kodach, L. L., Jacobs, R. J., Voorneveld, P. W., et al.: Statins augment the chemosensitivity of colorectal cancer cells inducing epigenetic reprogramming and reducing colorectal cancer cell “stemness” via the bone morphogenetic protein pathway. *Gut*, 2011, 60(11), 1544–1553.
- [27] Lee, J. E., Baba, Y., Ng, K., et al.: Statin use and colorectal cancer risk according to molecular subtypes in two large prospective cohort studies. *Cancer Prev. Res. (Phila.)*, 2011, 4(11), 1808–1815.
- [28] Jacobs, D. R. Jr., Muldoon, M. E., Rästam, L.: Invited commentary: low blood cholesterol, nonillness mortality, and other non-atherosclerotic disease mortality: a search for causes and confounders. *Am. J. Epidemiol.*, 1995, 141(6), 518–522.
- [29] Sharp, S. J., Pocock, S. J.: Time trends in serum cholesterol before cancer death. *Epidemiology*, 1997, 8(2), 132–136.
- [30] Shepherd, J., Blaw, G. J., Murphy, M. B., et al.: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360(9346), 1623–1630.
- [31] Strandberg, T. E., Pyörälä, K., Cook, T. J., et al.: Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 2004, 364(9436), 771–777.
- [32] Nguyen, D. M., Richardson, P., El-Serag, H. B.: Medications (NSAIDs, statins, proton pump inhibitors) and the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett’s esophagus. *Gastroenterology*, 2010, 138(7), 2260–2266.
- [33] Chiu, H. F., Ho, S. C., Chang, C. C., et al.: Statins are associated with a reduced risk of gastric cancer: a population-based case-control study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106(12), 2098–2103.
- [34] Khurana, V., Sheth, A., Caldito, G., et al.: Statins reduce the risk of pancreatic cancer in humans: a case-control study of half a million veterans. *Pancreas*, 2007, 34(2), 260–265.
- [35] Chiu, H. F., Ho, S. C., Chen, C. C., et al.: Statin use and the risk of liver cancer: a population-based case-control study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106(5), 894–898.
- [36] Caulley, J. A., McTiernan, A., Rodabough, R. J., et al.: Statin use and breast cancer: prospective results from the Women’s Health Initiative. *J. Natl Cancer Inst.*, 2006, 98(10), 700–707.
- [37] Half, E., Arber, N.: Chemoprevention of gastrointestinal neoplasia. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2013, 15(5), 320.
- [38] Winberg, H., Lindblad, M., Lagergren, J., et al.: Risk factors and chemoprevention in Barrett’s esophagus – an update. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2012, 47(4), 397–406.

- [39] *Singh, S., Singh, A. G., Singh, P. P., et al.*: Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013, *11*(6), 620–629.
- [40] *Shimoyama, S.*: Statins and gastric cancer risk. *Hepatology*, 2011, *58*(107–108), 1057–1061.
- [41] *Singh, P. P., Singh, S.*: Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol.*, 2013, *24*(7), 1721–1730.
- [42] *Konings, I. R., van der Gaast, A., van der Wijk, L. J., et al.*: The addition of pravastatin to chemotherapy in advanced gastric carcinoma: a randomised phase II trial. *Eur. J. Cancer*, 2010, *46*(18), 3200–3204.
- [43] *Singh, H., Mahmud, S. M., Turner, D., et al.*: Long-term use of statins and risk of colorectal cancer: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, *104*(12), 3015–3023.
- [44] *Hersényi, L., Juhász, M., Prónai, L., et al.*: Chemoprevention of colorectal cancer. [A vastagbélrák kemoprofilaxisa.] *Orv. Hetil.*, 2004, *145*(12), 603–610. [Hungarian]
- [45] *Bonovas, S., Filioussi, K., Sitaras, N. M.*: Statins are not associated with a reduced risk of pancreatic cancer at the population level, when taken at low doses for managing hypercholesterolemia: Evidence from a meta-analysis of 12 studies. *Am. J. Gastroenterol.*, 2008, *103*(10), 2646–2651.
- [46] *Bradley, M. C., Hughes, C. M., Cantwell, M. M., et al.*: Statins and pancreatic cancer risk: a nested case-control study. *Cancer Causes Control*, 2010, *21*(12), 2093–2100.
- [47] *Singh, S., Singh, P. P., Singh, A. G., et al.*: Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2013, *144*(2), 323–332.
- [48] *El-Serag, H. B., Johnson, M. L., Hachem, C., et al.*: Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. *Gastroenterology*, 2009, *136*(5), 1601–1608.
- [49] *Lai, S. W., Liao, K. F., Lai, H. C., et al.*: Statin use and risk of hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Epidemiol.*, 2013, *28*(6), 485–492.
- [50] *Kostapanos, M. S., Milionis, H. J., Elisaf, M. S.*: Rosuvastatin-associated adverse effects and drug-drug interactions in the clinical setting of dyslipidemia. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 2010, *10*(1), 11–28.

(Sági Veronika dr.,  
Zalaegerszeg, Zrínyi M. u. 1., 8900  
e-mail: veronika.sagi@stud.aok.pte.hu)

## A rendezvények és a kongresszusi híryanagok leadásának határideje

a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.  
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:  
**Orvosi Hetilap titkársága:** Budai.Edit@akkr.hu  
**Akadémiai Kiadó Zrt.**