



Anjiyotensin Reseptör Blokörü Tedavisi Kanseri Riskini Artırır mı?

Does Angiotensin Receptor Blocker Therapy Increase The Risk of Cancer?

© Saadet Aydın¹, © Cengiz Şabanoglu², © Ömer Işık³

¹Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Öz

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) hipertansiyon, kalp yetersizliği ve kardiyorenal korunma konusunda tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu yaygın kullanım durumu, son yıllarda özellikle jenerik ARB'lerdeki kanser riski ile ilgili birçok makale yayınlanması ile tartışma konusu olmuştur. Bu derlemede ARB ve kanser ilişkisi arasındaki son durumlar incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anjiyotensin reseptör blokeri, kanser, renin anjiyotensin sistemi

Abstract

Angiotensin receptor blockers (ARBs) are widely used worldwide for the management of hypertension, heart failure, and cardio-renal protection. However, the widespread use of ARBs has become a subject of debate in recent years, particularly with the publication of several articles regarding the cancer risk associated with generic ARBs. This review examines the current status of the relationship between ARBs and cancer.

Keywords: Angiotensin receptor blocker, cancer, renin angiotensin system

GİRİŞ

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler), hipertansiyon, kronik kalp yetmezliği, diyabetik nefropati tedavisi için geniş çapta kullanılan bir ilaç sınıfıdır ve son zamanlarda kardiyovasküler risk azaltımı için de onaylanmıştır. Diğer yandan, son zamanlarda ARB'lerin kullanımı ile kanser gelişme riski arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu yazımızda ARB'ler ile kanser riski arasındaki ilişkiyi inceledik.

Renin anjiyotensin sistemi (RAS), kardiyovasküler dengeyi korumada kritik bir rol oynar. Deneysel çalışmalar, özellikle anjiyotensin II tip-1 (AT1) ve tip-2 (AT2) reseptörlerinin, hücre çoğalımı, anjiyogenez ve tümör ilerlemesinin düzenlenmesinde önemli olduğunu öne sürmektedir. AT1 ve AT2 reseptörlerinin cDNAları neredeyse 25 yıl önce başarıyla klonlanmıştır (1).

Anjiyotensin II'nin arteriyel kan basıncının düzenlenmesi, enflamatuvar yanıtlar, arteriyel duvar kalınlaşması ve

miyokardiyal fibrozis dahil olmak üzere bilinen genel kardiyovasküler etkilerine AT1 reseptörünün aracılık ettiği gösterilmiştir. Daha önce AT2 reseptörünün AT1 reseptörünün işlevlerine karşı düzenleme yapabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, spesifik rolü tam olarak anlaşılabilen ve çeşitli çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Klinik uygulamada kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) ve ARB dahil olmak üzere RAS üzerinde etkisi olan ilaçların sayısı arttıkça, AT2 reseptörünün spesifik işlevini açıklığa kavuşturmak önemli hale gelmektedir.

Sipahi ve ark. (2) bir meta-analizde ARB'lerin yeni kanser oluşumunda orta derecede artan riskle ilişkili olduğu sonucuna vardı. Dört yıllık bir süre boyunca kanser riskindeki mutlak artış %1,2 idi ve yazarlara göre bunun, tahmini %41 yaşam boyu kanser riski dikkate alınarak yorumlanması gerekiyordu (2).



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Saadet Aydın, Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel/Phone: +90 232 398 37 00 **E-Posta/E-mail:** dr.saadetaydin@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0817-1026

Geliş Tarihi/Received: 11.04.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29.04.2024



Copyright © 2024 Yazar. Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

Başka bir meta-analizde, ortalama 3,5 yıl boyunca 120.000'den fazla hastanın takip edilmesiyle, her bir antihipertansif ajan için kanser riskinin plasebo ile önemli ölçüde farklılık göstermediği gösterilmiştir. Ayrıca, ARB tedavisi ile herhangi bir kanser türünde aşırı risk bulunmamaktadır [olasılık oranı (OO) 1,01, %95 güven aralığı (GA) 0,93-1,09]. Ancak, bu meta-analizde ACEI'lerin ve ARB'lerin kombinasyonu, plasebo ile karşılaştırıldığında artmış kanser riski ile ilişkilendirilmiştir (OO 1,14, %95 GA 1,02-1,28). Plasebo ile ARB'ler arasında kansere bağlı ölüm riskinde fark gözlenmemiştir (3). Başka bir meta-analiz, Nisan 2011'de Journal of Hypertension dergisinde yayımlandı ve 138.769 hasta içeriyordu (4).

Genel kanser insidansı, ARB tedavisi alan hastalarda %6,16 iken, ARB tedavisi almayan hastalarda %6,31 idi (OO 1,00, %95 GA 0,95-1,04). Her bir ARB (kandesartan, irbesartan, losartan, valsartan, telmisartan) için aşırı kanser riski gözlenmedi. ARB tedavisine randomize edilen hastaların %1,85'inde ve ARB olmayanlara randomize edilen hastaların %1,77'sinde kanserden ölüm meydana geldi (OO 1,03, %95 GA 0,95-1,12). Benzer şekilde bu meta-analizde ACEI ve ARB kombinasyonunda herhangi bir kanser türünde aşırı risk gözlenmemiştir (5).

Literatürde RAS sisteminin inhibisyonu ile kanser gelişimine karşı koruyucu etkiler bildirilmektedir. Antihipertansif olarak ACEI alan hastalarda yapılan bir çalışmada akciğer ve meme kanseri görülme sıklığının genel popülasyona göre daha düşük olduğu rapor edilmiştir (4). RAS bileşenlerinin akciğer, böbrek, meme ve prostat gibi çeşitli kanser dokularından eksprese edildiği gösterilmiştir (6).

Ayrıca, anjiyotensin II'nin kardiyovasküler sistem üzerindeki iyi bilinen sistemik etkilerine ek olarak hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve enflamasyon üzerinde lokal bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu lokal etkilere, farklı doku dağılımına sahip AT1 reseptörü veya AT2 reseptörü aracılık eder. Sırasıyla, genellikle büyüme faktörleriyle ilişkili çeşitli hücre içi protein kinaz kaskadlarını aktive veya inhibe edebilirler. ARB tedavilerinin malignite üzerindeki ana etkileri, tümör hücrelerinden pro-anjiyojenik faktörlerin *in vitro* salınımının engellenmesi gibi görülmektedir (7). Bu durum, bazı çalışmalarda kandesartan ile gözlemlendi (8,9). Ayrıca, vasküler endotel büyüme faktörü reseptör 1'in ekspresyonunda bir azalma da gözlemlendi (9).

Bu etkiye ARB'nin hipoksi ile indüklenebilir faktör ve hormon dirençli prostat kanseri hücre dizilerinde bildirilen ETS-1'in indüksiyonu üzerindeki inhibitör etkisi aracılık ediyor olabilir.

Bu çalışmalar, ARB'nin belirli kanserlere karşı koruyucu etkiye sahip olduğunu öne süren bir moleküler temel sağlamaktadır. Benzer şekilde, Cui ve ark. (11), anjiyotensin II reseptör blokerlerinin gastrointestinal kanserlerde iyileştirilmiş sağkalım sonuçlarıyla ilişkili olabileceğini bildirmiştir.

Ancak, birkaç çalışma, ARB'lerin kanser modellerinde vasküler yoğunluğu artırabileceğini ve muhtemelen anjiyotensin tip 2 reseptörü stimülasyonu aracılığıyla bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir (11,12). AT1 reseptörünün aşırı ekspresyonu genellikle daha agresif kanser özellikleri ve kötü prognoz ile ilişkilendirilir (13,14).

Ayrıca, RAS bileşenleri endotel hücreler, monositler, makrofajlar, nötrofiller, fibroblastlar, dendritik hücreler ve T hücreleri gibi kanser habitatının birçok hücre tipinde de ifade edilir. Bu hücrelerde RAS sinyalizasyonunun hücre çoğalması, migrasyon, invazyon, metastaz, apoptoz, anjiyogenez, tümörle ilişkili enflamasyon, immünomodülasyon ve tümör fibroz/desmoplazi gibi süreçleri etkilediği gösterilmiştir. Genel olarak, AT1 reseptör ekseni tümör büyümesini desteklemeye eğilimli kabul edilirken, AT2 reseptörü ve Ang(1-7)/MAS sinyalinin zıt etkileri olduğu düşünülmektedir (15,16).

ARB ve kanser ilişkisini özetleyen meta-analizlerin sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Farklı bir bakış açısıyla, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), bazı ARB'lerin jenerik versiyonlarının ajansın güvenlik ve kalite standartlarını karşılamayan nitrozamin kirleticiler içerdiğini rapor etmiştir. N-Nitrozamin kirleticileri, N-Nitrozodimetilamin (NDMA) ve N-Nitrozodietilamin (NDEA) dahil olmak üzere potansiyel kanserojenlerdir, ve N-Nitroso-N-metil-4-aminobütrik asit (NMBA) de muhtemel bir kanserojendir. Bu ARB ilaçlarında bilinen çevresel kirleticiler olan nitrozamin kirleticilerinin varlığı beklenmemiştir. Bu istenmeyen bileşikler, ARB'lerin etken farmasötik içeriklerinin (API) üretim sürecinde bazı kimyasal reaksiyonların varlığında oluşturulabilir ve ayrıca bazı çözücüler gibi malzemelerin yeniden kullanımından kaynaklanabilir (17). Bu konu, 2018 yılında ortaya çıktı, FDA'ya, bazı jenerik valsartan içeren ilaçlar için Linhai, Taizhou Zhejiang Çin'de Zhejiang Huahai İlaç Co. Ltd. (ZHP) tarafından üretilen API'lerin, potansiyel kanser riski oluşturan NDMA içerdiği bilgisi verildiğinde yüzeye çıktı. FDA, orada üretilen tüm API'leri ve API'lerini kullanan bitmiş ilaç ürünlerini yasal olarak ABD'ye giriş yapmasını durdurdu ve ZHP tarafından tedarik edilen API'lerde NDMA bulunmasından dolayı Temmuz ayından itibaren valsartanın geri çağrılmasını duyurdu. Ardından uluslararası soruşturmalar, çoğu ARB sınıfındaki API'lerin ve bitmiş ilaçların tüm üreticilerini içerecek şekilde genişletildi ve NDMA ve NDEA içeren valsartan, irbesartan ve losartan içeren ürünlerin ek geri çağrılarını neden oldu, bunlar bilinen şüpheli insan kanserojenleridir. FDA, mevcut olan ARB'leri ve bu ilaçların değerlendirmesinin durumunu listelemiştir (18). FDA, 20 Eylül 2019 tarihinde, 9,82 parça/milyon NMBAs'den fazla içerdikleri için piyasadan çekilen 5 jenerik losartan hazırlığını duyurmuştur (19). 2022 yılında yapılan bir çalışmada valsartanın amlodipine göre kanser riski artırdığına ilişkin net bir bulgu bildirilmemiştir. Araştırmanın

Tablo 1. Meta-analiz ile ARB ve kanser riski arasındaki ilişki

	ARB	Kontrol	RR (95% GA)	p-değeri
Akciğer kanseri				
LIFE	29/4605 (%0,6)	12/4588 (%0,3)	2,41 (1,23-4,71)	0,01
CHARM-Overall	31/3803 (%0,8)	25/3796 (%0,7)	1,24 (0,73-2,09)	
TRANSCEND	35/2954 (%1,2)	27/2972 (%0,9)	1,30 (0,79-2,15)	
ONTARGET	229/17044 (%1,3)	101/8576 (%1,2)	1,14 (0,90-1,44)	
PROFESS	37/10016 (%0,4)	30/10048 (%0,3)	1,24 (0,77-2,00)	
Meta-analiz	361/38422 (%0,9)	195/29980 (%0,7)	1,25 (1,05-1,49)	
Prostat kanseri				
LIFE	58/2118 (%2,7)	42/2112 (%2,0)	1,38 (0,93-2,04)	0,076
CHARM-Overall	32/2617 (%1,2)	27/2582 (%1,0)	1,17 (0,70-1,95)	
TRANSCEND	35/1674 (%2,1)	27/1705 (%1,6)	1,32 (0,80-2,17)	
ONTARGET	275/12544 (%2,2)	128/6245 (%2,0)	1,07 (0,87-1,32)	
PROFESS	36/6455 (%0,6)	32/6418 (%0,5)	1,12 (0,70-1,80)	
Meta-analiz	436/25 408 (%1,7)	256/19 062 (%1,3)	1,15 (0,99-1,34)	
Meme kanseri				
LIFE	37/2487 (%1,5)	36/2476 (%1,5)	1,02 (0,65-1,61)	0,74
CHARM-Overall	17/1186 (%1,4)	17/1214 (%1,4)	1,02 (0,52-2,00)	
TRANSCEND	20/1280 (%1,6)	17/1267 (%1,3)	1,16 (0,61-2,21)	
ONTARGET	60/4500 (%1,3)	34/2331 (%1,5)	0,91 (0,60-1,39)	
PROFESS	20/3561 (%0,6)	15/3630 (%0,4)	1,36 (0,70-2,65)	
Meta-analiz	154/13014 (%1,2)	119/10 918 (%1,1)	1,04 (0,82-1,32)	
Herhangi bir kanser türü				
IDNT	25/579 (%4,3)	31/569 (%5,4)	0,79 (0,47-1,33)	0,06
CHARM-alternatif	49/951 (%5,2)	47/943 (%5)	1,03 (0,70-1,53)	
SCOPE	195/2477 (%7,9)	180/2460 (%7,3)	1,08 (0,89-1,31)	
TROPHY	4/391 (%1,0)	3/381 (%0,8)	1,30 (0,29-5,77)	
TRANSCEND	236/2954 (%8)	204/2972 (%6,9)	1,16 (0,97-1,39)	
DIRECT-Overall	47/2613 (%1,8)	28/2618 (%1,1)	1,68 (1,06-2,68)	
NAVIGATOR	498/4631 (%10,7)	481/4675 (%10,3)	1,05 (0,93-1,18)	
Meta-analiz	1054/14596 (%7,2)	974/14618 (%6,7)	1,08 (1,00-1,18)	
CHARM: Kalp yetersizliğinde Kandesartan'ın mortalite ve morbidite azalmasının değerlendirilmesi, DIRECT: Diyabetik Retinopati Kandesartan Denemeleri, IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial, LIFE: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension, NAVIGATOR: Bozulmuş glukoz toleransında nateglinid ve valsartan ile KV sonuç çalışması, ONTARGET: Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial, PROFESS: Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes, SCOPE: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly, TRANSCEND: Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease, TROPHY: Trial of Prevention of Hypertension, RR: Risk oranı, GA: Güven aralığı				

10 yılı aşan takip süresi, kanser riskinde artış ihtimalinin düşük olduğuna dair güvence sağlamaktadır (20). ARB'lerdeki NDMA, NDEA ve NMBA için geçici sınırlar Tablo 2'de listelenmiştir (21).

SONUÇ

Sonuç olarak, hala ARB kullanımı ile kanser gelişimi arasında net bir ilişki olduğunu söyleyemiyoruz. Bu konuda yapılan

çalışmaların çelişkili sonuçları henüz kılavuz önerilerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Çelişen sonuçların ortadan kaldırılması için kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu söyleyebiliriz. Ancak, bazı jenerik ilaçlarda kanserojen kirleticilerin tespit edilmesi, standart olmayan kötü kaliteli eş değer ilaçlara karşı dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir.

Tablo 2. Anjiyotensin II reseptör blokerlerinde NDMA, NDEA ve NMBA güvenli tüketim miktarları

	Günlük maksimum doz (mg/gün)	Güvenli tüketim miktarı NDMA (ng/gün)*	Güvenli tüketim miktarı NDMA (ppm)	Güvenli tüketim miktarı NDEA (ng/gün)	Güvenli tüketim miktarı NDEA (ppm)	Güvenli tüketim miktarı NMBA (ng/gün)	Güvenli tüketim miktarı NMBA (ppm)
Eprosartan	800	96	0,12	26,5	0,033	96	0,12
Valsartan	320	96	0,3	26,5	0,083	96	0,3
Irbesartan	300	96	0,32	26,5	0,088	96	0,32
Losartan	100	96	0,96	26,5	0,27	96	0,96
Telmisartan	80	96	1,2	26,5	0,33	96	1,2
Azilsartan	80	96	1,2	26,5	0,33	96	1,2
Olmesartan	40	96	2,4	26,5	0,66	96	2,4
Candesartan	32	96	3,0	26,5	0,83	96	3,0

Kabul edilebilir alım, NDMA, NDEA veya NMBA gibi bir bileşiğe günlük maruz kalmanın, 70 yıl süreyle yaklaşık olarak 1:100.000 kanser riskine eş değer olduğu anlamına gelmektedir.

NDMA: N-Nitrozodimetilamin, NDEA: N-Nitrozodietilamin, NMBA: N-Nitroso-N-metil-4-aminobütrik asit

*Etik

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.A., C.Ş., Ö.I., Dizayn: S.A., C.Ş., Ö.I., Veri Toplama veya İşleme: S.A., C.Ş., Ö.I., Analiz veya Yorumlama: S.A., C.Ş., Ö.I., Literatür Arama: S.A., C.Ş., Ö.I., Yazan: S.A., C.Ş., Ö.I.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Koike G, Horiuchi M, Yamada T, Szpirer C, Jacob HJ, Dzau VJ. Human type 2 angiotensin II receptor gene: cloned, mapped to the X chromosome, and its mRNA is expressed in the human lung. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203(3):1842-1850.
- Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010;11(7):627-636.
- Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, Makani H, Grossman E, Wetterslev J, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol* 2011;12(1):65-82.
- ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* 2011;29(4):623-635.
- Rosenthal T, Gavras I. Angiotensin inhibition and malignancies: a review. *J Hum Hypertens* 2009;23(10):623-635.
- Deshayes F, Nahmias C. Angiotensin receptors: a new role in cancer? *Trends Endocrinol Metab* 2005;16(7):293-299.
- Willis LM, El-Remessy AB, Somanath PR, Deremer DL, Fagan SC. Angiotensin receptor blockers and angiogenesis: clinical and experimental evidence. *Clin Sci (Lond)* 2011;120(8):307-319.
- Kosugi M, Miyajima A, Kikuchi E, Horiguchi Y, Murai M. Angiotensin II type 1 receptor antagonist candesartan as an angiogenic inhibitor in a xenograft model of bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(9):2888-2893.
- Kosaka T, Miyajima A, Takayama E, Kikuchi E, Nakashima J, Ohigashi T, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist as an angiogenic inhibitor in prostate cancer. *Prostate* 2007;67(1):41-49.
- Kosaka T, Miyajima A, Shirotake S, Kikuchi E, Hasegawa M, Mikami S, et al. Ets-1 and hypoxia inducible factor-1alpha inhibition by angiotensin II type-1 receptor blockade in hormone-refractory prostate cancer. *Prostate* 2010;70(2):162-169.
- Cui Y, Wen W, Zheng T, Li H, Gao YT, Cai H, et al. Use of Antihypertensive Medications and Survival Rates for Breast, Colorectal, Lung, or Stomach Cancer. *Am J Epidemiol* 2019;188(8):1512-1528.
- Clere N, Corre I, Faure S, Guihot AL, Vessières E, Chalopin M, et al. Deficiency or blockade of angiotensin II type 2 receptor delays tumorigenesis by inhibiting malignant cell proliferation and angiogenesis. *Int J Cancer* 2010;127(10):2279-2291.
- Walther T, Menrad A, Orzechowski HD, Siemeister G, Paul M, Schirner M. Differential regulation of in vivo angiogenesis by angiotensin II receptors. *FASEB J* 2003;17(14):2061-2067.
- Arrieta O, Pineda-Olvera B, Guevara-Salazar P, Hernández-Pedro N, Morales-Espinosa D, Cerón-Lizarraga TL, et al. Expression of AT1 and AT2 angiotensin receptors in astrocytomas is associated with poor prognosis. *Br J Cancer* 2008;99(1):160-166.
- Ino K, Shibata K, Kajiyama H, Yamamoto E, Nagasaka T, Nawa A, et al. Angiotensin II type 1 receptor expression in ovarian cancer and its correlation with tumour angiogenesis and patient survival. *Br J Cancer* 2006;94(4):552-560.
- George AJ, Thomas WG, Hannan RD. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nat Rev Cancer* 2010;10(11):745-759.
- Gottlieb S, Woodcock J. FDA Statement on the FDA's ongoing investigation into valsartan and ARB class impurities and the

- agency's steps to address the root causes of the safety issues. Published January 25, 2019.
18. Drug and Device News. P T. 2019;44(2):30-68.
 19. United States Food and Drug Administration. FDA Updates and Press Announcements on Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) Recalls (Valsartan, Losartan, and Irbesartan). <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>.
 20. Chan TH, Tsoi MF, Yung Cheung BM. Cancer Risk of Angiotensin II Receptor Blocker Valsartan: A Population-based Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022;79(4):577-582.
 21. FDA updates table of interim limits for nitrosamine impurities in ARBs. <https://www.fda.gov> 2019; 28 Feb