УДК 616.33/.34 006.6 036.22(4+477)+616.379-008.65
DOI: http://doi.org/10.30978/CEES-2021-3-60

Застосування метформіну в лікуванні гастроінтестинального раку

С. М. Ткач

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Цукровий діабет (ЦД) 2 типу та злоякісні пухлини мають кілька спільних чинників ризику, зокрема ожиріння та метаболічний синдром з властивими їм біологічними зв'язками, гіперінсулінемія і хронічне запалення [1—3]. Як основні чинники ризику розвитку інсулінорезистентності та гіперінсулінемії розглядають центральне ожиріння, гіподинамію і, можливо, низьку величину співвідношення поліненасичених та насичених жирів у раціоні. Крім того, деякі антигіперглікемічні препарати (наприклад, препарати сульфонілсечовини та інсулін), які використовують для лікування ЦД 2 типу, можуть збільшувати ризик розвитку раку. Всі ці чинники розглядають як можливі механізми, що підтримують підвищений ризик розвитку раку [4]. Епідеміологічні дослідження і метааналізи свідчать про те, що пацієнти із ЦД 2 типу мають більший рівень захворюваності та смертності від злоякісних утворень, зокрема раку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [5—7].

Метформін — це добре відомий пероральний гіпоглікемічний препарат, який належить до класу бігуанідів і використовується для лікування ЦД 2 типу протягом майже 70 років. Установлено, що у пацієнтів із ЦД 2 типу при тривалому застосуванні метформіну знижується частота пухлин і рівень смертності від раку [4, 8—10]. Крім того, нещодавні дослідження вказують на те, що метформін може мати пряму протиракову активність щодо багатьох пухлинних клітин, зокрема проти стовбурових пухлинних клітин, здійснюючи таким чином плейотропну дію як на ракові клітини, так і на їхнє новоутворене мікросередовище [11—15]. Його потенційні механізми можуть бути як інсулінозалежними (через дію на рецептори фактора росту інсуліну (ФРІ) та фосфатидил-інозитол-3-кіназу (ФІ3К)), так і інсулінонезалежними (через аденозинмонофосфаткіназу (AMPK), туберозний склерозувальний комплекс (TCK) і Akt-мішень для рапаміцину у ссавців (mTOR)) [14—18]. Метформін сприяє протипухлинному імунозалежному метаболічному контролю за Т-лімфоцитами та раковими клітинами, а також взаємодіє з імуносупресивними клітинами пухлинного середовища [18, 19]. Крім того, метформін здатний модулювати кишкову мікробіоту (КМ) і має системний вплив на метаболізм організму [20]. Нижче наведено дані, що обґрунтовують застосування метформіну як препарату, який може бути корисним для лікування раку ШКТ [4].

МЕХАНІЗМ ДІЇ МЕТФОРМІНУ ЯК ПРОТИРАКОВОГО ЗАСОБУ

Існують два потенційних механізми протипухлинної дії метформіну. По-перше, метформін може безпосередньо активувати AMPK, внаслідок чого відбувається інгібування передачі сигналів Akt/mTOR і, як наслідок, інгібування клітинної проліферації [21, 22]. По-друге, індуковане метформіном зниження рівня циркулюючого інсуліну та концентрації ФРІ

©Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія
©Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. E-mail: tkachsergio@yahoo.com.

може зменшувати активацію сигналів рецепторів ФРІ та, відповідно, стримувати клітинний ріст і мітогенез [23]. Отже, протиракові ефекти метформіну опосередковуються через системне поліпшення метаболічного середовища або безпосередньо через вплив на клітини пухлини [23].

Помітною внутрішньоклітинною метаболічною зміною, спричиненою метформіном, є зменшення накопичення проміжних продуктів гліколізу та скоординоване зменшення накопичення проміжних продуктів у циклі трикарбонових кислот (ТКК) [24]. Активація AMPK зменшує експресію гена при синтезі жирних кислот [4, 17]. Крім того, метформіну властиві інші прямі протипухлинні ефекти, такі як: 1) зменшення активності факторів транскрипції специфічного білка (Sp) та Sp-пов'язаних онкогенних протеїнів [25], 2) зменшення активності AMPK-залежного онкогена c-Myc, 3) збільшення активності інших мікроРНК, зокрема mir33a і miR-26a [26], 4) зниження ендогенного реактивного кисню та пов'язаного з ним пошкодження ДНК [27], 5) зменшення експресії ангіогенного фактора CCN1, який інгібує інвазію, індуковану фактором-1, що походить від стромальних клітин, та зниження рівня хемокінових рецепторів типу 4, 7) інгібування активності Rac1 GTP-ази [45]. Метформін може впливати на КМ [20], а також на баланс між Т-клітинами і асоційованими імуносупресивними клітинами пухлинного середовища [28, 29].

Інсулінозалежні, або непрямі, ефекти

Центральним шляхом передачі сигналів, що беруть участь у розвитку раку, є ФІ3К/Akt/mTOR, який при гіперактивації призводить до дерегуляції виживання та клітинного росту [28, 29]. ФРІ-1 є потужнішим мітогеном, ніж інсулін, і так само, як інсулін, зв'язується з певним рецептором фактора росту та стимулює ріст клітин і антиапоптотичну активність. Крім того, ФРІ-1 інгібує PTEN-фосфатазу, яка дезактивує ФІ3К/Akt/mTOR [4, 16].

Непрямими механізмами дії метформіну є інгібування печінкового глюконеогенезу та стимулювання периферичного всмоктування глюкози, що призводить до зниження рівня глюкози та інсуліну в крові. Таким чином, найімовірніший інсулінозалежний механізм дії метформіну передбачає зниження рівня інсуліну, що зменшує зв'язування інсуліну з рецептором інсуліну (РІ), інгібуючи ріст пухлини. А зниження рівня інсуліну/ФРІ-1, принаймні частково, є складовою антипроліферативної активності метформіну [16]. Крім того, метформін знижує регуляцію ФРІ-1 та РІ за рахунок зменшення промоторної активності рецепторних генів з подальшим інгібуванням сигналізації Akt/mTOR [15, 18, 19].

Інсулінонезалежні, або прямі, ефекти

Метформін активує AMPK, інгібуючи мітохондріальний комплекс I, що призводить до порушення функції мітохондрій, зниження синтезу аденозинтрифосфату, підвищення вмісту аденозинмонофосфату, фосфорилювання та активації LKB1. Активований AMPK фосфорилює TCK2, який за принципом зворотного зв'язку регулює активність mTOR. Активація LKB1 і AMPK стабілізує TCK1-TCK2, а також активує пухлинний супресор p53 [18]. Незалежно від AMPK метформін запобігає mTORC1 шляхом підвищення p53-залежної експресії REDD1 [19]. Метформін також уповільнює трансформацію, пригнічуючи медіатори запальної реакції, зокрема фактори транскрипції (ядерний фактор к, перетворювач сигналу і активатор транскрипції 3) і регулюючий фактор Lin28B, найвідоміший член сімейства miRNA Let-7, та молекули запалення (інтерлейкін (ІЛ) -1α, ІЛ-1β, ІЛ-6 та судинний фактор росту ендотелію (VEGF)] [4].

Метформін також має інші ефекти, опосередковані AMPK, які можуть бути причетні до розвитку раку. Завдяки активації AMPK, метформін спричиняє пригнічення гена експресії жирової кислої синтази, яка бере участь у синтезі жирних кислот, в результаті чого знижується ліпогенез, посилюється окиснення жирних кислот і зменшується проліферація клітин. Активація метформіном AMPK також модулює циклін D1 (білок клітинного циклу), циклін-залежні протеїнкінази p21 і p27, що додатково сприяють його протираковій дії. Цікаво, що метформін може діяти як хемосенсибілізатор, наприклад, збільшуючи чутливість клітинних ліній раку до 5-фторурацилу (5-FU) та паклітакселу. Здатність метформіну до роз'єднання ланцюга транспорту електронів шляхом інгібування комплексу I (дегідрогеназа NADH) сприяє загибелі клітин, коли кількість глюкози обмежена. Метформін також зменшує гіпоксичну активацію фактора, що індукує гіпоксію (HIF-1). Припускають, що ефекти метформіну посилюються в гіпоглікемічних та гіпоксичних умовах [4].

Інші механізми

Як препарат, який контролює метаболізм, метформін сприяє скоординованому зниженню рівня проміжних продуктів циклу ТКК, зокрема сукцинату,

фумарату, малату, цитрату та α-кетоглутарату [24]. Залежність новоутворених клітин від метаболізму глутаміну перепрограмується завдяки онкогенному шляху Kras через єдиний шлях залучення сироваткової глутаміно-оксалооцтової трансамінази, яка підтримує необхідний для мітохондрій клітинний окисно-відновний стан [4].

Метформін може виявляти протипухлинну активність, збільшуючи $CD8^+$ Т-клітини. Це може інгібувати апоптоз $CD8^+$-пухлинних лімфоцитів, які інфільтрують, та запобігає імунному виснаженню. Крім того, метформін може коригувати експресію імунних контрольних точок. Тому припускають, що застосування метформіну може мати потенціал щодо посилення імунотерапії раку. Є дані, що епігеномні модифікації метформіну можуть сприяти розвитку його протиракових властивостей [29]. Метформін може регулювати активність багатьох епігенетичних модифікувальних ферментів, переважно шляхом модуляції активації AMPK. Активований AMPK може фосфорилювати кілька субстратів, що містять епігенетичні ферменти, такі як гістонацетилтрансферази (HATs), гістонодеацетилази класу II (HDACs) і ДНК-метилтрансферази (DNMT), що зазвичай призводить до їхнього інгібування. Метформін також пов'язаний зі зменшенням експресії різних гістонових метилтрансфераз [68], посилюючи активність класу III HDAC SIRT1 та мінімізуючи вплив інгібіторів DNMT [30].

ДОСЛІДЖЕННЯ ДІЇ МЕТФОРМІНУ ПРИ ПУХЛИНАХ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Метформін при колоректальному раку

Експериментальні дослідження. Метформін сприяє зупинці клітинного циклу у фазі G0/G1 клітинних ліній колоректального раку (КРР). Це зменшує експресію c-Myc і спричиняє зниження регуляції IGF-1R та підвищення регулювання рецептора аденозину A1, що індукує апоптоз [19]. Крім того, метформін підсилює активність гена Sprouty2, який пригнічує прогресію раку товстої кишки [4]. Поєднання метформіну з 5-FU досліджували на клітинах лінії CR6 SW620 та у пацієнтів із ЦД 2 типу. Встановлено, що лікування метформіном та 5-FU суттєво пригнічувало проліферацію клітин SW620 порівняно з такою при монотерапії. Крім того, дослідження 86 зразків тканин КРР, отриманих від пацієнтів з ЦД 2 типу, виявило, що лікування метформіном зменшило частку низькодиференційованих пухлин [4]. Більше того, синергетичний ефект 5-FU і метформіну спостерігали в стійкій до 5-FU клітинній лінії та клітинах КРР, що зменшувало виживаність стійких до опромінювання клітин. Поєднане застосування оксаліплатину, 5-FU та метформіну також продемонструвало високу протипухлинну активність у хіміорезистентних клітинах HT-29 і HCT-116 порівняно з такою при окремому застосуванні препаратів [4].

У 1977 р. вперше було повідомлено, що фенформін пригнічує метаболічну імуносупресію у щурів [31]. Пізніше кілька звітів продемонстрували, що метформін має як хіміопрофілактичну, так і терапевтичну дію на моделях КРР у тварин. Наприклад, миші ApcMin/+, які отримували метформін, показали значно меншу кількість індукованих канцерогеном поліпів та мали менше аберантних вогнищ у криптах, що вказувало на хіміопрофілактичний ефект метформіну. Більше того, зв'язок метформіну з вітаміном D_3 продемонстрував хіміопрофілактичний ефект проти 1,2-диметилгідразин (DMH)-індукованого КРР у щурів та DMH-декстран-індукованого коліт-асоційованого КРР у мишей [4]. З іншого боку, лікування метформіном, 5-FU та оксаліплатином показало хороший антипроліферативний ефект у мишей лінії SCID з великим ризиком КРР. В експерименті метформін пригнічував пухлинний ріст ксенотрансплантатів, отриманих пацієнтом, на 50 %. У цьому дослідженні, коли метформін поєднували з 5-FU, ріст пухлини пригнічувався до 85 % [4].

Профілактичне застосування метформіну. У багатьох дослідженнях та відповідних метааналізах оцінено ризик розвитку КРР та використання метформіну. У більшості досліджень виявлено знижений ризик КРР [32—36], хоча у деяких з них зв'язок із застосуванням метформіну не зафіксовано [4]. Проте автори одного з останніх великих когортних досліджень дійшли висновку, що застосування метформіну знижує ризик КРР [34]. У дослідженні типу випадок-контроль M. Cardel та співавт. [32] продемонстровано, що ризик виникнення КРР був меншим на 17 % (відношення шансів (ВШ) — 0,83, 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 0,74—0,92) серед пацієнтів, які отримували лікування метформіном порівняно з особами, що не використовували метформін. F. Liu та співавт. [35] продемонстрували зниження ризику розвитку КРР на 22 %. Важливу роль метформіну в профілактиці КРР розглянуто в перспективному японському випробуванні фази III, яке продемонструвало, що низькі дози метформіну протягом 1 року знижують рівень формування поліпів і колоректальних аденом у хворих на ЦД, коли є високий

ризик появи нових поліпів [4]. Однак для остаточного висновку слід провести розширені дослідження.

Лікування метформіном хворих на КРР. Корейське дослідження 595 пацієнтів з ЦД 2 типу, які мали також КРР з клінічними стадіями I—IV, показало, що у пацієнтів, що застосовували метформін, загальний показник виживання був вищим порівняно з особами, які його не отримували. Використання метформіну у 424 хворих на ЦД 2 типу із КРР було пов'язане із загальним виживанням (ЗВ) протягом 76,9 міс, тоді як у пацієнтів, які не використовували метформін, — 56,9 міс (p = 0,048). В осіб з ЦД 2 типу, що отримували метформін, ЗВ було на 30 % вище порівняно з пацієнтами з ЦД 2 типу, які отримували інші протидіабетичні препарати [4]. Проведені нещодавні метааналізи показали, що метформін збільшує ЗВ пацієнтів з КРР, а також зменшує на 10 % частоту цього захворювання [36]. Триває II фаза подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження ASAMET, метою якого є визначення ефекту низьких доз ацетилсаліцилової кислоти і метформіну у пацієнтів із I—III стадією КРР щодо зниження рівня смертності від КРР та рецидиву колоректальних аденом [37].

Ще одне клінічне випробування II фази стосувалося комбінації метформіну та 5-FU у пацієнтів з рефрактерним до лікування КРР. Воно продемонструвало рівень контролю захворювання за 8 тиж 22 % з медіаною ЗВ 7,9 міс та виживанням без прогресування захворювання протягом 1,8 міс. Випробування, в якому аналізували ефективність поєднання іринотекану з метформіном, показало 41 % частоту контролю захворювання та ЗВ 8,2 міс [38].

Метформін та рак шлунка

Вплив метформіну окремо або в комбінації з цисплатином або рапаміцином досліджувано на моделі ксенотрансплантата пухлини [4]. Продемонстровано, що монотерапія метформіном зменшувала об'єм пухлини. Поєднання метформіну з цисплатином, рапаміцином або обома препаратами посилювало ефект окремого препарату та пригнічувало дисемінацію раку шлунка (РШ) в очеревині. X. Wu у дослідженні *in vitro* з AGS-клітинними лініями, проаналізувавши взаємозв'язок метформіну з цисплатином, адріаміцином або паклітакселом, показав, що метформін посилював ефекти окремих препаратів [39].

Останніми роками у кількох спостережних дослідженнях показано, що метформін знижує ризик РШ [40—44]. Так, дослідження C. H. Tseng [40] продемонструвало, що ризик РШ при застосуванні метформіну був знижений, коли сукупна тривалість лікування перевищувала 2 роки. Цікаво, що протилежні результати спостерігали при використанні препаратів сульфонілсечовини [41].

Метааналіз показав зниження ризику РШ на 21 % при застосуванні метформіну в азіатській популяції, що значно більше, ніж в європеоїдній популяції [42]. Інший метааналіз когортних досліджень (591 077 пацієнтів) виявив значно нижчу частоту РШ при лікуванні метформіном, ніж при інших видах терапії (відносний ризик (ВР) — 0,763, 95 % ДІ — 0,642—0,905) [43]. Два ретроспективних дослідження, проведені H. S. Seo та співав., показали, що метформін зменшував рецидив РШ у пацієнтів, які перенесли резекцію шлунка [44]. O. Lacroix та співавт. [45] продемонстрували, що метформін поліпшує ЗВ, але не є специфічним для виживання при РШ. На думку багатьох дослідників, слід провести додаткові дослідження для підтвердження ефекту метформіну при лікуванні РШ та його хіміопрофілактичних властивостей.

Метформін і рак підшлункової залози

Рак підшлункової залози (РПЗ) є четвертою причиною смерті від раку в західних країнах, а його прогноз залишається несприятливим, що зумовлює необхідність проведення досліджень для виявлення інноваційних агентів для його лікування. Аденокарцинома проток підшлункової залози (АППЗ) є найпоширенішим гістологічним типом РПЗ. Зв'язок між використанням метформіну і зниженням частоти АППЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу вперше було показано у двох великих клінічних дослідженнях. Так, у великій ретроспективній когорті пацієнтів було виявлено зниження ризику раку у споживачів метформіну порівняно зі споживачами сульфонілсечовини (ВШ — 0,20, 95 % ДІ — 0,11—0,36) та інсуліну (ВШ — 0,22, 95 % ДІ — 0,12—0,38). У лікарняному дослідженні типу випадок-контроль X. Li та співавт. [4] показали зменшення ризику АППЗ серед споживачів метформіну порівняно з тими, хто не вживав метформіну (ВШ — 0,38, 95 % ДІ — 0,21—0,67). Кілька метааналізів показали зменшення ризику АППЗ при застосуванні метформіну у пацієнтів із ЦД 2 типу, хоча цей ефект слід підтвердити у великих проспективних клінічних випробуваннях [4].

За даними ретроспективного дослідження N. Sadeghi та співавт. [46] повідомили про зниження

на 36 % ризику смерті (ВШ — 0,64, 95 % ДІ — 0,48—0,86), додаткову ЗВ протягом 4 міс (15,2 міс проти 11,1 міс) та майже дворазове збільшення 2-річного виживання (30,1 та 15,4 %) у пацієнтів, які приймали метформін, порівняно з тими, хто не вживав метформіну. Цікаво, що більше виживання спостерігали лише за відсутності метастазів у підгрупах хворих після резекції підшлункової залози при локально поширеному РПЗ, але не у пацієнтів з метастазами. Зокрема серед резектованих пацієнтів з АППЗ використання метформіну поліпшило ЗВ після 18 міс [47].

Автори великого метааналізу проаналізували дані 12 ретроспективних когорт і виявили поліпшення ЗВ у споживачів метформіну на різних етапах (ВШ — 0,77, 95 % ДІ — 0,68—0,87) [48]. Стимульовані цими ретроспективними доказами дві європейські групи досліджували в рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) ефективність асоціації метформіну з хіміотерапією на основі гемцитабіну як лікування першої лінії розширеного АППЗ, однак отримали негативні результати щодо поліпшення ЗВ [4]. У недавно проведеному метааналізі із залученням цих двох РКД повторно проаналізували поліпшення ЗВ. Підтверджено користь для всієї популяції пацієнтів з діабетом і АППЗ (ВШ — 0,86, 95 % ДІ — 0,76—0,97) [49]. Ці клінічні дані разом із результатами доклінічних досліджень свідчать про те, що клітини РПЗ чутливі до пригнічення окисного фосфорилювання, зниження рівня сигналів інсуліну та IGF, а також інгібування шляху mTOR через активацію AMPK, які є одними з основних протипухлинних ефектів метформіну. Ідентифікація прогностичних чинників відповіді на метформін може мати значення для відбору пацієнтів, які, найімовірніше, отримають користь від впливу метформіну. Майбутні випробування мають включати стадію захворювання, ідентифікацію біомаркерів та концентрацію метформіну в новоутвореній тканині для того, щоб найкраще оцінити вигоду від застосування метформіну в лікуванні АППЗ.

Іншим новоутворенням підшлункової залози, захворюваність на яке зростає, є нейроендокринні пухлини підшлункової залози (НЕППЗ). Проведено мало досліджень клінічної користі метформіну при лікуванні НЕППЗ. S. Pusceddu та співавт. у багатоцентровому ретроспективному дослідженні когорти пацієнтів, які отримували еверолімус з аналогами соматостатину або без них, повідомили про збільшення ЗВ без прогресування пухлини у хворих на ЦД, які застосовували метформін, порівняно з діабетиками, що не приймали метформін, або пацієнтами без ЦД (44,2 і 20,8 міс (ВШ — 0,49, 95 % ДІ — 0,34—0,69) або 15,1 міс (ВШ — 0,45, 95 % ДІ — 0,32—0,62) відповідно) [50]. Цей результат корелює з даними, отриманими *in vitro*, згідно з якими метформін зменшує проліферацію клітинної лінії НЕППЗ у людини. Недавнє дослідження продемонструвало, що поєднання метформіну та еверолімусу сильно пригнічувало проліферацію клітин НЕППЗ людини через інгібування mTOR порівняно з агентами, використовуваними окремо [51].

Метформін та гепатоцелюлярна карцинома

Захворюваність на гепатоцелюлярну карциному (ГЦК) за останніх два десятиріччя сильно зросла, так само, як і поширеність її метаболічних чинників ризику [4]. V. Donadon та співавт. вперше виявили тісну асоціацію між вживанням метформіну і зниженням ризику розвитку ГЦК у пацієнтів з ЦД 2 типу (ВШ — 0,15, 95 % ДІ — 0,04—0,50 та ВШ — 0,30, 95 % ДІ — 0,20—0,60 відповідно) [52]. Цей захисний ефект підтверджено доказами спостережних досліджень з участю понад 500 тис. суб'єктів (ВШ — 0,52, 95 % ДІ — 0,40—0,68). Наведені дані свідчать про зв'язок між застосуванням метформіну та зниженням рівня захворюваності на ГЦК, що слід підтвердити в перспективних клінічних випробуваннях.

Хоча протипухлинні ефекти метформіну при раку печінки точно не зрозумілі, доклінічні дані свідчать про пригнічення проліферації та індукцію зупинки клітинного циклу і апоптозу у клітинах ГЦК за допомогою активації AMPK [53, 54]. Слід вивчити потенційну користь метформіну для профілактики та лікування ГЦК у перспективних дослідженнях.

Метформін і внутрішньопечінкова холангіокарцинома та рак жовчного міхура

Внутрішньопечінкова холангіокарцинома (ВПХ) є другим за поширеністю онкозахворюванням печінки. Його частота помітно зросла за останні десятиріччя. R. Chaiteerakij та співавт. у ретроспективному когортному дослідженні повідомили про зниження на 60 % ризику ВПХ у пацієнтів з ЦД 2 типу, які застосовували метформін, порівняно з тим, хто його не застосовував (ВШ — 0,4, 95 % ДІ — 0,2—0,9) [56]. Однак не виявлено поліпшення прогнозу у пацієнтів з ЦД 2 типу і наявним ВПХ (ВШ — 0,8, 95 % ДІ — 0,6—1,2) [57]. Хоча рак жовчного міхура — найпоширеніший рак жовчовивідних шляхів, клінічних даних щодо протипухлинних ефектів метформіну при цьому завхорюванні немає.

ВИСНОВКИ

Пухлини шлунково-кишкового тракту часто пов'язані з високою захворюваністю, а їхня частота та рівень смертності від них за останні десятиріччя значно зросли. Визначення основних чинників ризику та умов гіршого прогнозу, а також розробка нових стратегій профілактики і лікування злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту є актуальними завданнями. Однією з важливих проблем у цьому контексті є профілактика та лікування раку шлунково-кишкового тракту, асоційованого із цукровим діабетом і ожирінням. Велика кількість доказів свідчить про протипухлинні ефекти метформіну, зокрема щодо зменшення ризику та поліпшення прогнозу кількох видів пухлин шлунково-кишкового тракту.

Хоча більшість клінічних досліджень, розглянутих в огляді, є ретроспективними, часто обмеженими за часом та упередженістю щодо вибору хворих, останні дані доклінічних досліджень протипухлинних ефектів метформіну свідчать про необхідність подальшого вивчення його впливу на канцерогенез і прогресування раку шлунково-кишкового тракту. У майбутніх дослідженнях слід урахувати діабетичний статус, прогностичні біомаркери, стадію захворювання та режими лікування. З огляду на те, що метформін є безпечним та широко доступним препаратом з низькою вартістю, доцільність подальшого вивчення його антиканцерогенних ефектів не викликає жодних сумнівів.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC. et al. Diabetes and cancer: a consensus report. CA Cancer J Clin. 2010;60:207-21 [PMID:20554718. doi: 10.3322/caac.20078].
2. Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and cancer mechanisms:tumor microenvironment and inflammation. J Clin Oncol. 2016;34:4270-6 [PMID:27903155. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4283].
3. Lega IC, Lipscombe LL. Review: Diabetes, obesity, and cancer-pathophysiology and clinical implications. Endocr Rev. 2020;41 [PMID:31722374. doi: 10.1210/endrev/bnz014].
4. Júnior AD, Arinilda Bragagnoli C, Costa FO, Carvalheira JBC. Repurposing metformin for the treatment of gastrointestinal cancer. World J Gastroenterol. 2021 May 7;27(17):1883-904.
5. Ben Q, Xu M, Ning X. et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer:A meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer. 2011;47:1928-37 [PMID:21458985. doi: 10.1016/j.ejca.2011.03.003].
6. Luo W, Cao Y, Liao C, Gao F. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer:a meta-analysis of 24 cohort studies. Colorectal Di.s 2012;14:1307-12 [PMID:23046351. doi: 10.1111/ j.1463-1318.2012.02875.x].
7. Chen J, Han Y, Xu C, Xiao T, Wang B. Effect of type 2 diabetes mellitus on the risk for hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases:a meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer Prev. 2015;24:89-99 [PMID:24809655. doi:10.1097/CEJ.0000000000000038].
8. Singh PP, Shi Q, Foster NR. et al. Relationship between metformin use and recurrence and survival in patients with resected stage III colon cancer receiving adjuvant chemotherapy: results from North Central Cancer Treatment Group N0147 (Alliance). Oncologist. 2016;21:1509-21 [PMID:27881709. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0153].
9. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P. et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients:a systematic review and meta-analysis. Cancer Prev Res (Phila). 2010;3:1451-61 [PMID:20947488. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0157].
10. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin:a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7:e33411 [PMID:22448244. doi: 10.1371/journal.pone.0033411].
11. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli GF, Pellegrini F, Nicolucci A. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes:systematic review. PLoS One. 2013;8:e71583 [PMID:23936520. doi: 10.1371/journal.pone.0071583].
12. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM. et al. Metformin and cancer risk and mortality:a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. Cancer Prev Res (Phila). 2014;7:867-85 [PMID:24985407. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0424].
13. Chen G, Xu S, Renko K, Derwahl M. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:E510-E520 [PMID:22278418. doi: 10.1210/jc.2011-1754].
14. Bednar F, Simeone DM. Metformin and cancer stem cells:old drug, new targets. Cancer Prev Res (Phila). 2012;5:351-4 [PMID:22389436. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0026].
15. Gong J, Kelekar G, Shen J, Kaur S, Mita M. The expanding

role of metformin in cancer: an update on antitumor mechanisms and clinical development. Target Oncol 2016;11:447-67 [PMID:26864078. doi: 10.1007/s11523-016-0423-z].
16. Pollak MN. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning. Cancer Discov. 2012;2:778-90 [PMID:22926251. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0263].
17. Algire C, Amrein L, Zakikhani M, Panasci L, Pollak M. Metformin blocks the stimulative effect of a high-energy diet on colon carcinoma growth in vivo and is associated with reduced expression of fatty acid synthase. Endocr Relat Cancer. 2010;17:351-60 [PMID:20228137. doi: 10.1677/ERC-09-0252].
18. Choi YK, Park KG. Metabolic roles of AMPK and metformin in cancer cells. Mol Cells. 2013;36:279-87 [PMID:23794020.. doi: 10.1007/s10059-013-0169-8].
19. Zakikhani M, Dowling R, Fantus IG, Sonenberg N, Pollak M. Metformin is an AMP kinase dependent growth inhibitor for breast cancer cells. Cancer Res. 2006;66:10269-73 [PMID:17062558. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1500].
20. Bryrup T, Thomsen CW, Kern T. et al. Metformin-induced changes of the gut microbiota in healthy young men:results of a non-blinded, one-armed intervention study. Diabetologia. 2019;62:1024-35 [PMID:30904939. doi: 10.1007/s00125-019-4848-7].
21. Zhou G, Myers R, Li Y. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest. 2001;108:1167-74 [PMID:11602624. doi: 10.1172/JCI13505].
22. Hawley SA, Gadalla AE, Olsen GS, Hardie DG. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism. Diabetes. 2002;51:2420-5 [PMID:12145153].
23. Martin M, Marais R. Metformin: a diabetes drug for cancer, or a cancer drug for diabetics? J Clin Oncol. 2012;30:2698-700 [PMID:22565000. doi: 10.1200/JCO.2012.42.1677].
24. Janzer A, German NJ, Gonzalez-Herrera KN, Asara JM, Haigis MC, Struhl K. Metformin and phenformin deplete tricarboxylic acid cycle and glycolytic intermediates during cell transformation and NTPs in cancer stem cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111:10574-9 [PMID:25002509. doi: 10.1073/pnas.1409844111].
25. Nair V, Pathi S, Jutooru I. et al. Metformin inhibits pancreatic cancer cell and tumor growth and downregulates Sp transcription factors. Carcinogenesis. 2013;34:2870-9 [PMID:23803693. doi: 10.1093/carcin/bgt231].
26. Nair V, Sreevalsan S, Basha R. et al. Mechanism of metformin-dependent inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) and Ras activity in pancreatic cancer: role of specificity protein (Sp) transcription factors. J Biol Chem. 2014;289:27692-701 [PMID:25143389. doi: 10.1074/jbc.M114.592576].
27. Algire C, Moiseeva O, Deschênes-Simard X. et al. Metformin reduces endogenous reactive oxygen species and associated DNA damage. Cancer Prev Res (Phila). 2012;5:536-43 [PMID:22262811. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0536].
28. Hirsch HA, Iliopoulos D, Struhl K. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110:972-7 [PMID:23277563. doi: 10.1073/pnas.1221055110].
29. Bridgeman SC, Ellison GC, Melton PE, Newsholme P, Mamotte CDS. Epigenetic effects of metformin: From molecular mechanisms to clinical implications. Diabetes Obes Metab. 2018;20:1553-62 [PMID:29457866. doi: 10.1111/dom.13262].
30. Mogavero A, Maiorana MV, Zanutto S. et al. Metformin transiently inhibits colorectal cancer cell proliferation as a result of either AMPK activation or increased ROS production. Sci Rep. 2017;7:15992 [PMID:29167573. doi: 10.1038/s41598-017-16149-z].
31. Nangia-Makker P, Yu Y, Vasudevan A. et al. Metformin: a potential therapeutic agent for recurrent colon cancer. PLoS One. 2014;9:e84369 [PMID:24465408. doi: 10.1371/journal.pone.0084369].
32. Cardel M, Jensen SM, Pottegård A, Jørgensen TL, Hallas J. Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a population-based case-control study. Cancer Med. 2014;3:1458-66 [PMID:25091592. doi: 10.1002/cam4.306].
33. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H. et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2011;34:2323-8 [PMID:21949223. doi: 10.2337/dc11-0512].
34. Bradley MC, Ferrara A, Achacoso N, Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Habel LA. A cohort study of metformin and colorectal cancer risk among patients with diabetes mellitus. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018;27:525-30 [PMID:29716927. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0424].
35. Liu F, Yan L, Wang Z. et al. Metformin therapy and risk of colorectal adenomas and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8:16017-26 [PMID:27926481. doi: 10.18632/oncotarget.13762].

36. Meng F, Song L, Wang W. Metformin improves overall survival of colorectal cancer patients with diabetes: a meta-analysis. J Diabetes Res. 2017;2017:5063239 [PMID:28271076. doi: 10.1155/2017/5063239].
37. Stabuc B, Gnant M, Bachleitner-Hofmann T, Roth W, Scherer D, Haefeli WE, Ulrich CM, DeCensi The ASAMET trial: a randomized, phase II, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 2 × 2 factorial biomarker study of tertiary prevention with low-dose aspirin and metformin in stage I-III colorectal cancer patients. BMC Cancer 2018;18:1210 [PMID:30514262. doi: 10.1186/s12885-018-5126-7].
38. Bragagnoli AC, Araujo RLC, Ferraz MW. et al. Metformin plus Irinotecan in patients with refractory colorectal cancer: a phase 2 clinical trial. Br J Cancer. 2021 [PMID:33398062. doi: 10.1038/s41416-020-01208-6].
39. Wu X. Effect of metformin combined with chemotherapeutic agents on gastric cancer cell line AGS. Pak J Pharm Sci. 2017;30:1833-6 [PMID:29084654].
40. Tseng CH. Metformin reduces gastric cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus. Aging (Albany NY.) 2016;8:1636-49 [PMID:27587088. doi: 10.18632/aging.101019].
41. Kim YI, Kim SY, Cho SJ. et al. Long-term metformin use reduces gastric cancer risk in type 2 diabetics without insulin treatment: a nationwide cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39:854-63 [PMID:24612291. doi: 10.1111/apt.12660].
42. Shuai Y, Li C, Zhou X. The effect of metformin on gastric cancer in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Oncol. 2020;22:1580-90 [PMID:32060719. doi: 10.1007/s12094-020-02304-y].
43. Zhou XL, Xue WH, Ding XF. et al. Association between metformin and the risk of gastric cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. Oncotarget 2017;8:55622-31 [PMID:28903449. doi: 10.18632/oncotarget.16973].
44. Seo HS, Jung YJ, Kim JH, Lee HH, Park CH. The effect of metformin on prognosis in patients with locally advanced gastric cancer associated with type 2 diabetes mellitus. Am J Clin Oncol. 2019;42:909-17 [PMID:31693512. doi: 10.1097/COC.0000000000000627].
45. Lacroix O, Couttenier A, Vaes E, Cardwell CR, De Schutter H, Robert A. Impact of metformin on gastric adenocarcinoma survival: A Belgian population based study. Cancer Epidemiol. 2018;53:149-55 [PMID:29453032. doi: 10.1016/j.canep.2018.02.001].
46. Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung SC, Hassan M, Li D. Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2012;18:2905-12 [PMID:22465831. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2994].
47. Ambe CM, Mahipal A, Fulp J, Chen L, Malafa MP. Effect of metformin use on survival in resectable pancreatic cancer: a single-institution experience and review of the literature. PLoS One. 2016;11:e0151632 [PMID:26967162. doi: 10.1371/journal.pone.0151632].
48. Li X, Li T, Liu Z, Gou S, Wang C. The effect of metformin on survival of patients with pancreatic cancer: a meta-analysis. Sci Rep. 2017;7:5825 [PMID:28724893. doi: 10.1038/s41598-017-06207-x].
49. Wan G, Sun X, Li F. et al. Survival benefit of metformin adjuvant treatment for pancreatic cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Cell Physiol Biochem. 2018;49:837-47 [PMID:30184547. doi: 10.1159/000493214].
50. Pusceddu S, Vernieri C, Prinzi N. et al. The potential role of metformin in the treatment of patients with pancreatic neuroendocrine tumors: a review of preclinical to clinical evidence. Therap Adv Gastroentero.l 2020;13:1756284820927271 [PMID:32821286. doi: 10.1177/1756284820927271].
51. Vitali E, Boemi I, Tarantola G. et al. Metformin and everolimus: a promising combination for neuroendocrine tumors treatment. Cancers (Basel). 2020;12 [PMID:32748870. doi: 10.3390/cancers12082143].
52. Donadon V, Balbi M, Mas MD, Casarin P, Zanette G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. Liver Int. 2010;30:750- 8 [PMID:20331505. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02223.x].
53. Cunha V, Cotrim HP, Rocha R, Carvalho K, Lins-Kusterer L. Metformin in the prevention of hepatocellular carcinoma in diabetic patients:A systematic review. Ann Hepatol. 2020;19:232-7 [PMID:31836424. doi: 10.1016/j.aohep.2019.10.005].
54. Ma SJ, Zheng YX, Zhou PC, Xiao YN, Tan HZ. Metformin use improves survival of diabetic liver cancer patients: systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016;7:66202-11 [PMID:27494848. doi: 10.18632/oncotarget.11033].
55. Chaiteerakij R, Yang JD, Harmsen WS. et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: association between metformin use and reduced cancer risk. Hepatology. 2013;57:648-55 [PMID:23055147. doi: 10.1002/hep.26092].
56. Fujimori T, Kato K, Fujihara S. et al. Antitumor effect of

metformin on cholangiocarcinoma: *In vitro* and *in vivo* studies. Oncol Rep. 2015;34:2987-96 [PMID:26398221. doi: 10.3892/or.2015.4284].

РЕЗЮМЕ

Застосування метформіну в лікуванні гастроінтестинального раку

С. М. Ткач

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Цукровий діабет 2 типу та злоякісні пухлини мають кілька спільних чинників ризику, зокрема ожиріння, метаболічний синдром, гіперінсулінемію та хронічне запалення. Останнім часом ці чинники розглядають як можливі механізми, що спричиняють підвищення ризику розвитку злоякісних пухлин, зокрема раку шлунково-кишкового тракту. Епідеміологічні дослідження та метааналізи свідчать про те, що серед пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу більший рівень захворюваності та смертності від злоякісних утворень. Метформін — добре відомий пероральний гіпоглікемічний препарат, який належить до класу бігуанідів і використовується для лікування цукрового діабету 2 типу протягом майже сторіччя. Встановлено, що у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу при тривалому застосуванні метформіну знижується частота пухлин і рівень смертності від різних видів раку. Недавні дослідження виявили, що метформін може мати пряму плейотропну протиракову активність щодо багатьох пухлинних клітин та їхнього мікросередовища. Його потенційні механізми можуть бути як інсулінозалежними, так і інсулінонезалежними. Метформін сприяє протипухлинному імунозалежному метаболічному контролю за Т-лімфоцитами та раковими клітинами, здатний модулювати кишкову мікробіоту і має системний вплив на метаболізм організму. Наведено дані, які розкривають можливі механізми протиракової дії метформіну та обґрунтовують його застосування як препарату, який може бути корисним для лікування раку шлунково-кишкового тракту. Хоча більшість клінічних досліджень є ретроспективними, часто обмеженими за часом та упередженістю щодо вибору хворих, останні дані доклінічних досліджень протипухлинних ефектів метформіну свідчать про необхідність подальшого вивчення його впливу на канцерогенез і прогресування раку шлунково-кишкового тракту. У майбутніх дослідженнях слід урахувати діабетичний статус, прогностичні біомаркери, стадію захворювання та режими лікування. З огляду на те, що метформін є безпечним та широко доступним препаратом з низькою вартістю, доцільність подальшого вивчення його антиканцерогенних ефектів не викликає жодних сумнівів.

Ключові слова: метформін, гастроінтестинальний рак.

ABSTRACT

The use of metformin in the treatment of gastrointestinal cancer

S. M. Tkach

Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Type 2 diabetes mellitus and malignancies have several common risk factors, such as obesity, metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and chronic inflammation. Currently these factors are considered as possible mechanisms that increase the risk of the development of malignanttumors, including gastrointestinal cancer. Epidemiological studies and meta-analyses indicate that patients with diabetes have a higher incidence and mortality from malignancies. Metformin is well-known oral hypoglycemic drug that belongs to the biguanide class and is being used to treat diabetes mellitus for almost a century. It has been established that in patients with diabetes mellitus, long-term use of metformin reduces the incidence of tumors and mortality from various cancers. The results of recent studies suggest that metformin may have direct pleiotropic anticancer activity against many tumor cells and their microenvironment. Its potential mechanisms include both insulin-dependent and insulin-independent. Moreover, metformin promotes antitumor immunosuppressive metabolic control of T lymphocytes and cancer cells, it is able to modulate the intestinal microbiota and renders a systemic effect on a body metabolism. The article presents data that reveal possible mechanisms of anticancer action of metformin and justify the use of metformin as a drug that may be useful for the treatment of gastrointestinal cancer. Although most of the clinical trials have retrospective design, they are often limited in time and patient bias, recent data from preclinical studies on the antitumor effects of metformin suggest that its effects on carcinogenesis and gastrointestinal cancer progression need to be further investigated. Future

studies should consider the diabetic status, prognostic biomarkers, disease stage, and treatment regimens. Given that metformin is a safe and widely available drug with low cost, the feasibility of further study of its anti-cancer effects is beyond doubt.

Keywords: metformin, gastrointestinal cancer.

Дата надходження до редакції 14.06.2021 р.
Дата рецензування 20.07.2021 р.
Дата підпису статті до друку 02.08.2021 р.