Hipolipemiantes e câncer

Marcio H. Miname[1], Henrique L. Staniak[1], Raul D. Santos[1],
Angela Cristina M. Bolonhez[1], Luciana Sacilotto[1]

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(4):584-90
RSCESP (72594)-1823

Os hipolipemiantes são medicamentos de eficácia comprovada no tratamento dos distúrbios do metabolismo dos lipídeos. Essas drogas reduzem a morbidade e a mortalidade em eventos cardiovasculares de forma notória. A suspeita de que esses agentes podem aumentar o risco de câncer tem sido questionada desde o início de seu uso, gerando intensos debates e reanálises de ensaios clínicos sobre o assunto. Recentemente, os resultados do estudo *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis* (SEAS) despertaram novo interesse por esse tema, pois os pacientes submetidos a terapia hipolipemiante intensiva tiveram número aumentado de câncer em comparação com o grupo controle. Este artigo visa a revisar os estudos em busca de evidência sobre associação do uso de hipolipemiantes e baixos níveis de colesterol com a incidência de câncer. Até o momento não há evidências concretas de meta-análises, seja com estatinas ou, mais recentemente, com ezetimiba, que indiquem que esses medicamentos induzam o aparecimento de neoplasias ou que elevem o risco de mortalidade pelo câncer.
Descritores: Estatinas. Hipolipemiantes. Câncer. Neoplasias. Ezetimiba.

Lipid-lowering drugs and cancer

The efficacy of lipid-lowering agents in the treatment of lipid metabolism disorders is well established. These drugs markedly reduce morbidity and mortality in cardiovascular events. The hypothesis that lipid-lowering drugs might increase the risk of cancer has been questioned from the very beginning of their use and has been subject of intense debate and several attempts to reanalyze clinical trial data. Recently, the results of the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis Study (SEAS) has sparked new interest on this issue, since patients undergoing intense lipid-lowering therapy had a higher rate of cancer than the control group. This article gives an overview of the clinical evidence on the association of lipid-lowering drugs and low cholesterol levels with the incidence of cancer. So far there are no clear evidences from metanalyses, whether with statins or more recently with ezetimibe, indicating that these drugs induce the development of cancer or increase the risk of mortality due to cancer.
Key words: Statins. Lipid-lowering agents. Cancer. Neoplasms. Ezetimibe.

[1] Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) – São Paulo, SP.
Endereço para correspondência:
Marcio H. Miname – InCor/HCFMUSP – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – 2º andar – bloco II – sala 4 – Cerqueira César – São Paulo, SP – CEP 05403-000

INTRODUÇÃO

A relação entre elevação do colesterol e aumento do risco cardiovascular é uma das grandes verdades da medicina[1]. O aparecimento das estatinas foi um dos maiores avanços da cardiologia preventiva e o uso desses medicamentos diminui o risco de doenças cardiovasculares e mortalidade total[1]. A relação entre baixas concentrações de colesterol com o uso de hipolipemiantes e neoplasias é conhecida desde a publicação dos primeiros estudos de prevenção da aterosclerose com esses medicamentos[2]. A primeira meta-análise correlacionando baixas concentrações de colesterol nos estudos de estatina com aumento da incidência de neoplasias malignas, realizada por Alsheikh-Ali et al.[3], em 2007, e os resultados do estudo *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis* (SEAS)[4], com o inibidor de absorção do colesterol ezetimiba, em 2008, trouxeram à tona novamente a discussão sobre os possíveis efeitos carcinogênicos das medicações hipolipemiantes. Neste artigo será revisado o que existe de evidências atualmente sobre a relação estatina-câncer, ezetimiba-câncer e concentrações baixas de colesterol e câncer.

ESTATINAS E CÂNCER

A relação entre estatinas e câncer é objeto de discussão desde o uso, na prática clínica, das primeiras estatinas. Alguns modelos animais, estudos epidemiológicos e ensaios clínicos sugerem que as estatinas podem ser carcinogênicas[5]. Entretanto, também existem evidências de possível papel antiproliferativo e anticarcinogênico desses medicamentos. Também foram descritas ações antioxidativas e anti-inflamatórias dessas medicações, o que poderia contribuir para sua ação anticarcinogênica[6].

As primeiras evidências da relação de câncer com estatina datam de meados da década de 90[5], em que estudos com roedores mostravam aumento da carcinogênese dessa classe de medicamentos. Duncan et al.[7] criaram a hipótese de que estatinas hidrofílicas, como a pravastatina, poderiam aumentar o risco de câncer, com base no aumento de mortes por câncer no *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER) e no aumento da incidência de câncer de mama no *Cholesterol and Recurrent Events* (CARE). A hipótese dos autores seria baseada na ausência de captação da pravastatina por tecidos extra-hepáticos, ocorrendo, dessa forma, aumento da expressão da enzima HMG-CoA reductase nesses tecidos por redução do nível plasmático de colesterol, com consequente aumento da síntese de mevalonato. Isso poderia acarretar aumento da proliferação de células neoplásicas ou paraneoplásicas. Essa hipótese foi baseada em estudos experimentais dos mesmos autores, cujos resultados demonstraram aumento da proliferação tumoral em ratos com a infusão de mevalonato[8]. Por outro lado, os autores formularam a hipótese de que as estatinas lipofílicas, como sinvastatina ou atorvastatina, por agirem em tecidos extra-hepáticos, poderiam ter efeito antitumoral. De fato, estudo experimental de Minichsdorfer e Hohenegger[9] indica efeito pró-apoptótico da atorvastatina e da sinvastatina sobre células de melanoma. Estudo avaliando as concentrações de óxido nítrico demonstra que parte do efeito pró-apoptótico e antiproliferativo das estatinas ocorreria via óxido nítrico sintase induzível (iNOS)[10]. Cho et al.[11] demonstraram, em modelo animal, que a sinvastatina poderia inibir o câncer de cólon por indução de apoptose e supressão da angiogênese.

Os achados de estudos experimentais devem ser testados em ensaios clínicos que avaliem o real papel das estatinas na incidência de novos casos de câncer. Os estudos com estatinas foram desenhados para avaliar seu efeito na redução de eventos cardiovasculares e não para responder à pergunta se aumentariam ou diminuiriam o risco de câncer. Assim, essa limitação deve ser considerada ao se analisar a associação ou não desses medicamentos com o aparecimento de neoplasias na prática clínica. Segundo os resultados de uma meta-análise (*Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators* – CTT) com dados individuais dos 90.056 participantes de 14 estudos comparando estatinas com placebo durante cerca de cinco anos, não foi encontrado aumento de câncer com o uso de estatinas [razão de risco (RR) = 1,0, intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 0,95-1,06; p = 0,9)[1]. Outra meta-análise com 10 ensaios clínicos e cerca de 70 mil pacientes em prevenção primária[12], já incluindo os dados do estudo *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER)[13], também não encontrou associação entre uso de estatina e incidência de câncer (RR = 0,97, IC 95% 0,89-1,05). Por outro lado, estudos epidemiológicos apontam para uma relação inversa entre colesterol total e incidência de câncer[14]. Esses achados trazem a preocupação de que a redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) poderia reduzir o risco de eventos cardiovasculares à custa do aumento da incidência de câncer. Alsheikh-Ali et al.[3], em 2007, fizeram uma análise dos principais efeitos adversos das estatinas (elevação de enzima hepática e rabdomiólise), entre os quais incluíram, em análise secundária, a incidência de câncer. Os autores avaliaram 23 estudos clínicos com estatinas, totalizando 75.317 pacientes alocados para o grupo estatina, com 309.506 pessoas/ano de seguimento. Não houve relação entre incidência de câncer e redução de LDL-coles-

terol tanto relativa (R^2 = 0,09; p = 0,92) quanto absoluta (R^2 = 0,05; p = 0,23). Contudo, houve uma relação inversa do LDL-colesterol atingido com incidência de câncer (R^2 = 0,43; p = 0,009). Os autores aventaram a possibilidade de o colesterol baixo ser consequência e não causa de câncer. Baseados nos achados desse primeiro estudo, os mesmos autores realizaram uma segunda publicação em 2008[15], em que avaliaram com mais detalhes a possível associação câncer-estatina. Para isso, incluíram 15 ensaios clínicos, totalizando 51.797 pacientes alocados para o grupo estatina e 45.043 para o grupo controle, com tempo médio de seguimento de 4,4 ± 1,4 anos. A análise univariada de metarregressão no grupo estatina para avaliar o efeito sob tratamento do LDL-colesterol revelou relação inversa do LDL-colesterol com incidência de câncer, com 2,2 novos cânceres por mil pessoas-ano para cada 10 mg/dl de queda do LDL-colesterol (IC 95% 0,7-3,6; p = 0,006). Após análise multivariada incluindo variáveis de confusão, essa associação persistiu significativa. Os autores realizaram análise semelhante para o grupo controle, encontrando associação significativa na metarregressão de Poisson (IRR: 1,11; p < 0,001) e na análise bayesiana para cada 10 mg/dl na queda de LDL-colesterol. Por último, os autores realizaram uma análise do efeito das estatinas sobre o risco de câncer ajustado para nível de LDL-colesterol sob tratamento. Não houve diferença na incidência de câncer, comparativamente ao grupo controle (p = 0,99) na análise não ajustada e também na análise ajustada para o LDL-colesterol sob tratamento (p = 0,92). Os autores concluem que existe relação inversa entre nível de LDL-colesterol sob tratamento e incidência de câncer, porém as estatinas, apesar de provocarem significativa redução de LDL-colesterol, não parecem estar associadas a risco aumentado de câncer. Browning e Martin[16] realizaram outra meta-análise, em 2007, incluindo 26 ensaios clínicos (103.573 participantes) e 12 estudos observacionais (826.854 participantes). Não encontraram associação com incidência de câncer total ou de qualquer tipo de linhagem específico de câncer com o uso de estatinas.

Um aspecto importante a ser considerado é o tempo de seguimento dos pacientes, já que a incidência de câncer poderia se manifestar apenas após uso prolongado de estatina. Como vimos na primeira meta-análise de Alsheikh-Ali et al.[3], o tempo médio de seguimento foi de 4,4 anos, e na segunda, o tempo de seguimento variou de 0,9 a 6,1 anos[15]. Talvez não fosse tempo suficiente para manifestação de câncer. É interessante a análise de seguimento pós-estudo, com longos períodos de seguimento. O *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) com sinvastatina teve tempo médio de seguimento de 5,4 anos, porém os pacientes foram acompanhados por mais 5 anos, com término da fase cega do estudo para terapia hipolipemiante, totalizando 10,4 anos de seguimento médio[17]. Ocorreram 85 mortes por câncer no grupo sinvastatina vs. 100 no grupo placebo (0,81, IC 95% 0,60-1,08; p = 0,14), além de 227 casos incidentes no grupo sinvastatina vs. 248 no grupo placebo (0,88, IC 95% 0,73-1,05; p = 0,15). Também não houve aumento de nenhum tipo específico de câncer no grupo placebo. O estudo *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS) comparou pravastatina com placebo em homens hipercolesterolêmicos, sem história prévia de infarto do miocárdio, com tempo médio de seguimento de 5 anos[18]. Os autores conseguiram dados a respeito de 10 anos após término do estudo, totalizando tempo total de 15 anos de seguimento. Dos 6.345 homens que sobreviveram ao final do estudo, cerca de 5.778 (91,1%) deram consentimento informado para acesso a seu prontuários. Não houve diferença na incidência de câncer no período pós-estudo (placebo 9,7% vs. pravastatina 10,4%; p = 0,43) e também no tempo total de 15 anos (placebo 12,3% vs. pravastatina 13,1%; p = 0,50). Também não houve aumento da incidência de câncer de nenhum sítio específico, exceto câncer de próstata, cuja maior incidência ocorreu no grupo pravastatina (1,8% vs. 2,7%; p = 0,03) no tempo total de 15 anos. Esse achado não permaneceu significativo após correção de Bonferroni. Os autores consideram que esse aumento pode ter ocorrido pelo acaso.

Sabe-se que as neoplasias podem apresentar diferentes fatores de risco e agentes causadores, portanto é interessante a análise da associação de câncer de diferentes linhagens com o uso de estatinas. Agalliu et al.[19] realizaram um estudo caso-controle para avaliar o papel da estatina sobre o câncer de próstata. Foram incluídos 1.001 casos e 942 controles pareados para idade. Não houve associação entre uso de estatina e risco de câncer de próstata [razão de probabilidade (OR) = 1,0, IC 95% 0,8-1,2 para uso atual; OR = 1,1, IC 95% 0,7-1,8 para uso há mais de 10 anos). Porém, obesos (índice de massa corporal ≥ 30 kg/m²) que usaram estatina tiveram risco aumentado em comparação a não-obesos (OR = 1,5, IC 95% 1,0-2,2), com maior associação para uso de longa data (OR = 1,8, IC 95% 1,1-3,0 para uso acima de 5 anos). Uma meta-análise com 12 estudos avaliando relação de estatina com câncer de pâncreas[20] não encontrou associação entre câncer de pâncreas e estatina (ensaios clínicos – RR = 0,99, IC 95% 0,44-2,21; estudos observacionais – RR = 0,86, IC 95% 0,60-1,24).

Dessa forma, até o presente momento não podemos concluir haver associação entre estatina e câncer. A relação com LDL-colesterol baixo possivelmente deve representar consequência e não causa de câncer. Outros estudos direciona-

dos para essa linha de pesquisa deverão ser conduzidos, com longos períodos de duração e com diferentes estatinas.

EZETIMIBA E CÂNCER

O questionamento sobre a associação entre o uso do ezetimiba e o aumento da incidência de câncer surgiu pela primeira vez após a publicação do estudo SEAS[4], em 2008, levantando grande dúvida quanto a sua segurança. A ezetimiba interferiria na absorção de colesterol e de outras moléculas que podem ter relação com o crescimento tumoral[21].

O estudo SEAS foi um estudo duplo-cego, com 1.873 pacientes com estenose aórtica leve a moderada, randomizados para uso de placebo ou sinvastatina 40 mg/dia e ezetimiba 10 mg/dia, com seguimento médio de 4,1 anos[4]. Nesse estudo, o tratamento com sinvastatina e ezetimiba não mostrou impacto na progressão da estenose aórtica ou nos eventos clínicos cardiovasculares, ocorrendo apenas menor taxa de revascularização miocárdica no grupo de tratamento com a droga. No entanto, foi demonstrado aumento de 20% da incidência de câncer no grupo de tratamento ativo comparado com o grupo controle (11,1% vs. 7,5%) e aumento de mortalidade por câncer no grupo de tratamento ativo (2,7% por ano vs. 1,7% por ano). Pelo fato de o estudo não ter sido desenhado para testar essa hipótese, o aumento da taxa de câncer e de sua mortalidade pode ter ocorrido apenas por uma chance, no entanto gerou grande preocupação na comunidade médica.

Objetivando melhor esclarecimento sobre os resultados referentes à segurança em relação ao câncer, foram abertos e analisados dois grandes estudos em andamento, o *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP) e o *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT) pelo serviço de epidemiologia da Universidade de Oxford (Reino Unido)[22].

O SHARP é um estudo duplo-cego, com 9.264 pacientes randomizados para ezetimiba 10 mg/dia e sinvastatina 20 mg/dia ou placebo em pacientes com doença renal crônica, com seguimento médio, até o momento, de 2,7 anos[22]. O IMPROVE-IT é um estudo duplo-cego, com 11.564 pacientes randomizados para ezetimiba 10 mg/dia e sinvastatina 40 mg/dia ou sinvastatina 40 mg/dia em pacientes com síndrome coronária aguda, com seguimento médio atual de um ano[23]. Analisando os resultados combinados do SHARP e do IMPROVE-IT, no total 20.617 pacientes, com cerca de quatro vezes mais pacientes com desenvolvimento de novo câncer e quatro vezes mais pessoas-ano de seguimento (36.501 vs. 7.636), quando comparados com o SEAS, não foi demonstrado aumento da incidência de câncer (1,7% ao ano vs. 1,8% ao ano)[22]. Se a hipótese de aumento da incidência de câncer de cerca de 20% demonstrada no estudo SEAS fosse verdadeira, deveria ter ocorrido aumento significativo da incidência de câncer nos estudos SHARP e IMPROVE-IT, fato que não foi observado.

Quando analisados em conjunto os três estudos, não foi verificado aumento da incidência de câncer no grupo ezetimiba (1,8% ao ano vs. 1,7% ao ano). No entanto, foi verificado aumento não-significativo de mortalidade por câncer no grupo ezetimiba (1,7% ao ano vs. 1,8% ao ano).

Recentemente foi publicado um estudo de análise pós-marketing envolvendo o uso de ezetimiba isoladamente ou em combinação com sinvastatina e o risco de câncer[24]. Nesse estudo foi realizado levantamento das receitas prescritas de ezetimiba nos Estados Unidos entre 2004 e 2008, sendo verificada a taxa de eventos adversos relatados como câncer ou malignidade. No total de 52 milhões de prescrições de ezetimiba e de 55 milhões de prescrições de ezetimiba com sinvastatina, foram verificados 2.334 eventos adversos reportados como câncer ou malignidade, com taxa de 2,9 eventos reportados como câncer para cada milhão de prescrições de ezetimiba e de 1,3 evento reportado como câncer para cada milhão de prescrições de ezetimiba com sinvastatina, comparativamente a 3,1-5,1 eventos reportados como câncer por milhão de prescrições com outros hipolipemiantes[24]. Nessa análise pós-marketing não foi demonstrada relação do uso de ezetimiba isoladamente ou em associação com sinvastatina com aumento da incidência de câncer (Tabelas 1 e 2)[24]. Esses dados foram reforçados recentemente pela publicação de estudos experimentais pré-clínicos que avaliaram a toxicidade do ezetimiba em modelos animais e celulares. Em nenhum desses modelos foi demonstrado potencial carcinogênico dessa molécula[25].

Dessa forma, até o presente momento, analisando-se os três estudos envolvendo ezetimiba, não foi verificado aumento da incidência de câncer, não sendo justificada sua suspensão nos pacientes usuários de ezetimiba que estão nas metas lipídicas e com boa tolerabilidade ao tratamento. No entanto, são estudos com seguimentos inferiores a cinco anos, e o acompanhamento mais longo desses pacientes permitirá dados mais concretos referentes à segurança do uso do ezetimiba. Atualmente, após o SEAS[4] e estudos como o *Effect of Ezetimibe Plus Simvastatin Versus Simvastatin Alone on Atherosclerosis in the Carotid Artery* (ENHANCE)[26], o Food and Drug Administration (FDA) americano recomenda que ezetimiba seja administrado a pacientes intolerantes à estatina ou àqueles que não atingem suas metas lipídicas com estatina isoladamente, sendo a terapêutica com estatinas em altas doses preferível a sua associação com a ezetimiba.

Tabela 1 - Características dos eventos adversos relatados como câncer

	Ezetimiba	Sinvastatina	Ezetimiba/ sinvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina
Total de prescrições (milhões)	52.1	139.2	55	266.5	45.7
Total de eventos adversos relatados como câncer	151	705	73	1.264	141
Idade* (anos)	65 ± 11	67 ± 10	64 ± 11	66 ± 11	66 ± 11
Sexo (% homens)	43	54	49	52	54
Evento fatal (%)	6	21	10	20	11
Local do câncer:					
- Mama	15	11	5	15	10
- Pulmão	14	17	18	15	10
- Gastrintestinal†	20	22	16	16	23
- Renal	9	7	15	8	11
- Pele	11	11	11	8	7
- Sangue	16	21	21	19	28
- Outros	15	11	14	19	11

* Apresentada como média ± desvio padrão.
† Também inclui neoplasias hepatobiliares.

CONCLUSÃO

O tratamento com estatinas é uma das mais poderosas armas para redução dos eventos cardiovasculares. O uso desses medicamentos, além de reduzir os desfechos cardiovasculares, diminui a mortalidade total. Não há evidência concreta de meta-análises com dezenas de milhares de pacientes que indique que esses medicamentos induzam aparecimento de neoplasias ou risco de mortalidade por essas doenças. Em relação a ezetimiba, o FDA manifestou-se favoravelmente a seu uso, não havendo evidência concreta que implique aumento do risco de câncer com esse medicamento. Por outro lado, há correlação significativa entre baixas concentrações de colesterol e

Tabela 2 - Taxa de eventos adversos relatados como câncer em pacientes tratados com combinação ezetimiba/sinvastatina e outros hipolipemiantes (taxa por milhão de prescrições)

	Ezetimiba	Sinvastatina	Ezetimiba/ sinvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina
Todos os eventos adversos relatados como câncer	2.9	5.1	1.3	4.7	3.1
Somente os suspeitos	0.5	0.7	0.3	1.7	1.4
Somente os não-suspeitos	2.4	4.4	1.0	3.0	1.7

prevalência de neoplasias tanto no grupo das estatinas como no grupo placebo desses estudos. Por causas da direta correlação entre baixas concentrações de LDL-colesterol e doença cardiovascular, obviamente o menor número de eventos cardiovasculares acarreta maior chance de aparecimento da segunda causa de morte, que são as neoplasias, contudo sem relação causa-efeito. Reduzir colesterol não aumenta o risco de neoplasias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
2. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med. 1987 Nov 12;317(20):1237-45.
3. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. J Am Coll Cardiol. 2007 Jul 31;50(5):409-18.
4. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008 Sep 25;359(13):1343-56.
5. Newman T, Hulley S. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. JAMA. 1996 Jan;275(1):55-60.
6. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras N. Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2006 Oct;24(30):4808-17.
7. Duncan R, El-Sohemy A, Archer M. Statins and cancer development. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Aug;14(8):1897-8.
8. Duncan R, El-Sohemy A, Archer M. 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 Aug;279(32):33079-84.
9. Minichsdorfer C, Hohenegger M. Autocrine amplification loop in statin-induced apoptosis of human melanoma cells. Br J Pharmacol. 2009 Aug;157(7):1278-90.
10. Kotamraju S, Williams C, Willams C, Kalyanaraman B. Statin-induced breast cancer cell death: role of inducible nitric oxide and arginase-dependent pathways. Cancer Res. 2007 Aug;67(15):7386-94.
11. Cho S, Kim J, Kim J, Lee J, Jung H, Song I. Simvastatin induces apoptosis in human colon cancer cells and in tumor xenografts, and attenuates colitis-associated colon cancer in mice. Int J Cancer. 2008 Aug;123(4):951-7.
12. Brugts J, Yetgin T, Hoeks S, Gotto A, Shepherd J, Westendorp R, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009;338:b2376.
13. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
14. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, et al. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations. Circulation. 1992 Sep;86(3):1046-60.
15. Alsheikh-Ali AA, Trikalinos TA, Kent DM, Karas RH. Statins, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cancer. J Am Coll Cardiol. 2008 Sep 30;52(14):1141-7.
16. Browning D, Martin R. Statins and risk of cancer: a systematic review and metaanalysis. Int J Cancer. 2007 Feb;120(4):833-43.
17. Strandberg T, Pyörälä K, Cook T, Wilhelmsen L, Faergeman O, Thorgeirsson G, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 2004 Aug 28-Sep 3;364(9436):771-7.
18. Ford I, Murray H, Packard C, Shepherd J, Macfarlane P, Cobbe S. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. N Engl J Med. 2007 Oct;357(15):1477-86.
19. Agalliu I, Salinas C, Hansten P, Ostrander E, Stanford J. Statin use and risk of prostate cancer: results from a population-based epidemiologic study. Am J Epidemiol. 2008 Aug;168(3):250-60.
20. Bonovas S, Filioussi K, Sitaras N. 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 Oct;103(10):2646-51.
21. Drazen J, D'Agostino R, Ware J, Morrissey S, Curfman G. Ezetimibe and cancer – an uncertain association. N

Engl J Med. 2008 Sep;359(13):1398-9.
22. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. N Engl J Med. 2008 Sep;359(13):1357-66.
23. Cannon C, Giugliano R, Blazing M, Harrington R, Peterson J, Sisk C, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimbe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J. 2008 Nov;156(5):826-32.
24. Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Ezetimibe, and the combination of ezetimibe/sinvastatin, and risk of cancer: A post-marketing analysis. J Clin Lipidol. 2009 Apr; 3(2):138-42.
25. Halleck M, Davis H, Kirschmeier P, Levitan D, Snyder R, Treinen K, et al. An assessment of the carcinogenic potential of ezetimibe using nonclinical data in a weight-of-evidence approach. Toxicology. 2009 Apr;258(2-3):116-30.
26. Kastelein J, Akdim F, Stroes E, Zwinderman A, Bots M, Stalenhoef A, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2008 Apr;358(14):1431-43.