

Есть ли место метформину в лечении рака различной локализации?

Е.Л. Буеверова, к.м.н.¹, А.О. Буеверов, д.м.н., проф.^{1,2}

Адрес для переписки: Алексей Олегович Буеверов, bcl72@yandex.ru

Для цитирования: Буеверова Е.Л., Буеверов А.О. Есть ли место метформину в лечении рака различной локализации? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (42): 28–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-42-28-40

Цель – обобщить накопленные данные по потенциальным эффектам метформина в профилактике и лечении злокачественных новообразований на основе результатов экспериментальных, доклинических и клинических исследований его противоопухолевого активности.

Злокачественные новообразования – актуальная проблема современности, уступающая по уровню смертности лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. Риск развития онкологических заболеваний различной локализации ассоциирован с ожирением. В настоящее время такие проблемы, как избыточная масса тела, ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет второго типа (СД2), частично объясняют неутешительные прогнозы в том числе в отношении роста числа онкологических заболеваний во всем мире. Метформин в качестве лекарственного препарата известен более 60 лет, и до настоящего времени его роль в лечении и профилактике СД2 несомненна. Благодаря активному экспериментальному и клиническому поиску обнаружено участие метформина в иммунном ответе организма на рак, в эпигенетической его регуляции, а также выявлена потенциальная возможность его воздействия на микроокружение опухоли.

Заключение. Противоопухольевый потенциал метформина требует дальнейшего клинического изучения.

Ключевые слова: метформин, рак, ожирение, сахарный диабет второго типа, лечение

Введение

Онкологические заболевания характеризуются высокой распространенностью и по уровню смертности в мире уступают лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. В России рак ежегодно уносит около 300 тыс. жизней. Необходимость поиска средств профилактики рака и схем лечения с целью улучшения жизненного прогноза и поддержания адекватного качества жизни – важная задача систем здравоохранения во всем мире.

Американские исследователи к 2040 г. прогнозируют некоторые изменения в структуре заболеваемости и смертности: рак молочной железы (364 тыс. случаев) останется на первом месте, меланома (219 тыс. случаев) станет вторым по распространенности заболеванием, рак легких – третьим (208 тыс. случаев),

колоректальный рак останется четвертым (147 тыс. случаев). Высокие темпы роста ожидаются для рака толстой кишки у молодых, прогнозируется рост заболеваемости раком поджелудочной железы и печени [1]. В США около 85 тыс. новых случаев рака в год ассоциированы с ожирением. Недавние исследования показали, что при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м² смертность от рака увеличивается на 10%. Метаанализ A.G. Renehan и соавт. подтвердил тесную взаимосвязь между избыточным ИМТ (из расчета 5 кг/м²) и риском рака: у мужчин – аденокарциномы пищевода, рака щитовидной железы, почек и толстой кишки; у женщин – рака эндометрия, желчного пузыря, почек и пищевода [2].

В Российской Федерации распространенность ожирения составляет 27,5% среди мужчин и 31,4% среди

женщин [3]. Ожирение служит фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также их фатальных исходов. Более 75% случаев сахарного диабета второго типа (СД2) связаны с ожирением. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), представитель класса бигуанидов метформин – препарат первой линии в лечении СД2 [4]. С учетом нерадужного прогноза Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), по оценкам которой к 2050 г. число пациентов с СД возрастет до 438 млн человек и этим недугом будет страдать каждый 19-й житель Земли, назначение метформина с целью профилактики диабета, снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, как при наличии СД2, так и без него, представляется необходимостью. Известные к настоящему времени плейотропные эффекты этого препарата позволили расширить границы клинического применения в различных областях медицины, а доказанный факт более высокого риска развития злокачественных новообразований у пациентов с ожирением дает надежду на возможность эффективного воздействия метформина на прогноз пациентов из групп высокого риска [5, 6].

Механизмы противоопухолевой активности метформина

Впервые исследователи обратили внимание на противоопухолевую активность метформина в 2005 г., когда было отмечено снижение риска развития рака у пациентов с СД2 [7]. В течение почти 20 лет накапливался экспериментальный опыт, проводился анализ клинических исследований, затем обобщенный в метаанализы. В последние пять – семь лет активно изучаются молекулярные механизмы плейотропных эффектов метформина [8]. В настоящее время, несмотря на очевидные доказательства снижения заболеваемости и смертности от рака различной локализации, механизмы влияния бигуанидов на канцерогенез до конца не ясны, как и нет четких предикторов положительного ответа на терапию [9–12].

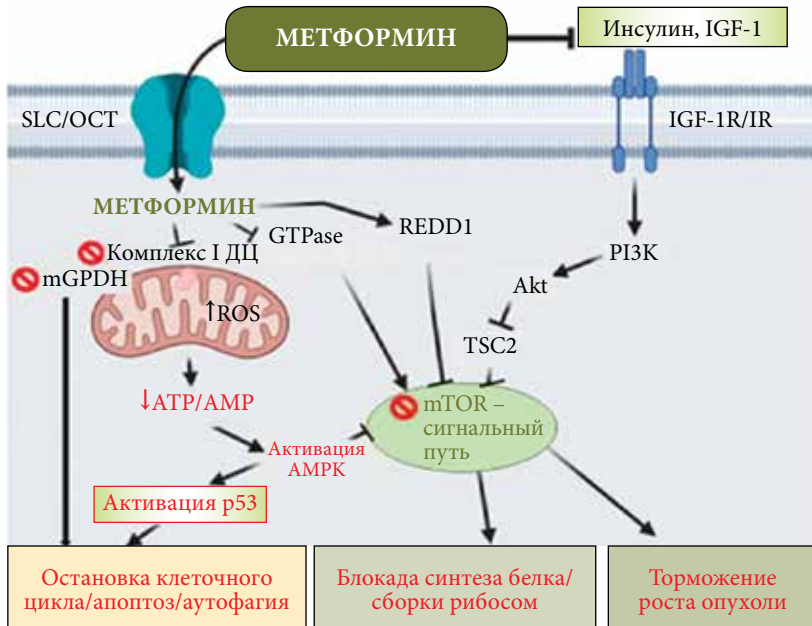
Системное ингибирующее влияние метформина на рост опухоли происходит через активацию пути печеночной киназы B1 (liver kinase B1, LKB1) / аденозин-5-монофосфат протеинкиназы (adenosine 5-monophosphate protein kinase, AMPK) в тканях-мишенях (печень, жировая ткань, поджелудочная железа) либо через прямое подавление передачи сигналов инсулина. Это приводит к снижению уровня глюкозы в крови и инсулина, что замедляет рост и прогрессирование опухоли [12].

Как известно, после приема внутрь метформин абсорбируется из пищеварительного тракта, а максимальная концентрация в плазме достигается через 2,5 часа. Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связываясь с белками

плазмы. Метформин также поглощается раковыми клетками. Благодаря своей гидрофильности он проникает через плазматическую мембрану с помощью органического катионного транспортера (organic cation transporter, OCT), экспрессирующегося в гепатоцитах, и связанное с ним семейство мембранных транспортных белков – транспортер растворенных веществ (solute carrier family, SLC). Далее в митохондриях он, с одной стороны, блокирует митохондриальное дыхание путем влияния на комплекс дыхательной цепи и приводит к изменению окислительно-восстановительного статуса в митохондриях и цитозоле. С другой стороны, блокируя активность и экспрессию митохондриальной глицерофосфатдегидрогеназы (mGPDH), метформин снижает окислительное фосфорилирование, оказывая негативное влияние на рост опухолевых клеток [13, 14]. Снижение соотношения аденозинтрифосфата (АТФ) к аденозинмонофосфату (АМФ) приводит к оксидативному и эндо-ретикулярному клеточному стрессу, сопровождающемуся активацией AMPK, которая является основным регулятором клеточного энергетического гомеостаза. Далее включаются AMPK-зависимые и независимые механизмы ингибирования мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR), приводящие к апоптозу, подавлению опухолевой пролиферации и аутофагии. AMPK-независимое ингибирование mTOR обусловлено способностью метформина снижать системное содержание инсулина, что, в свою очередь, препятствует передаче сигналов через путь PI3K/Akt (фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа B) и позволяет туберину (TSC2) блокировать активность внутриклеточного сигнального пути mTOR. Кроме того, метформин может также активировать AMPK косвенно через печеночную киназу B1 (liver kinase B1, LKB1). Метформин также блокирует mTOR независимо от AMPK посредством активации гена, реагирующего на гипоксию или множественные повреждения ДНК (regulated in development and DNA damage response, REDD1), или посредством ингибирования гуанозин-5-трифосфатазы (guanosine-5-triphosphatases, Rag GTPases) (рисунок) [12, 15].

Таким образом, основные эффекты противоопухолевой активности метформина реализуются как через системное влияние, так и путем воздействия на молекулярные мишени (таблица) [13–16].

Разработка ингибиторов иммунных контрольных точек, растормаживающих противоопухолевый иммунный ответ, обозначила альтернативное стандартному химиотерапевтическому воздействию направление, дающее надежду многим онкологическим пациентам. Недавно обнаружено, что метформин проявляет противоопухолевую активность благодаря регуляции иммунного ответа на раковые клетки. В исследованиях было показано, что через AMPK-зависимые и AMPK-независимые механизмы метформин может уменьшать экспрессию ли-



Примечание. OCT (organic cation transporter) – органические катионные транспортеры; SLC (solute carrier family) – транспортеры растворенных веществ; ROS (reactive oxygen species) – активные формы кислорода; ДЦ – дыхательная цепь; mGPDH (mitochondrial glycerol 3-phosphate dehydrogenase) – митохондриальная глицерофосфатдегидрогеназа; ATP (adenosine triphosphate) – аденозинтрифосфат, АТФ; AMP (adenosine monophosphate) – аденозинмонофосфат, АМФ; AMPK (adenosine 5-monophosphate protein kinase) – аденозин-5-монофосфат протеинкиназа (АМПК); p53 – белок, участвующий в механизме апоптоза; mTOR (mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина у млекопитающих, внутриклеточный сигнальный путь; IGF-1 (insulin-like growth factor) – инсулиноподобный фактор роста 1; IGF-1R/IR – рецептор инсулиноподобного фактора роста 1; PI3K (phosphoinositide 3-kinase) – фосфоинозитид-3-киназа; Akt – протеинкиназа B; TSC2 – туберин; REDD1 (regulated in development and DNA damage response) – ген, реагирующий на гипоксию или множественные повреждения ДНК; GTPases (guanosine-5-triphosphatases) – гуанозин-5-трифосфатазы.

Основные молекулярные мишени противоопухолевого действия метформина (адаптировано из [12])

ганда белка программированной клеточной гибели (programmed death-ligand 1, PD-L1) на опухолевых клетках, приводя к усилению цитотоксической активности Т-лимфоцитов [17–19]. Кроме того, метформин оказывает непосредственное регуляторное (в зависимости от вида опухоли) воздействие на цитотоксические Т-лимфоциты [20, 21]. Вследствие изменения экспрессии лигандов естественных киллеров (natural killer cells, NK-клетки) на поверхности опухолевых клеток через PI3K/Akt-путь метформин способствует активации NK-клеток, усиливая их цитолитическую активность [22]. Микроокружение опухоли является важным фактором прогрессирования, метастазирования, а также определяет ответ на лечение. Основной характеристикой микроокружения служит клеточный инфильтрат, представленный преимущественно макрофагами. Метформин может прямо и косвенно модулировать поляризацию макрофагов, изменять экспрессию цитокинов, хотя точный механизм противоопухолевой активности бигуанида неизвестен [23, 24].

В последние годы обсуждается роль метформина в эпигенетической регуляции, поскольку в исследованиях была выявлена возможность его воздействия на пролиферацию опухолевых клеток через онкометаболиты (например, 2-гидроксиглутарат при раке молочной железы) [25]. Было также продемонстрировано, что метформин, активируя АМПК, ускоряет метилирование ДНК, например, в клетках рака молочной железы, эндометрия, толстой кишки [26]. Вероятно, регуляция таких механизмов, как гиперметилирование генов-супрессоров опухолей, изменения в посттрансляционных модификациях гистонов и других [27], определяющих опухолевый генез и резистентность к стандартным схемам лечения рака, перспективна и диктует необходимость дальнейших исследований.

Метформин при раке различной локализации

Рак молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) остается нерешенной социально значимой проблемой женщин всего мира. Согласно отчету Всемирной базы данных по онкологической заболеваемости GLOBOCAN в 2020 г., РМЖ возглавляет список наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний: 2,3 млн новых случаев РМЖ и 684 996 случаев смерти от него [28].

В России в 2020 г. РМЖ выявлен у 64 308 человек, при этом диагноз верифицирован преимущественно на второй стадии заболевания (44,7%). Летальность в течение года с момента установления диагноза составила 5,2% [29].

Несмотря на многообещающие доклинические исследования, показавшие синергию эффектов метформина и химиотерапевтических средств для лечения РМЖ [30], клинические испытания за последние пять лет не дают однозначного понимания. Так, например, анализ исследования ALTTO (Adjuvant Lapatinib и/или Trastuzumab Treatment Optimization) с участием 8381 HER2-положительной пациентки с РМЖ (все получали адъювантную терапию, из них: 7935 человек – без СД2, 186 человек – с СД2 без лечения метформином, 260 человек – с СД2, принимающих метформин) показал, что выживаемость была выше у тех, кто имел СД2 и получал метформин или не болел СД2, по сравнению с не получавшими метформин [31].

Отрицательные результаты были получены в испытаниях (60 пациенток в постменопаузе) с применением ингибиторов ароматазы (экземестан 25 мг/сут или летрозол 2,5 мг/сут) и метформина (500 мг/сут) при гормонально положительном метастатическом РМЖ. Добавление метформина к гормонотерапии не приводило к улучшению жизненного прогноза по сравнению с группой плацебо [32].

Не оправдав надежд оказалось и добавление метформина в дозе 2000 мг/сут к химиотерапии (доксорубин, циклофосфамид) пациенткам с HER2-отрицательным метастатическим РМЖ без диабетического анамнеза [33], а также назначение

Основные молекулярные эффекты метформина при раке (адаптировано из [16])

Путь/цель/мишень	Эффект	Исследования
<p>Митохондрия:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ блокада митохондриального комплекса I; ■ снижение активности и экспрессии митохондриальной глицерофосфатдегидрогеназы (mGPDH) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Блокада митохондриального дыхания ■ Снижение окислительного фосфорилирования ■ Снижение производства энергии ■ Клеточный стресс ■ Апоптоз опухолевых клеток 	<p>Cameron A.R., Logie L., Patel K., et al., 2018 [13] Thakur S., Daley B., Gaskins K., et al., 2018 [14]</p>
<p>АМПК-зависимый путь:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ активация АМПК запускает комплекс TSC2, который ингибирует сигнальный путь mTOR и препятствует активации рибосомного белка S6 киназы бета-1 (p70S6K/pS6) и снижению циклина D11; ■ активация АМПК фосфорилирует ингибирующий остаток серина в субстрате IRS-1, что приводит к снижению регуляции IGF-1R, передачи сигналов пути PI3K/AKT, активации пути mTOR 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Блокада синтеза белка ■ Остановка клеточного цикла 	<p>García-Sáenz M., Lobaton-Ginsberg M., Ferreira-Hermosillo A., 2022 [16] Cioco M., Pulito C., Strano S., et al., 2020 [15] Guarnaccia L., Marfia G., Maseroli M.M., et al., 2022 [88]</p>
<p>АМПК-независимый путь:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ рецептор фактора некроза 1 (TNFR1) и регуляция контрольной точки G1/S; ■ блокада развернутого белкового ответа 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Снижение роста опухолевых клеток ■ Апоптоз предотвращает ангиогенез, вызывает гибель раковых стволовых клеток 	–

метформина в дозе 850 мг два или три раза в сутки в комбинации с эрлотинибом, ингибитором рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), который часто чрезмерно экспрессируется при метастатическом тройном негативном РМЖ [34].

Получены и положительные результаты назначения метформина для лечения опухолей молочной железы. Так, 22 пациентки с РМЖ в менопаузе с ИМТ ≥ 25 кг/м² получали метформин 1000 мг два раза в сутки, эверолимус 10 мг/сут (ингибитор mTOR) и экземестан 25 мг/сут (стероидный ингибитор ароматазы третьего поколения). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) составили 6,3 месяца (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 3,8–11,3 месяца) и 28,8 месяца (95% ДИ 17,5–59,7 месяца) соответственно. Авторы сделали вывод, что комбинированная терапия эверолимусом, экземестаном и метформином имеет перспективы для применения у пациенток с избыточным весом и ожирением с метастатическим, гормонально-положительным, HER2-отрицательным РМЖ [35]. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), включившем 83 пациентки с фибroadеномой молочной железы, получавших метформин в дозе 1000 мг/сут в течение шести месяцев, и 92 пациентки с тем же диагнозом группы плацебо, было обнаружено, что монотерапия метформином снижает вероятность значимого роста опухоли [36].

Рак матки и яичников

В 2018 г. было выявлено 26 948 случаев рака тела матки (РТМ) и 14 318 новых случаев рака яичников (РЯ) [37]. Влияние метформина на исходы пациенток с РТМ и РЯ неоднозначно. Метаанализ восьми когортных исследований, включающих 6911 участ-

ниц с РТМ и диабетом, показал, что метформин может значительно улучшить ОВ (отношение рисков (ОР) 0,57; 95% ДИ 0,42–0,78) и ВБП (ОР 0,61; 95% ДИ 0,46–0,80) [38]. Хотя профилактическое назначение бигуанида пациенткам с раком эндометрия в предоперационном периоде оказалось недостаточно эффективным [39], отмечено противоопухолевое действие препарата за счет уменьшения пролиферации опухоли и изменения передачи сигналов стероидных рецепторов [40, 41]. Недавний систематический обзор и метаанализ опровергли антипролиферативный эффект метформина при раке эндометрия [42].

Добавление бигуанида к химиотерапии первой линии пациенткам с эпителиальным РЯ не приводило к улучшению выживаемости без прогрессирования [43]. Между тем в лабораторных исследованиях было продемонстрировано значительное снижение количества раковых стволовых клеток у пациенток с РЯ без СД2 [44].

Немелкоклеточный рак легкого

Как известно, рак легкого является самым распространенным злокачественным новообразованием (ЗНО) и занимает первое место в структуре смертности. Всемирная база данных по онкологической заболеваемости GLOBOCAN в 2020 г. зафиксировала свыше 2,2 млн новых случаев рака легкого и около 1,8 млн случаев смерти от него [28]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет до 85% всех случаев рака данной локализации. Схемы лечения зависят от стадии заболевания (хирургическое вмешательство, химиотерапия, лучевая терапия или их комбинация). Пятилетняя выживаемость низкая, поскольку диагноз, как правило, устанавливается на второй-третьей стадиях.

Кроме того, первоначальный клинический успех таргетной терапии с применением ингибиторов тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR-TKI) в настоящее время сменила резистентность, развивающаяся у большинства пациентов. Это обуславливает необходимость поиска путей преодоления терапевтической устойчивости и повышения выживаемости пациентов с НМРЛ. В ряде обсервационных исследований была выявлена связь между приемом метформина и жизненным прогнозом пациентов с НМРЛ. При сравнении комбинированного лечения EGFR-TKI (эрлотиниб, афатиниб или gefитиниб в стандартной дозировке) с метформином (доза препарата 500 мг/сут) и монотерапии EGFR-TKI при прогрессирующем НМРЛ выявлено, что добавление метформина способствует повышению выживаемости (31,7; 95% ДИ 20,5–42,8 против 17,5; 95% ДИ 11,4–23,7 месяца, $p = 0,02$) [45].

В РКИ NRG-LU001 приняли участие 167 пациентов, страдающих неоперабельным НМРЛ третьей стадии, без СД2. Они были рандомизированы в группы химиолучевой терапии с метформином (86 человек) или без него (81 человек). Первичной конечной точкой в исследовании была выживаемость без прогрессирования в течение года наблюдения: она зарегистрирована у 60,4% пациентов из группы контроля и у 51,3% пациентов из группы метформина (ОР 1,15; 95% ДИ 0,77–1,73; $p = 0,24$). Таким образом, у пациентов с неоперабельным НМРЛ третьей стадии добавление к схеме химиолучевой терапии метформина не привело к увеличению продолжительности жизни без прогрессии заболевания [46].

Худшие результаты продемонстрировало исследование OCOG-ALMERA (Ontario Clinical Oncology Group Advanced Lung Cancer Treatment with Metformin and Chemoradiotherapy). За период с 2014 по 2019 г. было набрано всего 54 пациента: 26 – в группе метформина (они получали препарат на фоне курса химиолучевой терапии и в дальнейшем в течение года) и 28 – в контрольной группе. Выживаемость без прогрессирования в течение года составила 34,8% в группе метформина и 63,0% – в контрольной (ОР 2,42; 95% ДИ 1,14–5,10), а общая выживаемость оказалась почти вдвое хуже – 47,4 против 85,2% (ОР 3,80; 95% ДИ 1,49–9,73). Побочные явления (рецидив, отдаленные метастазы, смерть, отказ от продолжения лечения по разным причинам) в течение года наблюдались гораздо чаще в экспериментальной группе (69,2 против 42,9%). Исследователи сделали вывод, что метформин не должен применяться в комбинации с химиолучевой терапией у больных местнораспространенным НМРЛ [47].

Противоречивость экспериментальных данных проанализирована в систематическом обзоре, а авторы метаанализа пришли к выводу, что для определения связи между добавлением метформина к основной терапии рака и выживаемостью при

НМРЛ необходимы дальнейшие РКИ, особенно с включением пациентов без СД2 [48].

Рак простаты

Рак предстательной железы занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от ЗНО среди мужчин всего мира. Так, в 2019 г. только в США насчитывалось 3 253 416 мужчин, страдающих этим недугом. Национальный институт рака (NCI) прогнозирует на 2022 г. выявление 268 490 новых случаев рака простаты и 34 500 смертей от этой болезни [49]. В России рак этой локализации занимает второе место в структуре заболеваемости ЗНО мужского населения, что соответствует 14,5% от всех диагностированных новообразований у мужчин после опухолей дыхательной системы (17,4%) [50]. Печальным остается и тот факт, что заболеваемость запущенными формами рака в России остается высокой. Несмотря на внедрение мониторинга простатспецифического антигена (ПСА), в 2018 г. метастатический рак простаты четвертой стадии, при которой уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 18,9% пациентов [51, 52].

Результаты многочисленных исследований демонстрируют противоречивость роли факторов риска развития рака, особенно в отношении ожирения. Известно, что опухолевые клетки предстательной железы с распространением за пределы органа образуют новое микроокружение в перипростатической жировой ткани, которое способствует прогрессированию опухоли. Длительная гиперинсулинемия приводит к повышению уровня свободного инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), который стимулирует клеточную пролиферацию. Цитокины и адипокины напрямую и косвенно участвуют в развитии опухоли [53]. В настоящее время связь между ожирением и заболеваемостью раком простаты до конца не изучена. Несмотря на то что некоторые авторы сообщают об отсутствии ассоциации, многочисленные исследования доказывают роль ожирения в развитии рака простаты, что побуждает на дальнейшие поиски механизмов, а также возможностей воздействия на этот фактор риска.

Е.Н. Allott и соавт. в результате анализа публикаций в системе PubMed за период с января 1991 г. по июль 2012 г. пришли к выводу, что ожирение связано с повышенным риском рецидива рака простаты после радикальной простатэктомии (РПЭ), независимо от возраста на момент установления диагноза и особенностей опухоли [54]. Целью работы S. Kelkar и соавт. была оценка смертности после проведения РПЭ у пациентов с ожирением и диабетом. Из 4688 мужчин, болеющих раком, 20% (955 пациентов) страдали диабетом, 33% (1560 пациентов) имели ИМТ ≥ 30 кг/м². Средний период наблюдения составил восемь лет. Результаты показали, что ожирение и СД2 являются факторами прогрессирования и смертности от рака простаты: 102 пациента умерли (ОР 3,56; 95% ДИ 1,69–7,54),

у 133 развился кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы (КРПЖ) (ОР 2,46; 95% ДИ 1,28–4,72), у 201 появились метастазы (ОР статистически незначимо) [55].

Гиперинсулинемия должна рассматриваться не только в рамках неправильного питания, малоподвижного образа жизни, ожирения и СД2, но и с учетом возможности ее развития у онкологических больных на фоне лечения. В рамках ретроспективного когортного исследования оценивался риск развития СД2 у пациентов литовского онкологического регистра. Рак был диагностирован у 27 580 мужчин, из которых 14 502 (52,6%) не получили андрогендепривационную терапию (АДТ), а 13 078 (47,4%) прошли АДТ. Частота развития СД2 у всех пациентов составила 7,4 на 1000 человеко-лет: у мужчин, получавших агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), 9,0 на 1000 человеко-лет, и 5,8 на 1000 человеко-лет у принимавших антиандрогены. Результаты исследования показали, что пациенты, получающие АДТ, имеют более высокий риск развития СД2, чем получающие агонисты ГнРГ и антиандрогены (ОР 1,49; 95% ДИ 1,34–1,66) [56].

Может ли метформин помочь пациентам с раком простаты? Пока однозначного ответа на этот вопрос нет. Клинические исследования пациентов с метастатическим КРПЖ показывают, что добавление метформина не приводит к уменьшению резистентности к антиандрогенному препарату абиратерону [57]. Однако в 2021 г. были опубликованы результаты РКИ, показавшие эффективность применения метформина в сочетании со стандартным лечением при местно-распространенном или метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы. 124 пациента были рандомизированы в две группы: 62 мужчины получали только стандартную терапию (АДТ или химиотерапия) и 62 – комбинацию стандартной терапии с метформином 850 мг дважды в день. У пациентов, получавших комбинированную терапию, наблюдалась значительная задержка развития КРПЖ по сравнению с пациентами, получавшими только стандартное лечение [58]. М.М. Ruijalte и соавт. показали, что назначение метформина не способно улучшить результаты лечения в сочетании с химиотерапевтическим препаратом доцетакселом [59]. В недавнем исследовании назначение комбинации антиандрогена бикалутамида с метформином пациентам с раком простаты, имеющим избыточный вес или ожирение, не привело к снижению уровня простатического антигена в сравнении с монотерапией антиандрогеном [60]. Несмотря на противоречивость публикаций, надежда на возможность эффективного участия метформина в судьбе пациентов с раком предстательной железы остается.

Колоректальный рак

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической

заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей в мире. Согласно статистике Всемирной базы данных по онкологической заболеваемости GLOBOCAN, в 2020 г. зафиксировано свыше 1,9 млн новых случаев КРР и 935 173 случая смерти от него [28]. В России в 2020 г. КРР заболело 62 854 человека, при этом диагноз верифицирован преимущественно на третьей и четвертой стадиях заболевания, примерно пятая часть заболевших (22%) умерли [29]. Благодаря внедрению скрининговых программ, направленных на раннее выявление и своевременное лечение КРР, в ряде стран отмечается снижение заболеваемости среди лиц старше 55 лет. Однако при этом за последние 20 лет отмечается рост заболеваемости КРР среди молодых лиц [61–64].

О том, что длительная гиперинсулинемия у пациентов, страдающих СД2, а также инсулинотерапия сопряжены с высоким риском развития КРР, известно давно [65]. Неутешительная статистика заболеваемости и смертности от КРР побуждала на поиски химиопрофилактики у лиц с факторами риска. Так, японские исследователи показали эффективность профилактического назначения низких доз метформина (250 мг/сут) пациентам без СД2 после эндоскопической полип- или аденомэктомии [66].

Последующие клинические исследования в основном были направлены на изучение влияния метформина при его добавлении к основной схеме лечения КРР. Попытки применения метформина для подавления образования полипов в прямой кишке были предприняты у пациентов с колоректальной аденомой (КРА) в анамнезе, но они не увенчались успехом. Исследование Национального института рака США включало пациентов с ожирением (без СД2, средний ИМТ 34,9 кг/м²) в возрасте от 35 до 80 лет с недавним анамнезом КРА. Испытуемые (32 человека) получали метформин в дозе 1000 мг два раза в день в течение 12 недель. Биопсия слизистой оболочки прямой кишки и последующая иммуногистохимия выполнялись исходно и в конце лечения. Результаты показали, что прием метформина не снижает уровень маркера пролиферативной активности Ki-67 и апоптотический индекс pS6 слизистой оболочки прямой кишки [67].

Результаты крупномасштабного исследования TOSCA (Three Or Six Colon Adjuvant) продемонстрировали, что назначение метформина пациентам, получающим адъювантную химиотерапию после резекции кишки по поводу КРР второй и третьей стадий с высоким риском рецидива, не приводит к улучшению жизненного прогноза. Также наличие у этих пациентов диабетического анамнеза не оказывало влияния на выживаемость [68].

А.С. Bragagnoli и соавт. опубликовали результаты первого исследования, в котором изучалось воздействие метформина на течение метастатического КРР, резистентного к химиотерапии, у 41 пациен-

та. Только у 11 (27%) из них наблюдалось ожирение с диабетом или без него. Все больные получили не менее двух курсов химиотерапии, при этом 24 (58,5%) в анамнезе имели три и более курса до начала исследования. Химиотерапию проводили иринотеканом 125 мг/м² внутривенно один раз в три недели. Начальная доза метформина составляла 1500 мг/сут; если через семь дней переносимость и приверженность к терапии были удовлетворительными, дозу увеличивали до 2500 мг/сут, препарат принимали непрерывно. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,3 месяца (95% ДИ 2,02–4,55 месяца), а медиана общей выживаемости – 8,4 месяца (95% ДИ 5,93–10,88 месяца). Эти результаты, несмотря на побочные эффекты комбинированной терапии (в первую очередь диарею), демонстрируют потенциальную возможность метформина в сочетании с противоопухолевым препаратом продлевать жизнь пациентам с рефрактерным КРР [69].

Рак пищевода

Рак пищевода занимает восьмое место по смертности во всем мире. В соответствии с данными Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), в 2018 г. заболеваемость составила 7,49 случая на 100 тыс. человек в год, а смертность – 6,62 [70]. На территории России в 2020 г. зарегистрировано 7299 новых случаев рака пищевода, летальность составила 57,5% [29]. Наиболее распространенным гистологическим типом с чрезвычайно злокачественным характером течения и ранним метастазированием является плоскоклеточный рак пищевода (ПКРП).

Популяционное проспективное когортное исследование, проведенное в Швеции в 2005–2015 гг., показало эффективность применения метформина в отношении снижения риска развития ПКРП. Среди 8,4 млн участников 411 603 получали метформин. Их сравнивали с пациентами, не принимающими метформин (n = 4 116 030). Показатели заболеваемости ПКРП составили 3,5 на 100 тыс. человеко-лет среди тех, кто принимал препарат, и 5,3 на 100 тыс. человеко-лет в группе контроля. У пациентов, получавших метформин, в целом риск развития ПКРП был снижен (ОР 0,68, 95% ДИ 0,54–0,85) [71].

S. Wang и соавт. провели анализ клинического испытания, в котором применяли низкие дозы метформина (250 мг/сут) у пациентов с ПКРП, оценили влияние иммунного микроокружения опухоли на ответ организма на иммунотерапию. Метформин не влиял на пролиферацию или апоптоз по данным иммуногистохимии; однако и у человека, и на мышинной модели была показана возможность активации микросреды опухоли низкими дозами метформина, которую можно использовать при подготовке пациентов к последующей терапии ингибиторами иммунных контрольных точек [72].

Рак желудка

Рак желудка (РЖ) является пятым по распространенности видом рака во всем мире, в 2018 г. было зарегистрировано более миллиона новых случаев (5,7% от всех зарегистрированных случаев рака) [70]. Ежегодно в России регистрируется более 37 тыс. случаев рака этого отдела желудочно-кишечного тракта, причем заболевание выявляется чаще всего (в 63,8% случаев) на поздних стадиях опухолевого процесса, и около половины пациентов погибают в первый год после установления диагноза [73]. За последнее десятилетие было опубликовано шесть метаанализов по изучению влияния СД2 на риск развития РЖ, результаты которых снова оказались противоречивыми. С одной стороны, показана синергия инфекции *Helicobacter pylori* и СД2 в повышении риска развития РЖ интестинального типа, с другой – пять метаанализов с оценкой потенциальной профилактической роли метформина в целом не дают полного понимания и демонстрируют необходимость проспективных клинических исследований [74].

Рак печени

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – наиболее распространенная (около 85% случаев) первичная злокачественная опухоль печени с высокой частотой летальных исходов: в 2020 г. в мире от ГЦК умерли 830 180 человек [28]. В условиях нарастающей эпидемии ожирения и СД2 рост заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) вызывает опасения относительно риска развития ГЦК. В настоящее время в большинстве стран мира НАЖБП занимает второе место по этиологии у реципиентов донорской печени с ГЦК [75]. В ретроспективном исследовании, в котором сравнивали пациентов с СД2, получавших метформин (42 217 пациентов) и препарат сульфонилмочевины (42 217 пациентов), не было обнаружено связи между применением метформина и риском развития рака мочевого пузыря, молочной железы, пищевода, желудка, легкого, поджелудочной железы, предстательной железы или почек, колоректального рака. Вместе с тем была выявлена сильная обратная корреляционная связь между приемом метформина и частотой развития ГЦК (снижение риска на 56%), что указывает на многообещающие перспективы использования метформина в качестве средства профилактики рака печени [76].

В когортном исследовании влияния метформина на рецидив рака печени авторы пришли к выводу, что применение бигуанида не способствует снижению риска развития ГЦК у пациентов с СД2 после первичной резекции опухоли [77].

M. Elsayed и соавт. провели ретроспективный анализ 106 пациентов с ГЦК, перенесших сегментэктомию с радиоэмболизацией иттрием-90 по поводу неоперабельного рака в период с 2014 по 2018 г. Были оценены результаты лечения всех пациентов с проведением сравнительного анализа между при-

нимающими и не принимающими метформин, как с СД2, так и без него. Авторы пришли к выводу, что назначение метформина усиливает эффект радиохирургического вмешательства [78].

Рак поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы (РПЖ) остается острой проблемой современной медицины, поскольку это одно из самых агрессивных онкологических заболеваний, выявляемое на поздних стадиях, с крайне высокой летальностью в течение первого года от момента верификации диагноза. В мире ежегодно регистрируется до 200 тыс. новых случаев РПЖ. В России эти показатели составляют около 13 тыс. больных в год [73, 79].

Метаанализ 21 исследования с участием 38 772 пациентов показал, что назначение метформина в группе пациентов с РПЖ на первой-второй стадиях, а также в сочетании с хирургическим вмешательством и имеющих СД2, демонстрирует потенциал увеличения выживаемости по сравнению с пациентами без метформина, получающими химиотерапию, либо на поздних стадиях заболевания [80]. Необходимо планирование новых РКИ и проспективные исследования в этом направлении.

Глиома

Первичные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) различаются по гистологическому строению, злокачественности и клиническому течению и составляют примерно 2% всех опухолей человека, а по данным Американского регистра опухолей нервной системы CBTRUS (Central Brain Tumor Register of the United States), 24,25 случая на 100 тыс. населения. Среди них преобладают менингиомы (39% всех опухолей, преимущественно доброкачественные) и глиомы. Наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью головного мозга с крайне неблагоприятным прогнозом является глиобластома (14,3% среди всех опухолей ЦНС) [81]. Несмотря на совершенствование методов диагностики, хирургического и химиолучевого лечения пациентов с глиобластомами, медиана ОВ составляет около 15 месяцев (от 12 до 17,1 месяца) [82].

В настоящее время не опубликованы результаты крупномасштабных РКИ, демонстрирующих роль метформина у пациентов с опухолями головного мозга. Экспериментальные данные, полученные на крысах, свидетельствуют, что метформин, вводимый перорально, проникает через гематоэнцефалический барьер, быстро распределяясь по всей ЦНС, а также уменьшает вазогенный отек мозга [83, 84]. Целью недавнего ретроспективного когортного исследования была оценка выживаемости больных глиомой высокой степени злокачественности на фоне лечения метформином и без него. Анализ включал 1093 пациента с глиомой, диагностированной в период с 1998 по 2013 г., из популяционного клинического реестра рака Регенсбурга (Германия). Применение метформина ассоциировалось со зна-

чительно лучшей общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования у пациентов с глиомой Grade III по классификации ВОЗ [85] (ОР 0,30; 95% ДИ 0,11–0,81 и ОР 0,29; 95% ДИ 0,11–0,78 соответственно) [86]. В более позднем исследовании С. Seliger и соавт. оценивали связь метформина (в режиме монотерапии или в комбинации с химиолучевым лечением) и выживаемости у 1731 пациента из трех РКИ с недавним анамнезом опухоли. Результаты показали, что метформин не продлевает жизнь пациентов с глиобластомой [87].

Необходимы дальнейшие исследования для изучения потенциала метформина в профилактике и лечении первичных опухолей ЦНС. В последнее время активно обсуждается влияние метформина на неопластогенез [88].

Рак почки и мочевого пузыря

Рак паренхимы почки (почечно-клеточный рак, ПКР) занимает 14-е место по заболеваемости среди злокачественных опухолей. В 2018 г. во всем мире зарегистрировано около 400 тыс. новых случаев ПКР. За 2017 г. от рака паренхимы почки в России умерли 5180 пациентов, смертность составила 5,71 на 100 тыс. населения [37].

Рак мочевого пузыря (РМП) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль мочевыводящих путей, по распространенности занимающая 7-е место в структуре онкопатологии у мужчин и 17-е место у женщин. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в 2019 г. составил 13,2 для мужчин и 2,3 для женщин. Стандартизованный показатель смертности для мужчин и женщин составил 4,7 и 0,5 соответственно [89].

Два ретроспективных исследования продемонстрировали роль метформина в жизненном прогнозе пациентов с ПКР. Так, L. Hamieh и соавт. провели анализ 4736 пациентов с метастатическим ПКР, в том числе 486 больных с СД2, из которых 218 (4,6%) принимали метформин. У пациентов с СД2, получавших противоопухолевый препарат сунитиниб ($n = 128$), применение бигуанида ассоциировалось с улучшением общей выживаемости по сравнению с теми, кто принимал другие противодиабетические средства (29,3 против 20,9 месяца соответственно; ОР 0,051; 95% ДИ 0,009–0,292; $p = 0,0008$) [90]. Недавний ретроспективный анализ 343 больных метастатическим ПКР, получавших сунитиниб или пазопаниб в первой линии таргетной терапии, продемонстрировал благоприятный прогноз для пациентов, применявших метформин. Медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости для пациентов, применявших метформин, составила 31,1 (95% ДИ 20,6–35,1) и 51,6 (95% ДИ 44,7–NR) месяца по сравнению с 9,3 (95% ДИ 8,0–12,0) и 22,4 (95% ДИ 19,4–26,8) месяца для пациентов, его не применявших ($p < 0,0001$ и $p = 0,0002$ соответственно) [91].

В настоящее время известно, что немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря является наиболее распространенным новообразованием мочевыво-

дящих путей [92]. Несмотря на современные методы лечения, такие как трансуретральная резекция с последующим адьювантным внутрипузырным введением химиопрепарата (митомицина С) или иммунного препарата вакцины BCG, сохраняется высокий риск рецидива и/или прогрессирования заболевания [93]. Для подтверждения роли метформина в качестве потенциальной терапии и профилактики рецидива РМП необходимы проспективные исследования с большой когортой пациентов. Определенную надежду на эффективность применения бигуанида вселяет протокол многоцентрового открытого клинического исследования у 49 пациентов с РМП среднего риска, которым была выполнена трансуретральная резекция с последующим назначением метформина в высокой дозе (3000 мг/сут). Тестирование препарата было основано на эффекте его накопления в моче в нижнем отделе мочевыводящих путей [94]. J. Ну и соавт. показали, что назначение метформина может улучшить прогноз пациентов с РМП [95]. Результаты этого метаанализа нашли свое подтверждение и в недавнем ретроспективном анализе 122 пациентов с РМП и диабетом, получавших внутрипузырно иммунотерапию BCG в рамках двойного слепого РКИ. Авторы установили, что применение метформина связано с увеличением как общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования [96].

Рак кожи

Меланома кожи – злокачественная опухоль, занимающая лидирующее место по смертности среди всех видов рака кожи. В 2018 г. в мире зарегистрировано 287 723 новых случая меланомы; коэффициент летальности в мире на 1000 населения составляет 0,8 [97]. За последние десятилетия в России отмечается рост заболеваемости меланомой на 28,72% с 2008 по 2018 г. [98]. Более 10 лет назад Т. Томис и соавт. выявили, что метформин оказывает антипролиферативное действие на клетки меланомы, тогда как нормальные меланоциты человека оказались к нему устойчивы [99]. При этом в клинических испытаниях монотерапия метформином [100], а также его комбинация с ингибиторами иммунных контрольных точек (ипилимумабом, ниволумабом и/или пембролизумабом) достоверно не улучшали прогноз пациентов с метастатической меланомой [101].

В-клеточная лимфома

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) относится к наиболее распространенным вариантам лимфопролиферативных заболеваний взрослых (30–50% от всех неходжкинских лимфом). Заболеваемость составляет в среднем 4–5 на 100 тыс. населения; ежегодно в мире диагностируется 123 тыс. новых случаев ДВКЛ [102, 103]. Потребность в дальнейших РКИ обозначена результатами ретроспективного исследования «случай – контроль» пациентов с ДВКЛ и СД2, получавших метформин. Прием бигуанида ассоциировался с лучшим ответом (84%)

на иммунохимиотерапию по сравнению с группой контроля (48%) ($p = 0,0003$) [104].

Множественная миелома

Заболеваемость множественной миеломой (ММ) составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и до 10–15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Распространенность заболевания среди населения моложе 40 лет не превышает 2%. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 тыс. населения, умерли 2587 пациентов [50, 105]. Риск прогрессии моноклональной гаммапатии неопределенного значения составляет около 1,5% в год. Учитывая связь моноклональной гаммапатии, а также риска развития ММ с ожирением и инсулинорезистентностью, назначение метформина позволяет предполагать возможное снижение заболеваемости ММ. Это было продемонстрировано в ретроспективном когортном исследовании, в котором пациенты с моноклональной гаммапатией наблюдались на протяжении 10 лет. Трансформация в ММ отмечена у 3% больных, принимавших метформин, в сравнении с 5%, не получавшими препарат. Исследование «случай – контроль» из популяционной о-репрезентативной базы данных 11 тыс. человек, получавших лечение в течение 18-летнего периода, показало эффективность метформина в отношении снижения риска развития ММ в группе принимавших препарат не менее двух лет [106].

Рак щитовидной железы

Рак щитовидной железы (РЩЖ) – одно из распространенных новообразований эндокринной системы. Согласно мировой статистике, заболеваемость РЩЖ в 2020 г. составила 6,6 на 100 тыс. человек и заняла 24-е место по уровню смертности (0,43 на 100 тыс.). Повышенная распространенность карциномы щитовидной железы обнаружена у пациентов с инсулинорезистентностью [16, 107], а назначение метформина приводит к уменьшению размеров узелков железы и уровня тиреотропного гормона, а также индекса инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR). Имеют ли клиническое значение терапия и профилактика метформином в отношении РЩЖ, еще предстоит уточнить [108]. Таким образом, метформин, сахароснижающий препарат с мировой известностью более 60 лет, продемонстрировал свой многоликий потенциал в различных областях медицины. Лабораторные и экспериментальные данные, а также результаты клинических исследований последнего десятилетия приоткрыли новую грань этого препарата и зародили надежду на возможность применения этого бигуанида для профилактики и лечения некоторых видов рака. Необходимы крупномасштабные РКИ, которые сформируют доказательную базу его назначения онкологическим пациентам. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Rahib L., Wehner M.R., Matrisian L.M., Nead K.T. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. *JAMA Network Open*. 2021; 4 (4): e214708.
2. Renehan A.G., Tyson M., Egger M., et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008; 371 (9612): 569–578.
3. Kontsevaya A., Shalnova S., Deev A., et al. Overweight and obesity in the russian population: prevalence in adults and association with socioeconomic parameters and cardiovascular risk factors. *Obes. Facts*. 2019; 12 (1): 103–114.
4. Bailey C.J. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017; 60 (9): 1566–1576.
5. Janket S.J., Manson J.E., Sesso H., et al. A prospective study of sugar intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2003; 26 (4): 1008–1015.
6. Kyrgiou M., Kalliala I., Markozannes G., et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ*. 2017; 356: j477.
7. Evans J.M.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M., et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *Br. Med. J*. 2005; 330 (7503): 1304–1305.
8. Liu W., Wang Y., Luo J., et al. Pleiotropic effects of metformin on the antitumor efficiency of immune checkpoint inhibitors. *Front. Immunol*. 2021; 11: 586760.
9. Vancura A., Bu P., Bhagwat M., et al. Metformin as an anticancer agent. *Trends Pharmacol. Sci*. 2018; 39 (10): 867–878.
10. Kamarudin M.N.A., Sarker M.M.R., Zhou J.-R., Parhar I. Metformin in colorectal cancer: Molecular mechanism, preclinical and clinical aspects. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2019; 38 (1): 491.
11. Jiao Y., Wang X., Luo Z. Preventive and (neo)adjuvant therapeutic effects of metformin on cancer. London. 2020.
12. Skuli S.J., Alomari S., Gaitsch H., et al. Metformin and cancer, an ambiguous relationship. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15 (5): 626.
13. Cameron A.R., Logie L., Patel K., et al. Metformin selectively targets redox control of complex I energy transduction. *Redox Biol*. 2018; 14: 187–197.
14. Thakur S., Daley B., Gaskins K., et al. Metformin targets mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase to control rate of oxidative phosphorylation and growth of thyroid cancer in vitro and in vivo. *Clin. Cancer Res*. 2018; 24 (16): 4030–4043.
15. Cioce M., Pulito C., Strano S., et al. Metformin: metabolic rewiring faces tumor heterogeneity. *Cells*. 2020; 9 (11): 2439.
16. García-Sánchez M., Lobaton-Ginsberg M., Ferreira-Hermosillo A. Metformin in differentiated thyroid cancer: Molecular pathways and its clinical implications. *Biomolecules*. 2022; 12 (4): 574.
17. Cha J.H., Yang W.H., Xia W., et al. Metformin promotes antitumor immunity via endoplasmic reticulum associated degradation of PD-L1. *Mol. Cell*. 2018; 71 (4): 606–620.
18. Zhang J.-J., Zhang Q.-S., Li Z.-Q., et al. Metformin attenuates PD-L1 expression through activating Hippo signaling pathway in colorectal cancer cells. *Am. J. Transl. Res*. 2019; 11 (11): 6965–6976.
19. Lu Y., Xin D., Guan L., et al. Metformin downregulates PD-L1 expression in esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting IL-6 signaling pathway. *Front. Oncol*. 2021; 11: 762523.
20. Mu Q., Jiang M., Zhang Y., et al. Metformin inhibits proliferation and cytotoxicity and induces apoptosis via AMPK pathway in CD19-chimeric antigen receptor-modified T cells. *OncoTargets Ther*. 2018; 11: 1767–1776.
21. Veeramachaneni R., Yu W., Newton J.M., et al. Metformin generates profound alterations in systemic and tumor immunity with associated antitumor effects. *J. Immunother. Cancer*. 2021; 9 (7): e002773.
22. Xia W., Qi X., Li M., et al. Metformin promotes anticancer activity of NK cells in a P38 MAPK dependent manner. *OncoImmunology*. 2021; 10 (1): 1995999.
23. Chiang C.F., Chao T.T., Su Y.F., et al. Metformin-treated cancer cells modulate macrophage polarization through AMPK-NF-KB signaling. *Oncotarget*. 2017; 8 (13): 20706–20718.
24. Liu Q., Tong D., Liu G., et al. Metformin inhibits prostate cancer progression by targeting tumor-associated inflammatory infiltration. *Clin. Cancer Res*. 2018; 24 (22): 5622–5634.
25. Oh S., Cho Y.U., Chang M., et al. Metformin decreases 2-HG production through the MYC-PHGDN pathway in suppressing breast cancer cell proliferation. *Metabolites*. 2021; 11 (8): 480.
26. Cuyàs E., Fernández-Arroyo S., Verdura S., et al. Metformin regulates global DNA methylation via mitochondrial one-carbon metabolism. *Oncogene*. 2018; 37 (7): 963–970.
27. Pei H., Guo W., Peng Y., et al. Targeting key proteins involved in transcriptional regulation for cancer therapy: current strategies and future prospective. *Med. Res. Rev*. 2022; 42 (4): 1607–1660.
28. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2021; 71 (3): 209–249.
29. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
30. El-Ashmawy N.E., Khedr N.F., El-Bahrawy H.A., Abo Mansour H.E. Metformin augments doxorubicin cytotoxicity in mammary carcinoma through activation of adenosine monophosphate protein kinase pathway. *Tumor Biology*. 2017; 39 (5): 1–9.
31. Sonnenblick A., Agbor-Tarh D., Bradbury I., et al. Impact of diabetes, insulin, and metformin use on the outcome of patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive primary breast cancer: Analysis from the ALTTO phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol*. 2017; 35 (13): 1421–1429.

32. Zhao Y, Gong C, Wang Z, et al. A randomized phase II study of aromatase inhibitors plus metformin in pre-treated postmenopausal patients with hormone receptor positive metastatic breast cancer. *Oncotarget*. 2017; 8 (48): 84224–84236.
33. Nanni O, Amadori D, De Censi A, et al. Metformin plus chemotherapy versus chemotherapy alone in the first-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. The MYME randomized, phase 2 clinical trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 2019; 174 (2): 433–442.
34. Fenn K, Maurer M, Lee S.M., et al. Phase 1 study of erlotinib and metformin in metastatic triple-negative breast cancer. *Clin. Breast Cancer*. 2020; 20 (1): 80–86.
35. Yam C, Esteva FJ, Patel M.M., et al. Efficacy and safety of the combination of metformin, everolimus and exemestane in overweight and obese postmenopausal patients with metastatic, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: a phase II study. *Invest. New Drugs*. 2019; 37 (2): 345–351.
36. Alipour S, Abedi M, Saberi A, et al. Metformin as a new option in the medical management of breast fibroadenoma; a randomized clinical trial. *BMC Endocr. Disord.* 2021; 21 (1): 169.
37. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
38. Gong H, Chen Y, Zhou D. Prognostic significance of metformin treatment in endometrial cancer: a meta-analysis. *Pharmazie*. 2020; 75 (8): 401–406.
39. Kitson S.J., Maskell Z., Sivalingam V.N., et al. PRE-surgical metformin in uterine malignancy (PREMIUM): A multi-center, randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25 (8): 2424–2432.
40. Petchsila K, Prueksaritanond N, Insin P, et al. Effect of metformin for decreasing proliferative marker in women with endometrial cancer: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2020; 21 (3): 733–741.
41. Pabona J.M.P, Burnett A.F, Brown D.M., et al. Metformin promotes anti-tumor biomarkers in human endometrial cancer cells. *Reprod. Sci.* 2020; 27 (1): 267–277.
42. Prodromidou A, Lekka S, Fotiou A., et al. The evolving role of targeted metformin administration for the prevention and treatment of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2021; 50 (9): 102164.
43. Zheng Y, Zhu J, Zhang H, et al. Metformin plus first-line chemotherapy versus chemotherapy alone in the treatment of epithelial ovarian cancer: A prospective open-label pilot trial. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2019; 84 (6): 1349–1357.
44. Brown J.R., Chan D.K., Shank J.J., et al. Phase II clinical trial of metformin as a cancer stem cell-targeting agent in ovarian cancer. *JCI Insight*. 2020; 5 (11): e133247.
45. Arrieta O, Barrón F, Padilla M.Á.S., et al. Effect of metformin plus tyrosine kinase inhibitors compared with tyrosine kinase inhibitors alone in patients with epidermal growth factor receptor-mutated lung adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5 (11): e192553.
46. Skinner H, Hu C, Tsakiridis T, et al. Addition of metformin to concurrent chemoradiation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: the NRG-LU001 phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7 (9): 1324–1332.
47. Eze C, Belka C, Manapov F. Forging a path for metformin use in inoperable locally advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.* 2021; 7 (9): 1341–1342.
48. Brancher S, Ribeiro A.E., Toporcov T.N., Weiderpass E. The role of metformin on lung cancer survival: The first systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized clinical trials. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2021; 147 (10): 2819–2836.
49. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
50. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019.
51. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019.
52. Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б. и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2021; 23 (2): 211–247.
53. Пешков М.Н., Пешкова Г.П., Решетов И.В. Взаимосвязь ожирения и рака предстательной железы (обзор). *Ожирение и метаболизм*. 2020; 17 (2): 147–155.
54. Allott E.H., Masko E.M., Freedland S.J. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur. Urol.* 2013; 63 (5): 800–809.
55. Kelkar S, Oyekunle T, Eisenberg A, et al. The association between diabetes and prostate cancer-specific mortality is different in obese and non-obese men after radical prostatectomy: results from the search database. *J. Urol.* 2020; 203 (4S): e562–e563.
56. Drevinskaite M., Patasius A., Kincius M., et al. Retrospective cohort study of androgen deprivation therapy and the risk of diabetes in men with prostate cancer in Lithuania. *BMJ Open*. 2021; 11 (7): e045797.
57. Mark M, Klingbiel D, Mey U, et al. Impact of addition of metformin to abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with disease progressing while receiving abiraterone treatment (metAb-pro): Phase 2 pilot study. *Clin. Genitourin. Cancer*. 2019; 17 (2): e323–e328.
58. Alghandour R, Ebrahim M.A., Elshal A.M., et al. Repurposing metformin as anticancer drug: Randomized controlled trial in advanced prostate cancer (MANSMED). *Urol. Oncol.* 2021; 39 (12): 831.e1–831.
59. Pujalte Martin M., Borchiellini D., Thamphya B., et al. TAXOMET: a french prospective multicentric randomized phase II study of docetaxel plus metformin versus docetaxel plus placebo in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin. Genitourin. Cancer*. 2021; 19 (6): 501–509.
60. Bilusic M, Toney N.J., Donahue R.N., et al. A randomized phase 2 study of bicalutamide with or without metformin for biochemical recurrence in overweight or obese prostate cancer patients (BIMET-1). *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022; 10.1038/s41391-022-00492-y.

61. Stoffel E.M., Murphy C.C. Epidemiology and mechanisms of the increasing incidence of colon and rectal cancers in young adults. *Gastroenterology*. 2020; 158 (2): 341–353.
62. You Y.N., Lee L.D., Deschner B.W., Shibata D. Colorectal cancer in the adolescent and young adult population. *JCO Oncol. Pract.* 2020; 16 (1): 19–27.
63. Мамиева З.А., Полуэктова Е.А., Ковалева А.Л. и др. Колоректальный рак у пациентки с симптомами функционального заболевания желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021; 31 (5): 66–73.
64. Screening for colorectal cancer. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021; 325 (19): 1965–1977.
65. Yang Y.X., Hennessy S., Lewis J.D. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology*. 2004; 127 (4): 1044–1050.
66. Higurashi T., Hosono K., Takahashi H., et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (4): 475–483.
67. Zell J.A., McLaren C.E., Morgan T.R., et al. A phase IIa trial of metformin for colorectal cancer risk reduction among individuals with history of colorectal adenomas and elevated body mass index. *Cancer Prev. Res.* 2020; 13 (2): 203–212.
68. Vernieri C., Galli F., Ferrari L., et al. Impact of metformin use and diabetic status during adjuvant fluoropyrimidine-oxaliplatin chemotherapy on the outcome of patients with resected colon cancer: A TOSCA study subanalysis. *Oncologist*. 2019; 24 (3): 385–393.
69. Bragagnoli A.C., Araujo R.L.C., Ferraz M.W., et al. Metformin plus Irinotecan in patients with refractory colorectal cancer: A phase 2 clinical trial. *Br. J. Cancer*. 2021; 124: 1072–1078.
70. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global Cancer Statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424.
71. Wang Q.-Li, Santoni G., Ness-Jensen E., et al. Esophageal squamous cell carcinoma in a population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (1): 73–78.
72. Wang S., Lin Y., Xiong X., et al. Low-dose metformin reprograms the tumor immune microenvironment in human esophageal cancer: Results of a phase II clinical trial. *Clin. Cancer Res.* 2020; 26 (18): 4921–4932.
73. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29 (5): 53–74.
74. Cheung K.S., Chung K.L., Leung W.K. Chemopreventive effect of metformin on gastric cancer development. *Gut Liver*. 2022; 16 (2): 147–156.
75. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021. *Доказательная гастроэнтерология*. 2021; 10 (2): 27–35.
76. Murff H.J., Roumie C.L., Greevy R.A., et al. Metformin use and incidence cancer risk: Evidence for a selective protective effect against liver cancer. *Cancer Causes Control*. 2018; 29 (9): 823–832.
77. Cho W.R., Wang C.C., Tsai M.Y., et al. Impact of metformin use on the recurrence of hepatocellular carcinoma after initial liver resection in diabetic patients. *PLoS One*. 2021; 16 (3): e0247231.
78. Elsayed M., Wagstaff W., Behbahani K., et al. Improved tumor response in patients on metformin undergoing yttrium-90 radioembolization segmentectomy for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2021; 44 (12): 1937–1944.
79. <https://www.mnioi.nmicr.ru/klinika-i-otdeleniya/abdominalnoe-otdelenie/opukholi-podzheludochnoy-zhelezy.php?ysclid=l4zy9acfkw325514515>.
80. Shi Y.Q., Zhou X.C., Du P., et al. Relationships are between metformin use and survival in pancreatic cancer patients concurrent with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020; 99 (37): e21687.
81. Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2021; 23 (12 Suppl 2): iii1–iii105.
82. Яковленко Ю.Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник Юга России*. 2019; 10 (4): 28–35.
83. Łabuzek K., Suchy D., Gabryel B., et al. Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62 (5): 956–965.
84. Takata F., Dohgu S., Matsumoto J., et al. Metformin induces up-regulation of blood-brain barrier functions by activating AMP-activated protein kinase in rat brain microvascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 433 (4): 586–590.
85. Banan R., Hartmann C. The new WHO 2016 classification of brain tumors – what neurosurgeons need to know. *Acta Neurochir.* 2017; 159 (3): 403–418.
86. Seliger C., Luber C., Gerken M., et al. Use of metformin and survival of patients with high-grade glioma. *Int. J. Cancer*. 2019; 144: 273–280.
87. Seliger C., Genbrugge E., Gorlia T., et al. Use of metformin and outcome of patients with newly diagnosed glioblastoma: pooled analysis. *Int. J. Cancer*. 2020; 146 (3): 803–809.
88. Guarnaccia L., Marfia G., Masseroli M.M., et al. Frontiers in Anti-Cancer Drug Discovery: challenges and perspectives of metformin as anti-angiogenic add-on therapy in glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2022; 14 (1): 112.
89. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году. Заболеваемость и смертность. М., 2020.
90. Hamieh L., McKay R.R., Lin X., et al. Effect of metformin use on survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin. Genitourin. Cancer*. 2017; 15 (2): 221–229.

91. Fiala O., Ostašov P., Rozsypalová A., et al. Metformin use and the outcome of metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or pazopanib. *Cancer Manag. Res.* 2021; 13: 4077–4086.
92. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur. Urol.* 2017; 71 (1): 96–108.
93. Resnick M.J., Bassett J.C., Clark P.E. Management of superficial and muscle-invasive urothelial cancers of the bladder. *Curr. Opin. Oncol.* 2013; 25 (3): 281–288.
94. Molenaar R.J., Van Hattum J.W., Brummelhuis I.S., et al. Study protocol of a phase II clinical trial of oral metformin for the intravesical treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 1–9.
95. Hu J., Chen J.B., Cui Y., et al. Association of metformin intake with bladder cancer risk and oncologic outcomes in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (30): e11596.
96. Wang Z., Ong W., Shen T., et al. Beyond diabetes mellitus: Role of metformin in non-muscle invasive bladder cancer. *Singap. Med. J.* 2022; 63 (4): 209–213.
97. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. *Cancer Today.* gco.iarc.fr/today/home. 24.02.2020.
98. Потеев Н.Н., Титов К.С., Маркин А.А., Кашурников А.Ю. Эпидемиология меланомы кожи в Российской Федерации и в городе Москве за 10 лет (2008–2018). *Клиническая дерматология и венерология.* 2020; 19 (6): 810–816.
99. Tomic T., Botton T., Cerezo M., et al. Metformin inhibits melanoma development through autophagy and apoptosis mechanisms. *Cell Death Dis.* 2011; 2 (9): 199.
100. Montaudie H., Cerezo M., Bahadoran P., et al. Metformin monotherapy in melanoma: A pilot, open-label, prospective, and multicentric study indicates no benefit. *Pigment. Cell Melanoma Res.* 2017; 30 (3): 378–380.
101. Afzal M.Z., Mercado R.R., Shirai K. Efficacy of metformin in combination with immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/anti-CTLA-4) in metastatic malignant melanoma. *J. Immunother. Cancer.* 2018; 6 (1): 1–10.
102. Swerdlow S.H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H.T.J. 2017.
103. Тумян Г.С. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018.
104. Jiang X.N., Zhang Y., Wang W.G., et al. Alteration of cholesterol metabolism by metformin is associated with improved outcome in type II diabetic patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Front. Oncol.* 2021; 11: 608238.
105. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018.
106. Boursi B., Mamtani R., Yang Y.X., Weiss B.M. Impact of metformin on the progression of MGUS to multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma.* 2017; 58 (5): 1265–1267.
107. Zhao J., Zhang Q., Yang Y., et al. High prevalence of thyroid carcinoma in patients with insulin resistance: A meta-analysis of case-control studies. *Aging.* 2021; 13 (8): 22232–22241.
108. He X., Wu D., Hu C., et al. Role of metformin in the treatment of patients with thyroid nodules and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2019; 29 (3): 359–367.

Is There a Place for Metformin in the Treatment of Cancer of Various Localization?

E.L. Bueverova, PhD¹, A.O. Bueverov, PhD, Prof.^{1, 2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky

Contact person: Alexey O. Bueverov, bcl72@yandex.ru

The aim – to summarize the accumulated data on the potential effects of metformin in the prevention and treatment of malignant neoplasms based on the results of experimental, preclinical and clinical studies of its antitumor activity.

Malignant neoplasms are an urgent problem of our time, second only to cardiovascular diseases in terms of mortality. The risk of developing oncological diseases of various localization is associated with obesity. Currently, problems such as overweight, obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus (DM2) partially explain the disappointing forecasts, including with regard to the increase in the number of oncological diseases worldwide. Metformin as a drug which has been known for more than 60 years and to date its role in the treatment and prevention of DM2 is undeniable. Thanks to an active experimental and clinical search, the participation of metformin in the immune response of the body to cancer, in its epigenetic regulation, and the potential possibility of its effect on the tumor microenvironment was revealed.

Conclusion. The antitumor potential of metformin requires further clinical study.

Key words: metformin, cancer, obesity, type 2 diabetes mellitus, treatment