

## **Statin use and reduced risk of biliary tract cancers in the UK Clinical Practice Research Datalink**

*Gut* 2018;1–7. doi:10.1136/gutjnl-2018-317504

Zhiwei Liu, Rotana Alsaggaf, Katherine A McGlynn, Lesley A Anderson, Huei-Ting Tsai, Bin Zhu, Yue Zhu, Sam M Mbulaiteye, Shahinaz M Gadalla, Jill Koshiol

**Αντικείμενο μελέτης:** Το αντικείμενο της μελέτης είναι η εκτίμηση της σχέσης ανάμεσα στη χορήγηση στατινών και στην ανάπτυξη κακοήθειας των χοληφόρων (Biliary Tract Cancers, BTC).

**Σχεδιασμός μελέτης:** Πρόκειται για μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων (nested case-control study) η οποία έλαβε χώρα στο Ηνωμένο Βασίλειο (UK Clinical Practise Research Datalink). Συμπεριλήφθηκαν αρχικώς ασθενείς (cases) διαγνωσμένοι με πρωτοπαθείς όγκους χοληφόρων, όπως κακοήθειες χοληδόχου κύστεως, χοληδόχου πόρου (ενδο- ή εξωηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα), κακοήθεια φύματος Vater και μικτοί τύποι αυτών σε χρονικό διάστημα 27 ετών από το 1990 έως το 2017. Για κάθε ασθενή επιλέχθηκαν αντίστοιχα 5 μάρτυρες, οι οποίοι δεν ανέπτυξαν κακοήθεια των χοληφόρων τη στιγμή που τέθηκε η διάγνωση για τον ασθενή. Έκθεση ορίσθηκε ως η συνταγογράφηση δύο ή περισσότερες φορές στατινών 1 χρόνο πριν τη διάγνωση ή την επιλογή των μαρτύρων. Σχετικός κίνδυνος (ORs) και 95% όρια αξιοπιστίας (CIs) για τη σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση των στατινών και στην ανάπτυξη της κακοήθειας συνολικά ή των υποτύπων υπολογίσθηκαν χρησιμοποιώντας «conditional logistic regression analysis» προσαρμοσμένη για σχετικούς συμπαραγοντες.

**Αποτελέσματα:** Συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 3118 ασθενείς με κακοήθεια χοληφόρου συστήματος (cases) και 15519 ασθενείς χωρίς κακοήθεια (controls). Η τρέχουσα χορήγηση των στατινών σε σχέση με την μη χορήγηση αυτών σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα ανάπτυξης κακοήθειας χοληφόρων (adjusted

OR= 0,88, 95%CI 0,79 to 0,98). Ο μειωμένος στατιστικά κίνδυνος ήταν πιο εμφανής στους ασθενείς που κατανάλωναν για μακρό χρονικό διάστημα στατίνη καταδεικνυόμενος από τον αριθμό των συνταγογραφήσεων ( $p = 0.016$ ) και των συσσωρευτικών δόσεων στατινών ( $p = 0.008$ ). Μεταξύ των διαφορετικών τύπων κακοήθειας των χοληφόρων η μείωση του κινδύνου από τη χορήγηση των στατινών ήταν παρόμοια. Ο μειωμένος κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας των χοληφόρων σχετιζόταν με την πρόσφατη κατανάλωση στατινών σε σχέση με τη μη κατανάλωση αυτών και ήταν περισσότερο εμφανής στους διαβητικούς ασθενείς (adjusted OR= 0,72, 95% CI 0,57 to 0,91). Ανάμεσα στους μη διαβητικούς, ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος για την τρέχουσα κατανάλωση στατινών σε σχέση με τη μη χρήση αυτών ήταν 0,91 (95% CI 0,81 to 1,03 P heterogeneity = 0,007).

**Συμπέρασμα:** Σε σχέση με την κατηγορία ασθενών που δεν καταναλώνουν στατίνες, η κατανάλωση αυτών συνδέεται με 12% μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας χοληφόρων. Καμία συσχέτιση με παρελθούσα κατανάλωση στατινών δεν παρατηρήθηκε. Σε χώρες με υψηλά ποσοστά κακοηθειών χοληφόρων, τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να χαράξουν νέα μονοπάτια για την αξία των στατινών όσον αφορά τη χημειοπροφύλαξη σε σχέση με τις κακοήθειες του χοληφόρου συστήματος.

### **Σχόλια – Σύνοψη:**

Σε αυτή τη μελέτη η οποία περιλαμβάνει ένα αξιολογικό πλήθος ασθενών παρατηρήθηκε μειωμένος κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας χοληφόρων σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν στατίνες, υποδηλώνοντας έτσι την πιθανή σχέση μεταξύ τους. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η προστατευτική δράση των στατινών φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη (μακροχρόνια χορήγηση), γεγονός που είναι ενδεικτικό αιτιολογικής συσχέτισης και ότι παρατηρήθηκε μείωση της εμφάνισης κακοήθειας χοληφόρων και στους διαβητικούς ασθενείς. Οι στατίνες χορηγούνται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης και ο ρόλος τους στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι

ευρέως γνωστός. Επιπλέον, αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι στατίνες σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο χολολιθίασης. Πιθανόν ο παθογενετικός μηχανισμός μείωσης της κακοήθειας των χοληφόρων να οφείλεται στην καταστολή της έκκρισης και του κορεσμού της χοληστερόλης από τη δράση των στατινών και στην αντιφλεγμονώδη ή στην αντι-αθηρωματική δράση τους.

Παρά το μεγάλο αριθμό των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπευτική αγωγή και οι συγχυτικοί παράγοντες, όπως το σωματικό βάρος, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλης, τα ηπατικά νοσήματα, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυλιπιδαιμία, η κατανάλωση ασπιρίνης κ.α.

Η χορήγηση των στατινών ως χημειοπροφύλαξη για τις κακοήθειες των χοληφόρων χρήζει περαιτέρω διερεύνησης όχι μόνο σε επιδημιολογικό αλλά και σε επίπεδο βασικής έρευνας για την ανεύρεση των παθογενετικών προστατευτικών μηχανισμών.

#### Βιβλιογραφία

1. Suuronen S, Niskanen I, Paajanen P, et al. Declining cholecystectomy rate during the era of statin use in Finland: a population-based cohort study between 1995 and 2009. [Scand J Surg](#) 2013;102:158–63.
2. Erichsen r, Frøslev t, Iash tl, et al. long-term statin use and the risk of gallstone disease: a population-based case-control study. [Am J Epidemiol](#) 2011;173:162–70.
3. Tsai cJ, leitzmann MF, Willett Wc, et al. Statin use and the risk of cholecystectomy in women. [Gastroenterology](#) 2009;136:1593–600.
4. Bodmer M, Brauchli YB, Krähenbühl S, et al. Statin use and risk of gallstone disease followed by cholecystectomy. [JAMA](#) 2009;302:2001–7.
5. Antonopoulos S, Margaritis M, lee r, et al. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. [Curr Pharm Des](#) 2012;18:1519–30.
6. Jain MK, Pidker PM. anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. [Nat Rev Drug Discov](#) 2005;4:977–87.

Χαρά Κρασιδιώτη  
Παθολόγος  
Επιμελήτρια Β'  
Γ.Ν.Α «Ιπποκράτειο»