

*Original***Influencia del empleo de estatinas en el cáncer de próstata clínicamente localizado tratado con prostatectomía radical**

Enrique Rijo Mora, José A. Lorente Garin, Oscar Bielsa Galí, Albert Frances Comalat, Lluís Fumadó Ciutat, Octavio Arango Toro

Servicio de Urología. Hospital del Mar. Barcelona, España

Resumen

Introducción: El empleo de estatinas se ha relacionado con la reducción del riesgo, progresión y mortalidad de algunos tumores, incluyendo el cáncer de próstata (CP). Según estudios recientes el tratamiento con estatinas a largo plazo no reduce significativamente el riesgo de padecer CP pero parece conferir un efecto protector frente al CP avanzado o agresivo. No existen datos concluyentes del efecto potencial en los pacientes diagnosticados de CP clínicamente localizado y sometidos a tratamiento radical.

Material y métodos: Se realiza un análisis retrospectivo en una cohorte de 250 pacientes no sometidos a cribado y diagnosticados en la práctica clínica de CP localizado (T1c-T2cNxM0) tratados con prostatectomía radical desde el año 2001 a 2008. Se recogen las variables clínicas y patológicas además de la existencia de dislipemia y el tratamiento con estatinas durante al menos 5 años.

Se empleó un análisis de regresión logística para determinar las variables independientes predictoras de una patología más favorable.

Resultados: En el análisis univariante hemos encontrado relación entre el tratamiento con estatinas, la presencia de carcinoma insignificante y el grupo de riesgo de recidiva bajo o intermedio. Sin embargo, esta relación no es independiente en el análisis multivariante.

Discusión: La hipótesis sobre el potencial efecto de las estatinas en la prevención o la inhibición del desarrollo del cáncer de alto riesgo necesita de ensayos clínicos diseñados para analizar este objetivo.

Existen datos no concluyentes que parecen favorecer a los pacientes tratados con estatinas presentando un menor riesgo de CP de alto grado y probablemente letal.

Palabras clave: Cáncer de próstata. Estatinas. Prevención. Prostatectomía.

The impact of statins use in clinically localized prostate cancer treated with radical prostatectomy**Abstract**

Introduction: Use of statins has been associated with reduced risk, progression and mortality of some tumors, including prostate cancer (CaP).

According to recent Studies, long-term treatment with statins significantly reduces the risk of PC and also confers a protective effect against advanced or aggressive CaP. However, there is no conclusive data regarding the potential effect on patients diagnosed with clinically localized CaP undergoing radical treatment.

Materials and methods: A retrospective study was performed in a cohort of 250 patients that did not undergo screening and diagnosis in clinical practice of localized CaP (T1c-T2cNxM0). All patients were treated with radical prostatectomy between 2001 and 2008. Data about clinical and pathological findings, and also the existence of dyslipemia as well as treatment with statins for at least 5 years was collected and analyzed.

A logistic regression analysis was performed to determine the independent predictive variables related with a more favorable pathology.

Results: In our study, we found a relationship, using a univariate analysis, between treatment with statins and the presence of insignificant carcinoma in the group with low or intermediate risk of recurrence. However, this relationship is not independent when we applied a multivariate analysis.

Discussion: Hypothesis about the potential effect of the statins preventing or inhibiting the development of high risk CaP needs to be proven applying specific clinical trials designed for this purpose.

There isn't conclusive data that demonstrate that statins lower the risk of development of potentially lethal high grade CaP.

Keywords: Prostate cancer. Statins. Prevention. Prostatectomy.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado un impacto significativo en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes dislipémicos con los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa). Se ha propuesto la potencial utilidad de estos agentes en otras situaciones como el Alzheimer, la disfunción eréctil, la esclerosis múltiple o la artritis reumatoide. El empleo de estos agentes también se ha relacionado con la reducción del riesgo, progresión y mortalidad de algunos tumores, incluyendo el cáncer de próstata (CP). Según un reciente meta-análisis en el que se analizan 6 ensayos clínicos randomizados y 13 estudios observacionales, el tratamiento a largo plazo con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) no reduce significativamente el riesgo de padecer CP pero parece conferir un efecto protector frente al CP avanzado o agresivo. Sin embargo, no existen datos epidemiológicos concluyentes del efecto potencial en los pacientes diagnosticados de CP clínicamente localizado y sometidos a tratamiento radical. Nuestro estudio evalúa el impacto del tratamiento con estatinas a largo plazo en la presentación clínica y patológica de una cohorte de pacientes diagnosticados de CP clínicamente localizado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un análisis retrospectivo en una cohorte de 250 pacientes no sometidos a cribado y diagnosticados en la práctica clínica de CP localizado (T1c-T2cNxM0) tratados con prostatectomía radical en el Hospital del Mar desde el año 2001 a 2008. Se recogen las variables clínicas y patológicas además de la existencia de dislipemia y el tratamiento con estatinas durante al menos 5 años. Las variables continuas clínicas y patológicas fueron comparadas por grupos mediante un test t de student. Las variables categóricas se compararon mediante un análisis de Chi-cuadrado. Se empleó un análisis de regresión logística (*forward stepwise*) para determinar las variables independientes predictoras de una patología más favorable (carcinoma clínicamente insignificante y grupos de riesgo de progresión bajo e intermedio de la NCCN). El estudio estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 13.0 (SPSS, Chicago, Ill.).

RESULTADOS

Cien pacientes (40%) presentan dislipemia definida por cifras de colesterol sérico superior a 200 mg/dL, de los cuales treinta son tratados con dieta

y setenta con diferentes estatinas. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que tomaban estatinas y el resto en la edad, índice de masa corporal, ingesta de AAS, PSA al diagnóstico, volumen prostático, volumen tumoral y porcentaje de tumor en la pieza quirúrgica, grado de Gleason, estadio clínico y patológico. Sí se encontraron diferencias en el análisis univariante en la clasificación por riesgos de recurrencia y en la presencia de carcinoma insignificante a favor de los consumidores de estatinas (Tablas 1a y 1b). Sin embargo, en el análisis de regresión logística no se demostró que el consumo de estatinas en estos pacientes fuera una variable predictora independiente de una patología más favorable (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Swyer et al. comunicaron por primera vez que el tejido prostático tiene un alto contenido de colesterol. Schaffner et al. proporcionan la primera evidencia que reduciendo las concentraciones de colesterol se altera el crecimiento prostático. Con posterioridad, se demostró que el incremento en las concentraciones de colesterol se relacionaba con la presencia de cáncer¹, identificando algunas irregularidades en la homeostasis de los lípidos como base de la acumulación de colesterol en las células prostáticas tumorales². La próstata, en condiciones normales, sintetiza grandes cantidades de colesterol, incluso en comparación con el hígado, probablemente por tratarse de un órgano bajo control de los andrógenos. Estos han demostrado favorecer directamente la lipogénesis en las células de CP humano por activación de la transcripción de determinados genes, como la sintetasa de ácidos grasos (FAS) y la HMG-CoA reductasa entre otros (Tabla 3).

Las estatinas, inhibidores específicos de la HMG-CoA reductasa, son los agentes reductores del colesterol más prescritos en la salud cardiovascular. El mecanismo bioactivo por el que actúan es por la inhibición de la conversión del HMC-CoA a mevalonato en un paso precoz en la síntesis de colesterol, (Fig. 1). A nivel anatómico, las estatinas inhiben de forma primaria la HMG-CoA reductasa especialmente en el hígado pero apenas en la próstata. En el tumor, la vascularización aberrante contribuye a reducir la penetración tisular de las estatinas. Los efectos antitumorales no parecen ocurrir por inhibición de la síntesis de isoprenoide intratumoral, un mecanismo asumido ampliamente como base de los

Tabla 1a. Características clínicas y patológicas de los pacientes analizados

	No estatinas (n = 180)		Estatinas (n = 70)		Valor de p	Total (n = 250)	
	Mediana	95% IC media	Mediana	95% IC media		Mediana	95% IC media
Variables continuas							
Edad (años)	65,0	62,2-65,9	67,0	63,3-67,9	0,151	65,0	63,7-66,0
IMC (kg/m ²)	27,5	26,6-27,8	27,3	26,0-28,4	0,886	27,4	26,6-27,7
PSA (ng/mL)	6,9	6,6-8,7	6,2	6,1-8,0	0,364	6,7	6,7-8,3
VP (cc)	49,5	46,9-6,7	45,5	40,3-53,7	0,198	48,0	46,4-54,3
VT (cc)	1,5	2,2-5,3	1,6	1,4-3,8	0,556	1,5	2,3-4,6
% tumor	2,8	4,8-11,2	3,3	3,3-9,8	0,849	3,1	5,2-10,0

Tabla 1b. Características clínicas y patológicas de los pacientes analizados

	No estatinas (n = 180)	Estatinas (n = 70)	Valor de p	Total (n = 250)
	n (%)	n (%)		n
Variables categóricas				
Tumor palpable				
- No	153 (85,0)	55 (78,6)	0,222	208
- Si	27 (15,0)	15 (21,4)		42
Estadio patológico				
- T2	136 (75,5)	46 (65,6)	0,116	182
- T3	44 (24,5)	24 (34,4)		68
Grado de Gleason				
- <7	50	20	0,757	70
- 7	98	35		133
- >7	32	15		47
Riesgo recurrencia				
- Bajo	40 (22,2)	28 (40,0)	0,009	68
- Intermedio	124 (68,8)	40 (57,1)		164
- Alto	16 (9,0)	2 (2,9)		18
CP insignificante				
- No	155 (86,1)	52 (74,3)	0,026	207
- Sí	25 (13,9)	18 (25,7)		43
Masa corporal				
- Normopeso	38 (21,1)	15 (21,4)	0,680	53
- Sobrepeso	102 (56,6)	36 (51,4)		138
- Obesidad	40 (22,3)	19 (27,2)		59
AAS				
- No	162 (90,0)	62 (88,6)	0,739	224
- Sí	18 (10,0)	8 (11,4)		26

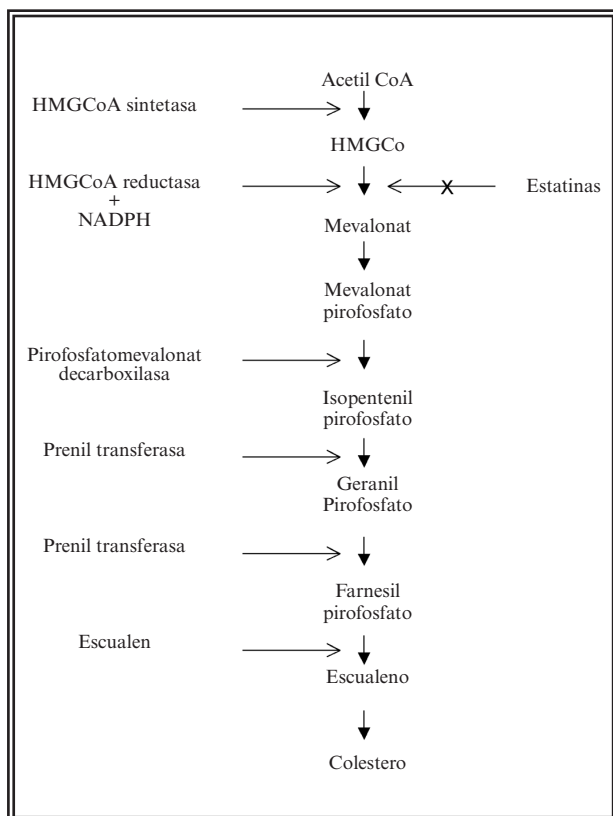
Tabla 2. Análisis de regresión logística que analiza el consumo de estatinas como variable predictiva independiente de una patología más favorable

	Beta	SE	Wald	p	Exp (B)	95%IC Exp (B)
GS	-1.46	0.614	5.669	0.017	0.232	0.07-0.77
PSA	-1.77	0.887	6.236	0.03	0.334	0.16-0.87
Estatinas	12.263	992.54	0.001	0.97	0.001	0-8E+206

(C. Insignificante o probabilidad baja-intermedia de recidiva)

Tabla 3. Ejemplos de genes reguladores de los lípidos y colesterol regulados por andrógenos.

Genes regulados por andrógenos	Función primaria
Sintetasa de ácidos grasos (FAS)	Síntesis de ácidos grasos
Acetil-CoA carboxilasa	Síntesis de ácidos grasos
ATP citrato liasa	Síntesis de ácidos grasos
Estearil-CoA desaturasa	Desaturación de ácidos grasos
Enzima de elongación de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga	Elongación de ácidos grasos
Ligasa de ácidos grasos de cadena larga	Activación de ácidos grasos
Hidroxilamida de ácidos grasos	Señalización de lípidos
Fosfatasa tipo 2a de ácido fosfatídico	Señalización de lípidos
Proteína transportadora de Acil-CoA	Transporte de ácidos grasos
HMG-CoA sintetasa	Síntesis de colesterol
HMG-CoA reductasa	Síntesis de colesterol
Farnesil difosfato sintetasa	Síntesis de colesterol
3beta-hidroxiesterol 24 reductasa	Síntesis de colesterol
Receptor LDL	Captura colesterol
Proteína activadora de la proteína transportadora de esteroides (SREBP)	Activación lipogénesis
SREBP-1c	Factor transcripción
SREBP-2	Factor transcripción

**FIGURA 1.** Vía de la síntesis de colesterol. El diagrama incluye las enzimas más relevantes, los mediadores de la síntesis y el punto en el que las estatinas interfieren el metabolismo de la HMGCoA.

efectos de las estatinas en el cáncer. No obstante, las estatinas de uso clínico han demostrado inhibir las células tumorales y provocar apoptosis³⁻⁴. Se ha sugerido que niveles decrecientes de los mediadores de la síntesis de colesterol pueden tener efectos anti-inflamatorios, antiproliferativos e inmunomoduladores. Sin embargo, a nivel clínico, el posible efecto antitumoral está relacionado de forma indirecta con la disminución de los niveles séricos de LDL, siendo otros efectos poco probables en humanos a dosis convencionales. Por todo esto, el objetivo principal del tratamiento debe ser la reducción del colesterol sérico, ya que los individuos con valores bajos se han asociado con un menor riesgo de CP de alto grado y probablemente avanzado³.

No obstante, al menos dos recientes meta-análisis ponen en duda la relación positiva de esta asociación inicialmente detectada en algunos estudios de casos y controles⁵⁻⁸. Estos estudios concluyen que aparentemente el consumo de estatinas a bajas dosis para tratar la hipercolesterolemia no reduce el riesgo global de padecer CP. Sin embargo, no pueden descartar una reducción en el riesgo de tumor avanzado. Se han propuesto diversas aplicaciones de las estatinas en los pacientes con CP. Hipotéticamente pueden favorecer a los individuos dislipémicos afectados de CP ya que los accidentes cardiovasculares constituyen

la primera causa de mortalidad en los pacientes con CP⁹. Aunque se encuentran en curso estudios dirigidos a analizar la utilidad de las estatinas en la quimioprevención, apenas existen estudios que evalúen el efecto de estos compuestos en el CP clínicamente localizado tratado con intención curativa. No hemos encontrado ningún estudio en la literatura que evalúe este aspecto en los pacientes sometidos a prostatectomía radical. Moyad et al. estudian 512 pacientes T1c-T3aNxM0 tratados con braquiterapia radical y encuentran que los pacientes tratados con estatinas presentan menor PSA inicial, porcentaje de biopsias positivas, densidad de PSA y estadio clínico. Sin embargo, esta favorable presentación no condiciona un mejor control bioquímico a 8 años de seguimiento¹⁰. En nuestro estudio, en el análisis univariante hemos encontrado relación entre el tratamiento con estatinas y la presencia de carcinoma insignificante y el grupo de riesgo de recidiva bajo o intermedio. Sin embargo, esta relación no es independiente en el análisis multivariante. Sin duda, la hipótesis sobre el potencial efecto de las estatinas en la prevención o la inhibición del desarrollo del cáncer de alto riesgo necesita de ensayos clínicos diseñados para analizar este objetivo. Analizando la literatura se desconoce el efecto en el cáncer diagnosticado en fases precoces.

En conclusión, la concienciación sobre la salud cardiovascular medida por las cifras de colesterol puede ser fácilmente olvidada, especialmente cuando se evalúan otras situaciones no directamente relacionadas. Existen, no obstante, suficientes razones para tener presente esta condición y el tratamiento con estatinas: a) la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo occidental tanto en la población general como en los participantes en los ensayos de quimioprevención para el cáncer, b) la enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte en los pacientes con CP, c) puede existir asociación en alguno de los mecanismos que contribuyen a estos

padecimientos y el CP, d) la monitorización del colesterol puede ser útil para valorar el cambio del estilo de vida en los pacientes con CP, y e) existen datos no concluyentes que parecen favorecer a los pacientes tratados con estatinas presentando un menor riesgo de CP de alto grado y probablemente letal.

REFERENCIAS

1. Schaffner CP. Prostatic cholesterol metabolism regulation and alteration. *Prog Clin Biol Res* 1981;75A:279-324.
2. Swinnen JV, Van Veldhoven PP, Esquet M, Heyns W, Verhoeven G. Androgens markedly stimulate the accumulation of neutral lipids in the human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP. *Endocrinology* 1996;137(10):4468-4474.
3. Solomon KR, Freeman MR. Do the cholesterol-lowering properties of statins affect cancer risk?. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19(4):113-121.
4. Colli JL, Amling CL. High cholesterol levels are associated with reduced prostate cancer mortality rates during periods of high but not low statin use in the United States. *Urol Oncol* 2008; Article in Press.
5. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Statins and Cancer Risk: A Literature-Based Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis of 35 Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2006;24(30):4808-4817.
6. 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(4):899-904.
7. 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(3):250-260.
8. Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: A systematic review and metaanalysis. *Int J Cancer* 2007;120(4):833-843.
9. Moyad MA, Merrick GS. Statins and cholesterol lowering after a cancer diagnosis: Why not?. *Urol Oncol* 2005;23(1):49-55.
10. 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(6):1150-1154.

Correspondencia autor: Dr. Enrique A. Rijo Mora
 Servicio de Urología. Hospital del Mar
 Passeig Maritim 25-29, 08003 Barcelona. Tel.: 932 483 231
 E-mail autor: erijo@imas.imim.es / rijo_enrique@yahoo.es
 Información artículo: Original - Cáncer de próstata
 Trabajo recibido: noviembre 2008
 Trabajo aceptado: diciembre 2008