

# Blokada receptorów angiotensyny a ryzyko zachorowania na raka: metaanaliza randomizowanych badań kontrolnych

Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer:  
meta-analysis of randomised controlled trials

*Dr Ilke Sipahi MD, Sara M. Debanne PhD, Douglas Y. Rowland PhD,  
Daniel I. Simon MD, James C. Fang MD*

Przedrukowano z:  
*The Lancet Oncology* 2010; Vol. 11,  
Nr 7: 627–636  
ISSN 1470-2045  
Copyright © 2010, Elsevier

## SUMMARY

**BACKGROUND:** Angiotensin-receptor blockers (ARBs) are a widely used drug class approved for treatment of hypertension, heart failure, diabetic nephropathy, and, recently, for cardiovascular risk reduction. Experimental studies implicate the renin-angiotensin system, particularly angiotensin II type 1 and type 2 receptors, in the regulation of cell proliferation, angiogenesis, and tumour progression. We assessed whether ARBs affect cancer occurrence with a meta-analysis of randomised controlled trials of these drugs.

**METHODS:** We searched Medline, Scopus (including Embase), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, and the US Food and Drug Administration website for studies published before November, 2009, that included any of the seven currently available ARBs. Randomised controlled trials with an ARB given in at least one group, with a follow-up of at least 1 year, and that enrolled at least 100 patients were included. New-cancer data were available for 61 590 patients from five trials. Data on common types of solid organ cancers were available for 68 402 patients from five trials, and data on cancer deaths were available for 93 515 patients from eight trials.

**FINDINGS:** Telmisartan was the study drug in 30 014 (85.7%) patients who received ARBs as part of the trials with new cancer data. Patients randomly assigned to receive ARBs had a significantly increased risk of new cancer occurrence compared with patients in control groups (7.2% vs 6.0%, risk ratio [RR]: 1.08; 95% CI: 1.01–1.15;  $p = 0.016$ ). When analysis was limited to trials where cancer was a prespecified endpoint, the RR was 1.11 (95% CI: 1.04–1.18;  $p = 0.001$ ). Among specific solid organ cancers examined, only new lung-cancer occurrence was significantly higher in patients randomly assigned to receive ARBs than in those assigned to receive control (0.9% vs 0.7%; RR: 1.25; 95% CI: 1.05–1.49;  $p = 0.01$ ). No statistically significant difference in cancer deaths was observed (1.8% vs 1.6%; RR: 1.07; 95% CI: 0.97–1.18;  $p = 0.183$ ).

**INTERPRETATION:** This meta-analysis of randomised controlled trials suggests that ARBs are associated with a modestly increased risk of new cancer diagnosis. Given the limited data, it is not possible to draw conclusions about the exact risk of cancer associated with each particular drug. These findings warrant further investigation.

## STRESZCZENIE

**WSTĘP:** Blokery receptorów angiotensyny (ARB) to grupa leków szeroko stosowanych w leczeniu nadciśnienia, niewydolności serca, neuropatii cukrzycowej, a ostatnio także w minimalizowaniu ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych. Badania eksperymentalne wskazują na rolę układu renina-angiotensyna, a zwłaszcza receptorów angiotensyny II typu 1 i 2, w regulacji proliferacji komórek, angiogenezie oraz progresji guzów. Podjęliśmy się oceny, czy ARB mają wpływ na występowanie raka. Ocena została przeprowadzona w formie metaanalizy randomizowanych, kontrolowanych badań z zastosowaniem tych leków.

**METODY:** Przeszukaliśmy bazy danych Medline, Scopus (w tym Embase), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews oraz stronę internetową US Food and Drug Administration w poszukiwaniu opublikowanych przed listopadem 2009 roku badań, w których stosowano którykolwiek z siedmiu obecnie dostępnych ARB. Do analizy włączono randomizowane, kontrolowane badania, w których ARB podawano przynajmniej jednej grupie uczestników, okres kontrolny po badaniu trwał minimum rok, a liczba uczestników wynosiła przynajmniej 100. Dane dotyczące nowych przypadków raka były dostępne dla 61 590 pacjentów z pięciu badań. Dane o najczęstszych przypadkach guzów litych organów wewnętrznych były dostępne dla 68 402 pacjentów z pięciu badań, a dane o zgonach spowodowanych rakiem – dla 93 515 pacjentów z ośmiu badań.

**WYNIKI:** U 30 014 (85,7%) pacjentów, którzy otrzymywali ARB w ramach badania i dla których dostępne były dane o nowych przypadkach nowotworów, badanym lekiem był telmisartan. U pacjentów losowo przypisanych do grupy otrzymującej ARB ryzyko wystąpienia nowego nowotworu było znacząco wyższe niż u pacjentów z grupy kontrolnej (7,2% wobec 6,0%; stosunek ryzyka [RR]: 1,08; 95% CI: 1,01–1,15;  $p = 0,016$ ). Jeśli analizę ograniczyć do badań, w których nowotwór był wstępnie określonym punktem końcowym, RR wynosił 1,11 (95% CI: 1,04–1,18;  $p = 0,001$ ). W odniesieniu do zbadanych przypadków swoistych guzów litych organów, tylko przypadki wystąpienia nowego raka płuc były znacząco częstsze u pacjentów losowo przypisanych do grupy otrzymującej ARB niż u otrzymujących leczenie kontrolne (0,9% wobec 0,7%; RR: 1,25; 95% CI: 1,05–1,49;  $p = 0,01$ ). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w liczbie zgonów spowodowanych rakiem (1,8% wobec 1,6%; RR: 1,07; 95% CI: 0,97–1,18;  $p = 0,183$ ).

**INTERPRETACJA:** Niniejsza metaanaliza randomizowanych badań kontrolnych wskazuje, że podawanie ARB wiąże się z nieznacznym wzrostem ryzyka wystąpienia nowych przypadków raka. Wziąwszy pod uwagę ograniczoną ilość danych, nie sposób wyciągać wniosków co do dokładnego ryzyka raka dla każdego z leków. Powyższe wyniki wskazują na konieczność prowadzenia dalszych badań.