

اثر داروهای مهارکننده سیستم رنین-آنژیوتانسین بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان: مرور سیستماتیک و متآنالیز

نیلوفر نقیب‌زاده^۱، فرشته اصغرزاده^۲، دکتر مجید خزاعی^{۳*}

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استاد گروه فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۳/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۰۵

خلاصه

مقدمه: سرطان پستان، یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها و دومین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در بین زنان در سراسر جهان است. رابطه مستقیمی بین فشارخون بالا و خطر سرطان پستان وجود دارد و از آنجایی که مطالعات نشان داده‌اند سیستم رنین-آنژیوتانسین می‌تواند بر پیشرفت سرطان اثرگذار باشد، لذا مطالعه حاضر با هدف تأثیر استفاده از داروهای مهارکننده مسیر آنژیوتانسین بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان به روش متآنالیز انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز، منابع الکترونیکی لاتین مانند scopus، pubmed و web of science به صورت سیستماتیک با استفاده از کلیدواژه‌های لاتین: Breast cancer، tumor، neoplasm، Angiotensin receptor blockers، Angiotensin converting enzyme inhibitors و Survival با کمک عملگرهای OR و AND بدون محدودیت زمانی تا تاریخ ۱۹ فوریه ۲۰۲۰ جستجو شدند. جهت ارزیابی همگنی بین مطالعات، از شاخص I^2 و برای بررسی سوگیری انتشار از آزمون Egger استفاده شد. داده‌ها با روش متآنالیز و با استفاده از مدل اثرات تصادفی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: در این مطالعه ۵۷۷۰۸ مقاله مورد بررسی اولیه قرار گرفتند و در نهایت ۱۳ مقاله وارد متآنالیز شدند. نتایج مطالعات وارد شده به متآنالیز نشان داد که بر اساس مدل اثرات تصادفی، داروهای مهارکننده آنژیوتانسین در بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان تأثیری ندارد ($p=۰/۹۹$ ، $CI: ۰/۸۹-۱/۱۲$ ، $HR=۱/۰$ ، $۰/۹۵$).

نتیجه‌گیری: بررسی مطالعات نشان می‌دهد استفاده از داروهای مهارکننده سیستم رنین-آنژیوتانسین و مسدود کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین، بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان تأثیری ندارد.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، مسدود کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین، مهار کننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مجید خزاعی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۰۲۲۲۰؛ پست الکترونیک:

khazaeim@mums.ac.ir



سرطان لوزالمعده، سرطان ریه) تنظیم مجدد شده و سطح فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی (Vascular Endothelial Growth Factor) یا (VEGF) را تنظیم می‌کند (۴). AngII باعث تحریک عروقی می‌شود که مورد نیاز برای رشد تومور است. مهارکننده‌های ACE باعث کاهش تولید آنژیوتانسین II می‌شوند، اما اعمال دیگری نیز دارند که ممکن است بر پیشرفت سرطان تأثیر بگذارد (۵).

سرطان پستان، شایع‌ترین بدخیمی و علت اصلی مرگومیر ناشی از سرطان در بین زنان در سراسر جهان است (۶). حداقل به مدت ۲ دهه، میزان بروز سرطان پستان در سراسر جهان افزایش یافته است و اکنون ۲۴/۲٪ از کل سرطان‌ها و ۱۵٪ مرگومیر ناشی از سرطان در بین زنان را تشکیل می‌دهد (۷). با توجه به شرایط خاص در محیط توموری که در سرطان پستان وجود دارد (۸)، روش‌ها و داروهای مختلفی در درمان سرطان پستان در تحقیقات مورد بررسی قرار گرفته است که می‌توان به استفاده از مهارکننده‌های مسیرهای سیگنالینگ یا استفاده از برخی داروهای گیاهی اشاره کرد (۹-۱۱). امروزه مشخص شده است که زنان مبتلا به سرطان پستان با ترکیبی از جراحی، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی تحت درمان قرار می‌گیرند (۶). کمتر از ۱۰٪ از سرطان‌های پستان را می‌توان به یک جهش ژنتیکی ارثی نسبت داد. سرطان پستان بیشتر با عوامل محیطی، تولیدمثل و سبک زندگی همراه است که برخی از آنها به‌طور بالقوه قابل اصلاح هستند. خطر ابتلاء به سرطان پستان در طول زندگی یک زن، صرف‌نظر از نژاد، از دهه ۱۹۳۰ تا پایان قرن بیستم به‌طور پیوسته افزایش یافته است (۱۲). بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر استفاده از داروهای مهارکننده آنژیوتانسین بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان به‌روش متاآنالیز انجام شد.

روش کار

در این مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز که با هدف برآورد بررسی اثر مهارکننده‌های آنژیوتانسین در سرطان پستان انجام شد، منابع الکترونیکی لاتین مانند

مقدمه

سیستم رنین آنژیوتانسین (Renin-Angiotensin system) یا (RAS) نقش مهمی در تنظیم گردش خون سیستمیک بدن انسان دارد و به‌سرعت در پاسخ به سه محرک: کاهش فشارخون به‌وسیله بارورسپتورها، کاهش غلظت سدیم تحریک شده به لوله‌های دیستال و فعال‌سازی سیستم عصبی سمپاتیک (از طریق گیرنده‌های بتا آدرنرژیک-۱) ترشح می‌شود (۱). آنژیوتانسینوزن، به‌عنوان جزئی از سیستم رنین آنژیوتانسین، یک پروتئین سنتز شده توسط کبد است که به گردش خون می‌رود و توسط پروتئین رنین از دستگاه پهلوی گلوبولولی کلیه به آنژیوتانسین I (AngI) تبدیل می‌شود. سپس AngI به آنژیوتانسین II (AngII) با آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (Angiotensin converting enzyme) یا (ACE) در ریه تبدیل می‌شود (۲). AngII یک اکتاپپتید فعال است که عمدتاً بر نوع یک گیرنده آنژیوتانسین (Angiotensin 1 receptor) یا (AT1R) عمل می‌کند و باعث افزایش هومئوستاز قلبی و عروقی با افزایش مقادیر سرمی آلدوسترون، رگ‌های خونی و افزایش جذب نمک و حفظ آب در سطح کلیه می‌شود (۱). AngII به دو گیرنده AT1R و AT2R متصل می‌شود (۲).

مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (Angiotensin receptor blockers) یا (ARBs) و مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEI) یک رده دارویی هستند که به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته و برای درمان فشارخون بالا، نارسایی قلبی، نوروپاتی دیابتی، چاقی و اخیراً برای کاهش خطر قلبی عروقی تأیید شده است. مطالعات تجربی حاکی از آن است که سیستم رنین-آنژیوتانسین به‌ویژه گیرنده‌های آنژیوتانسین II نوع ۱ و نوع ۲، در تنظیم تکثیر سلولی، آنژیوژنز و پیشرفت تومور نقش دارد (۳). مطالعات مشاهده‌ای و تحقیقات بالینی نشان داده‌اند که علاوه بر اثرات قلبی و عروقی، RAS همچنین بر مهاجرت، رگ‌زایی و آپوپتوز و تکثیر تأثیر می‌گذارد. AngII از طریق ATR1 عمل می‌کند که در بسیاری از بافت‌های سرطانی (هایپرپلازی پستان،

هر مطالعه از فرمول واریانس توزیع دوجمله‌ای و برای ترکیب میزان‌های شیوع مطالعات مختلف، از میانگین وزنی استفاده شد. به هر مطالعه متناسب با عکس واریانس آن، وزن داده شد. جهت ارزیابی همگنی بین مطالعات، از شاخص I^2 استفاده شد و با توجه به این‌که شرط همگنی برقرار بود، از مدل اثر ثابت و در شرایط ناهمگنی از روش اثر تصادفی در متاآنالیز استفاده گردید. ناهمگنی‌ها به دوطبقه تقسیم می‌شوند: هنگامی‌که شاخص I^2 کمتر از ۵۰٪ باشد، به‌عنوان اثر ثابت و بیشتر از ۵۰٪ به‌عنوان اثر تصادفی در نظر گرفته می‌شود (۹). برای بررسی معنی‌داری تفاوت میانگین‌ها از p-Value استفاده شد و میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

طی جستجوی اولیه در پایگاه‌های اطلاعاتی، در مجموع ۵۷۷۰۸ مقاله یافت شد که پس از حذف مقالات تکراری، تعداد آنها به ۲۸۵۱ مقاله کاهش یافت که در نهایت پس از بررسی عناوین مقالات و چکیده، تعداد ۱۳ مقاله وارد تحلیل نهایی شدند. روند انتخاب مقالات و علل خروج آنها از مطالعه در شکل ۱ نشان داده شده است.

scopus، pubmed و web of science به‌صورت سیستماتیک بدون محدودیت زمانی تا تاریخ ۱۹ فوریه ۲۰۲۰ جستجو شدند. کلیدواژه‌های لاتین برای بررسی مطالعه شامل: Breast cancer، tumor، Angiotensin receptor blockers، neoplasm، Angiotensin converting enzyme inhibitors و Survival با کمک عملگرهای OR و AND انجام شد.

انتخاب مطالعات و استخراج داده‌ها

تمام مقالات مشاهده‌ای که کلمات کلیدی فوق را در بخش عنوان و کلیدواژه‌های خود داشته و مرتبط با هدف پژوهش بودند، انتخاب شدند. بر اساس این مرحله، در جستجوی اولیه تعداد ۵۷۷۰۸ مقاله در دسترس قرار گرفت. لذا مقالات مرتبط تهیه و در صورت مرتبط بودن وارد آنالیز شدند و بررسی‌های غیرمرتبط با موضوع، از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۱۳ مقاله مناسب که معیار ارزیابی نهایی آنها شامل افرادی که سرطان پستان داشتند و داروهای مهارکننده آنژیوتانسین مصرف کردند، در مقابل آنهايي که داروهای مهارکننده آنژیوتانسین مصرف نکردند بود، وارد متاآنالیز شدند. ارزیابی مقالات توسط ۲ نفر به‌صورت جداگانه انجام شد.

به‌منظور تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار Meta-Analysis Comprehensive استفاده شد. برای محاسبه واریانس



شکل ۱- مراحل ورود مطالعات به مرور سیستماتیک و متاآنالیز

نشان‌دهنده این است که داروهای مهارکننده آنژیوتانسین تأثیری بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان ندارند. علت ناهمگنی در مطالعات می‌تواند ناشی از متفاوت بودن حجم نمونه، ابزارهای به‌کار رفته و یا خطای نمونه‌گیری باشد.

بر اساس بررسی سوگیری انتشار با آزمون Egger، خطای انتشار نتایج در این مطالعه معنی‌دار نبود ($p=0/41$) که نشان‌دهنده عدم سوگیری انتشار بود. شکل ۵ سوگیری انتشار مقالات برای بقای بیماران مبتلا به سرطان را نشان می‌دهد.

بر اساس نتایج این مطالعه که از مدل اثر تصادفی استفاده شد، مشخص گردید که داروهای مهارکننده آنژیوتانسین با فاصله اطمینان ۹۵٪ در بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان بی‌تأثیر است ($p=0/99$ ، $p=0/06$ - $Z=$ (شکل ۶).

بر اساس بررسی‌های انجام شده، کل حجم نمونه ۶۲۷/۷۱۰ نفر نمونه در هر مطالعه بود که بیشترین حجم نمونه مربوط به مطالعات بهاسکاران و همکاران (۲۰۱۲) (۳۷۷/۶۴۹) و کمترین حجم نمونه مربوط به فیتزپاتریک و همکاران (۱۹۹۷) (۷۵ نفر) بود (۱۴، ۱۵). مشخصات مقالات منتخب در جدول ۱ آورده شده است.

نتایج هتروژنیسیتی مطالعات با استفاده از آزمون I^2 در شکل ۲ نشان داده شده است. در گروه‌هایی که داروهای ACEI/ARB ($I^2=77/74$ ، $p=0/99$) (شکل ۲)، ACEI ($I^2=68/62$ ، $p=0/81$) (شکل ۳)، ARB ($I^2=80/68$ ، $p=0/94$) (شکل ۴) استفاده کرده بودند، ناهمگنی مطالعات تأیید شد که در ردیف مطالعات با اثر تصادفی قرار می‌گیرد. اختلاف بین دو گروه مداخله و کنترل از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/99$) و

جدول ۱- مشخصات مطالعات وارد شده به مرور سیستماتیک

نویسنده/سال/رفرنس	نوع مطالعه	اثر تداخل	حجم نمونه	تعدیل کننده‌ها	نتایج
بهاسکاران و همکاران (۲۰۱۲)	کوهورت	مصرف داروهای ACEI و ARB	۳۷۷/۶۴۹	سن، جنس، شاخص توده بدنی، دیابت، مصرف انسولین/متفورمین، افزایش فشارخون، نارسایی قلبی، مصرف استاتین، الکل، سیگار	استفاده از مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین با افزایش خطر ابتلاء به سرطان همراه نبود.
تاسیلار و همکاران (۲۰۱۶)	کوهورت	مصرف تلمیزارتان در مقایسه با سایر ARBها	۶۲/۱۰۹	جنسیت، سن، سال ورود مطالعه، وضعیت سیگار، شاخص توده بدنی، دیابت نوع ۲، مصرف بیش از حد الکل، استفاده از آسپرین و استاتین	تلمیزارتان در مقایسه با سایر ARBها، با افزایش خطر ابتلاء به سرطان همراه نیست.
هوانگ و همکاران (۲۰۱۱)	کوهورت	دریافت کننده ARB	۴۰/۱۲۴	جنسیت، سن، بیماری قلبی عروقی، دیابت ملیتوس، افزایش چربی خون، نارسایی قلبی، سکتة ایسکمیک، بیماری دریچه قلبی، بیماری مزمن کلیوی، مصرف همزمان داروهای فشارخون	استفاده طولانی مدت از ARB با شیوع کمتری از بروز سرطان همراه است.
سورسن و همکاران (۲۰۱۳)	کوهورت	مصرف داروهای بتا بلاکر، ACEI و ARB	۱۸/۷۳۳	سن تشخیص بیماری، دریافت درمان غدد درون ریز کمکی، دریافت شیمی درمانی کمکی	این مطالعه فرضیه‌ای را که بتا بلاکرها و ACEI و ARBها خطر عود سرطان پستان را کاهش می‌دهند، تأیید نمی‌کند.
وانگ و همکاران (۲۰۱۳)	کوهورت	مصرف داروهای ARB	۴۲/۹۲۱	سن، جنسیت، چندابتلائی، تشخیص سرطان قبل از سال اول پیگیری	این یافته‌ها ایمنی ARBها را تضمین می‌کند و از تحقیقات بیشتر در مورد ARB و پیگیری از سرطان در سطح مولکولی پشتیبانی می‌کند.
هولمز و همکاران (۲۰۱۳)	کوهورت	بتا بلاکر، ACEI و ARB دیورتیک‌های تیازیدی	۲۳/۷۹۰	سن، مرحله تشخیص، جنسیت، سابقه سرطان قلبی	مصرف ACEI و ARB با افزایش مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به سرطان پستان و سرطان ریه همراه بود.
چن و همکاران (۲۰۱۷)	کوهورت	بتا بلاکر، ACEI، ARB و دیورتیک و مسدودکننده کانال کلسیم	۱/۶۵۵	سن تشخیص بیماری، درمان دوره اول، دریافت هرگونه شیمی درمانی، فشارخون بالا در تشخیص سرطان پستان، دیابت	استفاده از ARBs بعد از سرطان با خطرات بالاتر از وقوع سرطان پستان ثانویه در بین زنانی که قبل از تشخیص سرطان از این دارو استفاده کرده‌اند، نیز همراه بود.
گانز و همکاران (۲۰۱۱)	کوهورت	مصرف بتا بلاکر و ACEI	۱/۷۷۷	سن تشخیص بیماری، نژاد، مرحله بیماری، شاخص توده بدنی قبل از تشخیص، درمان کمکی، وضعیت گیرنده هورمون، افزایش فشارخون گزارش شده توسط خود فرد، دیابت	برای عود و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری، استفاده بتا بلاکر در ترکیب با ACEI، خطر پایین تری نسبت به زمانی که ACEI به تنهایی استفاده می‌شود، دارد.
فیتزپاتریک و همکاران (۱۹۹۷)	کوهورت	مصرف داروهای مسدودکننده کانال کلسیم و داروهای ضد فشارخون (ACEIs)	۷۵	سن، نژاد، برابری، سن یائسگی و دیابت گزارش شده توسط خود فرد	ارتباط معنی داری بین زنان مصرف کننده داروهای مسدودکننده کانال کلسیم و داروهای ضد فشارخون وجود ندارد.
چائی و همکاران (۲۰۱۱)	کوهورت	مصرف داروهای ACEI، ARB، استاتین و هر دو	۷۰۳	سن، نژاد، وضعیت یائسگی، سابقه خانوادگی و سیگار کشیدن، دیابت،	استفاده از مهارکننده‌های ACE/ARB، استاتین و ترکیب هر دو با کاهش خطر عود سرطان پستان همراه بود.
سالتزن و همکاران (۲۰۱۳)	کوهورت	بتا بلاکرها، دیورتیک‌ها، مسدود	۳/۲۰۱	سن، مصرف الکل، درآمد، سن یائسگی	سایر داروهای ضد فشارخون که معمولاً استفاده می‌شوند ارتباط

مستقیمی با خطر سرطان پستان ندارند.

کننده کانال کلسیم و ACEI

استفاده از داروهای ACEI و بتابلاکرها در این مطالعه بی خطر به نظر می‌رسند	سن تشخیص بیماری، درمان اولیه سرطان پستان، درمان غدد درون‌ریز (زمان متغیر)، شاخص توده بدنی، سیگار کشیدن، وضعیت یائسگی در تشخیص، دیابت	۴/۲۱۶	استفاده از ACEI و BB	کوهورت	بودرئو وهمکاران (۲۰۱۴)
--	--	-------	----------------------	--------	------------------------

Model	Effect size and 95% interval			Test of null (2-Tail)		Heterogeneity			Tau-squared					
	Number Studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	Q-value	df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared	Standard Error	Variance	Tau
Fixed	19	1.029	0.977	1.082	1.076	0.282	80.871	18	0.000	77.742	0.046	0.023	0.001	0.215
Random	19	1.000	0.890	1.123	-0.006	0.995								

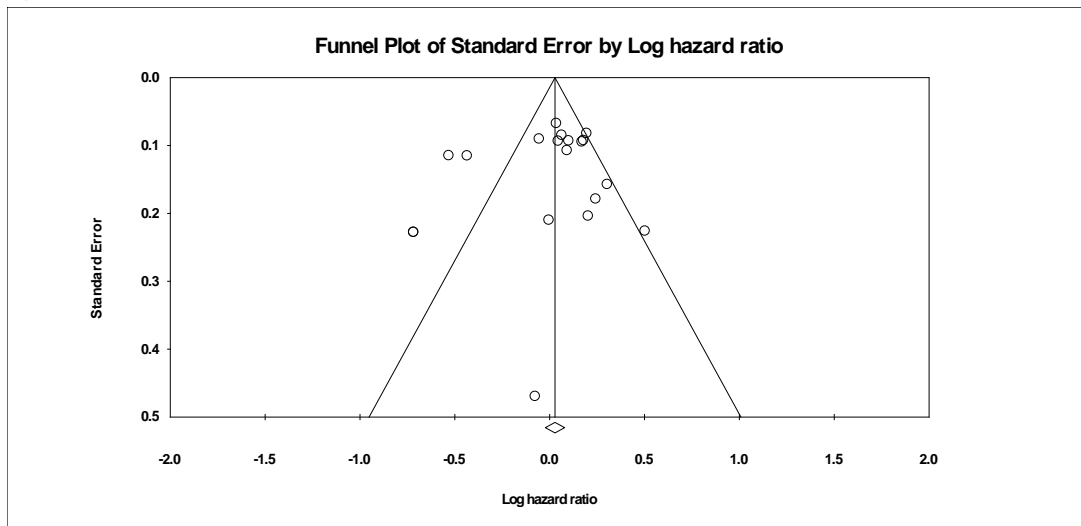
شکل ۲- نتایج هتروژنیسیته مطالعات با استفاده از آزمون I^2 در گروه‌های مصرف‌کننده ACEI/ARB

Model	Effect size and 95% interval			Test of null (2-Tail)		Heterogeneity			Tau-squared					
	Number Studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	Q-value	df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared	Standard Error	Variance	Tau
Fixed	7	1.049	0.941	1.170	0.861	0.390	19.126	6	0.004	68.629	0.056	0.057	0.003	0.237
Random	7	1.028	0.817	1.293	0.233	0.816								

شکل ۲- نتایج هتروژنیسیته مطالعات با استفاده از آزمون I^2 در گروه‌های مصرف‌کننده ACEI

Model	Effect size and 95% interval			Test of null (2-Tail)		Heterogeneity			Tau-squared					
	Number Studies	Point estimate	Lower limit	Upper limit	Z-value	P-value	Q-value	df (Q)	P-value	I-squared	Tau Squared	Standard Error	Variance	Tau
Fixed	10	1.011	0.950	1.076	0.338	0.735	45.586	9	0.000	80.681	0.043	0.027	0.001	0.208
Random	10	1.006	0.863	1.164	0.076	0.940								

شکل ۳- نتایج هتروژنیسیته مطالعات با استفاده از آزمون I^2 در گروه‌های مصرف‌کننده ARB



شکل ۴- سوگیری انتشار مطالعات توسط نمودار کیفی

Study name	Medication	Statistics for each study					Hazard ratio and 95% CI
		Hazard ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	
Chae et al. 2011	ACEI	0.490	0.313	0.767	3.118-	0.002	
Chae et al. 2011	ACEI/ARB	0.490	0.313	0.767	3.118-	0.002	
Holmes et al. 2013	ACEI/ARB	1.220	1.037	1.436	2.395	0.017	
Ganz et al. 2011	ACEI	1.230	0.823	1.837	1.011	0.312	
Fitzpatrick et al. 1997	ACEI	0.930	0.370	2.339	0.154-	0.877	
Huang et al. 2011	ARB	0.650	0.518	0.816	3.707-	0.000	
Bhaskaran et al. 2012	Candesartan	1.070	0.904	1.266	0.788	0.431	
Bhaskaran et al. 2012	Irbesartan	1.110	0.923	1.335	1.110	0.267	
Bhaskaran et al. 2012	Losartan	1.040	0.909	1.189	0.573	0.567	
Bhaskaran et al. 2012	Telmisartan	1.360	0.997	1.855	1.942	0.052	
Bhaskaran et al. 2012	Valsartan	1.190	0.967	1.435	1.820	0.069	
Sorensen et al. 2013	ACEI	1.200	0.999	1.442	1.946	0.051	
Sorensen et al. 2013	ARB	1.100	0.889	1.360	0.879	0.379	
Tascilar et al. 2016	Telmisartan	1.280	0.900	1.820	1.374	0.169	
Boudreau et al. 2014	ACEI	1.660	1.064	2.590	2.233	0.026	
Wang et al. 2013	ARB	0.590	0.470	0.740	4.567-	0.000	
Chen et al. 2017	ACEI	0.950	0.794	1.136	0.562-	0.574	
Chen et al. 2017	ARB	1.050	0.872	1.264	0.516	0.606	
Saltzman et al. 2013	ACEI	1.000	0.661	1.512	0.000	1.000	
		1.000	0.890	1.123	-0.006	0.995	

شکل ۵- تأثیر داروهای مهارکننده آنژیوتانسین بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان به صورت کلی برای تمام مطالعات بر اساس مدل اثرات تصادفی

جلوگیری از پیشرفت سرطان، عود سرطان و بقای برخی از سرطان‌ها پرداخته بودند. میزان عدم تجانس در استفاده از داروهای مهارکننده آنژیوتانسین ۷۷/۷۴٪ بود که با توجه به تقسیم‌بندی (کمتر از ۵۰٪ اثر ثابت و بیشتر از ۵۰٪ اثر تصادفی) در ردیف مطالعات با اثر تصادفی قرار گرفت.

در مطالعه هوانگ و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد که استفاده طولانی‌مدت از ARB با شیوع کمتری از بروز سرطان همراه است، از این رو ممکن است ARBs از پیشرفت سرطان جلوگیری کند (۱۶). نتایج مطالعه چائی و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد که استفاده از مهارکننده‌های ACE/ARB، استاتین و ترکیب هر دو

بحث

این مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز که با هدف بررسی تأثیر داروهای مهارکننده آنژیوتانسین بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شد، نشان داد که استفاده از این داروها، با فاصله اطمینان ۹۵٪ بر بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان تأثیری ندارند (Z=-۰/۰۰۶, p=۰/۹۹). در این مطالعه تعداد ۵۷۷۰۸ مقاله به متآنالیز نهایی وارد شدند که در مطالعات بررسی شده، برخی استفاده از داروهای مهارکننده آنژیوتانسین و خطر ابتلاء به سرطان را بررسی کرده بودند، در حالی که سایر مطالعات به بررسی عواملی چون

همچنین مطالعه وانگ و همکاران (۲۰۱۳) نشان‌دهنده ایمن بودن استفاده از داروهای ARB بود و از تحقیقات بیشتر در مورد ARB و پیشگیری از سرطان در سطح مولکولی پشتیبانی کردند (۲۳). مطالعه گانز و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد که برای عود و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری، استفاده از مهارکننده‌های گیرنده بتای آدرنرژیک در ترکیب با ACEI، HR پایین‌تری نسبت به زمانی که ACEI به‌تنهایی استفاده می‌شود، دارد (۲۴). در رابطه با میزان بقای برخی سرطان‌ها، مطالعه هولمز و همکاران (۲۰۱۳) نشان داد که مصرف ACEI و ARB با افزایش مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به سرطان پستان (HR: ۱/۲۲، CI: ۱/۰۴-۱/۴۴، HR: ۱/۱۱، CI: ۱/۰۳-۱/۲۱) و سرطان ریه (HR: ۱/۱۱، CI: ۱/۰۳-۱/۲۱) همراه است (۲۵).

از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به عدم ارائه نتایج مقالات به زبان غیرلاتین و حذف مقالاتی که به اطلاعات خام آنها دسترسی نداشتیم، اشاره داشت.

نتیجه‌گیری

بررسی مقالات مختلف نشان می‌دهد علی‌رغم اثرات آنژیوتانسین II بر رشد تومور، استفاده از داروهای مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین و مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین بر میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان تأثیری ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تشکر و قدردانی می‌گردد.

با کاهش خطر عود سرطان پستان همراه است (۱۷)، درحالی‌که در مطالعه سورنسن و همکاران (۲۰۱۳) از فرضیه‌ای که بتابلاکرها و ACEI و ARBها خطر عود سرطان پستان را کاهش می‌دهند، پشتیبانی نمی‌کند (۱۸). در رابطه با خطر ابتلاء به سرطان، در مطالعه بهاسکاران و همکاران (۲۰۱۲) که بر روی ۳۷۷۶۴۹ نفر انجام شد، استفاده از ARBها با افزایش خطر ابتلاء به سرطان به‌طور کلی همراه نبود (۱۴). همچنین در مطالعه سالتزمن و همکاران (۲۰۱۳) به شواهدی می‌افزاید که سایر داروهای ضد فشارخون که معمولاً استفاده می‌شوند ارتباط مستقیمی با خطر سرطان پستان ندارند (۱۹). مطالعه تاسیلار و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد که در مقایسه با سایر ARBها، تلمیزارتان با افزایش خطر ابتلاء به سرطان همراه نیست. این مطالعه اطمینان در مورد ایمنی کوتاه‌مدت تلمیزارتان را فراهم می‌کند (۲۰). علی‌رغم عدم همخوانی نتایج مطالعه چن و همکاران (۲۰۱۷) با مطالعه حاضر، استفاده از ARBs بعد از سرطان با خطرات بالاتر از وقایع ثانویه پس از سرطان در بین زنانی که قبل از تشخیص سرطان از این دارو استفاده کرده‌اند نیز همراه بوده است (۲۱). مطالعه بودرئو و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد که استفاده از داروهای ACEI و مهارکننده‌های گیرنده بتای آدرنرژیک بی‌خطر به‌نظر می‌رسند (۲۲).

مطالعه فیتزپاتریک و همکاران (۱۹۹۷) نشان داد که استفاده از مسدودکننده کانال کلسیم در مقایسه با داروهای ضد فشارخون (ACEI) تفاوت معنی‌داری در بقای زنان مبتلا به سرطان پستان ندارد (۱۵).

منابع

- Perdomo-Pantoja A, Mejía-Pérez SI, Gómez-Flores-Ramos L, Lara-Velazquez M, Orillac C, Gómez-Amador JL, et al. Renin angiotensin system and its role in biomarkers and treatment in gliomas. *J Neurooncol* 2018; 138(1):1-15.
- Hussain M, Awan FR. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens* 2018; 40(4):344-352.
- Tahergorabi Z, Khazaei M. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity. *ARYA Atheroscler* 2013; 9(4):247-253.

4. Datzmann T, Fuchs S, Andree D, Hohenstein B, Schmitt J, Schindler C. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trial evidence refutes relationship between pharmacotherapy with angiotensin-receptor blockers and an increased risk of cancer. *Eur J Intern Med* 2019; 64:1-9.
5. Lever AF, Hole DJ, Gillis CR, McCallum IR, McInnes GT, MacKinnon PL, et al. Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer? *Lancet* 1998; 352(9123):179-84.
6. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg* 2017; 69(3):313-317.
7. Phakathi B, Cubasch H, Nietz S, Dickens C, Dix-Peek T, Joffe M, et al. Clinico-pathological characteristics among South African women with breast cancer receiving anti-retroviral therapy for HIV. *Breast* 2019; 43:123-129.
8. Bahrami A, Hassanian SM, Khazaei M, Hasanzadeh M, Shahidsales S, Maftouh M, et al. The Therapeutic Potential of Targeting Tumor Microenvironment in Breast Cancer: Rational Strategies and Recent Progress. *J Cell Biochem* 2018; 119(1):111-122.
9. Tajbakhsh A, Hasanzadeh M, Rezaee M, Khedri M, Khazaei M, ShahidSales S, et al. Therapeutic potential of novel formulated forms of curcumin in the treatment of breast cancer by the targeting of cellular and physiological dysregulated pathways. *J Cell Physiol* 2018; 233(3):2183-2192.
10. Hashemzahi M, Behnam-Rassouli R, Hassanian SM, Moradi-Binabaj M, Moradi-Marjaneh R, Rahmani F, et al. Phytosomal-curcumin antagonizes cell growth and migration, induced by thrombin through AMP-Kinase in breast cancer. *J Cell Biochem* 2018; 119(7):5996-6007.
11. Nasiri N, Avan A, Hassanian SM, Khazaei M. Effect of anti-angiogenic drugs along with chemotherapy in breast cancer treatment: Review article. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2019; 22(5): 78-89.
12. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59(4):651-672.
13. Hedges LV. Advances in statistical methods for meta-analysis. *New directions for program evaluation* 1984; 24:25-42.
14. Bhaskaran K, Douglas I, Evans S, van Staa T, Smeeth L. Angiotensin receptor blockers and risk of cancer: cohort study among people receiving antihypertensive drugs in UK General Practice Research Database. *BMJ* 2012; 344:e2697.
15. Fitzpatrick AL, Daling JR, Furberg CD, Kronmal RA, Weissfeld JL. Use of calcium channel blockers and breast carcinoma risk in postmenopausal women. *Cancer* 1997; 80(8):1438-1447.
16. Huang CC, Chan WL, Chen YC, Chen TJ, Lin SJ, Chen JW, et al. Angiotensin II receptor blockers and risk of cancer in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2011; 107(7):1028-33.
17. Chae YK, Valsecchi ME, Kim J, Bianchi AL, Khemasuwan D, Desai A, et al. Reduced risk of breast cancer recurrence in patients using ACE inhibitors, ARBs, and/or statins. *Cancer Invest* 2011; 29(9):585-93.
18. Sørensen GV, Ganz PA, Cole SW, Pedersen LA, Sørensen HT, Cronin-Fenton DP, et al. Use of β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and risk of breast cancer recurrence: a Danish nationwide prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2013; 31(18):2265-72.
19. Saltzman BS, Weiss NS, Sieh W, Fitzpatrick AL, McTiernan A, Daling JR, et al. Use of antihypertensive medications and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 2013; 24(2):365-71.
20. Tascilar K, Azoulay L, Dell'Aniello S, Bartels DB, Suissa S. The Use of Telmisartan and the Incidence of Cancer. *Am J Hypertens* 2016; 29(12):1358-1365.
21. Chen L, Chubak J, Boudreau DM, Barlow WE, Weiss NS, Li CI. Use of Antihypertensive Medications and Risk of Adverse Breast Cancer Outcomes in a SEER-Medicare Population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26(11):1603-1610.
22. Boudreau DM, Yu O, Chubak J, Wirtz HS, Bowles EJ, Fujii M, et al. Comparative safety of cardiovascular medication use and breast cancer outcomes among women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144(2):405-16.
23. Wang KL, Liu CJ, Chao TF, Huang CM, Wu CH, Chen TJ, et al. Long-term use of angiotensin II receptor blockers and risk of cancer: a population-based cohort analysis. *Int J Cardiol* 2013; 167(5):2162-6.
24. Ganz PA, Habel LA, Weltzien EK, Caan BJ, Cole SW. Examining the influence of beta blockers and ACE inhibitors on the risk for breast cancer recurrence: results from the LACE cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129(2):549-556.
25. Holmes S, Griffith EJ, Musto G, Minuk GY. Antihypertensive medications and survival in patients with cancer: a population-based retrospective cohort study. *Cancer Epidemiol* 2013; 37(6):881-885.