

Применение метформина в лечении рака молочной железы у больных с метаболическим синдромом

Р.В. Любота

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца; Украина, 01601, Киев, бульвар Т. Шевченко, 13

Контакты: Роман Викторович Любота lyubota@ukr.net

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин во всем мире. В 2005 г. Международная федерация диабета (International Diabetes Federation) назвала метаболический синдром одной из главных проблем современной медицины, так как он увеличивает общую смертность населения, а распространенность его достигла масштабов пандемии. В ряде исследований доказано, что нарушения, ассоциированные с метаболическим синдромом, влияют на канцерогенез РМЖ. У больных с метаболическим синдромом зарегистрировано снижение чувствительности опухоли к системной противоопухолевой терапии, увеличение частоты послеоперационных осложнений и уменьшение показателей общей и безрецидивной выживаемости. Поэтому адекватная коррекция нарушений обменных процессов, вызванных метаболическим синдромом, может быть дополнительным направлением специального лечения, а также мерой первичной и вторичной профилактики РМЖ. Повышение эффективности противоопухолевой терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, принимающих бигуаниды, по сравнению с больными, которые применяют другие гипогликемические средства, стало предпосылкой для изучения возможных противоопухолевых механизмов действия метформина. В этой работе представлены результаты изучения влияния метформина на эффективность неoadъювантной системной терапии РМЖ у больных с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: рак молочной железы, метаболический синдром, ожирение, бигуаниды, метформин, неoadъювантная системная противоопухолевая терапия, гормонотерапия, химиотерапия, эффективность

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-18-24

Metformin in the treatment of breast cancer among patients with metabolic syndrome

R.V. Lyubota

A.A. Bogomolets National Medical University; 13 T. Shevchenko Byl'var, Kiev, 01601, Ukraine

Breast cancer (BC) is one of the most common cancer among women worldwide. In 2005, the International Diabetes Federation (International Diabetes Federation) declared metabolic syndrome is one of the main problems of modern medicine, as it increases the total mortality and the prevalence has reached pandemic levels. Several studies have shown that the metabolic disorders associated with metabolic syndrome, affect the carcinogenesis of BC. Improving the efficiency of chemotherapy in patients with type 2 diabetes taking biguanides compared with patients who used other hypoglycemic agents, it has become a premise for the study of the possible antitumor mechanism of action of metformin. Therefore, adequate correction of metabolic disturbances caused by metabolic syndrome may be an additional area of special treatment, as well as a measure of primary and secondary prevention of BC. Improving the efficiency of tumor therapy in patients with type 2 diabetes taking biguanides compared with patients who used other hypoglycemic agents, it has become a prerequisite for the study of the possible antitumor mechanism of action of metformin. This paper presents the results of studying the effect of metformin on the effectiveness of neoadjuvant systemic therapy for BC patients with the metabolic syndrome.

Key words: breast cancer, metabolic syndrome, obesity, biguanides, metformin, neoadjuvant systemic antitumor therapy, hormonal therapy, chemotherapy, efficiency

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин во всем мире. В 2012 г. заболеваемость РМЖ составила 43,3 на 100 тыс. женского населения, зарегистрировано 1 676 633 новых случая заболевания и 521 907 смертей от этой патологии, что составило 25,2 и 14,7 % соответственно среди всех злокачественных новообразований у женщин в мире [1]. По данным Национального канцер-реестра Укра-

ины, в 2012 г. зарегистрировано 17 407 новых случаев заболевания и 7727 смертей, что составляет 19,6 и 20,2 % соответственно среди всех злокачественных новообразований у женщин в Украине. Ежегодно заболеваемость РМЖ увеличивается: с 38,6 случая на 100 тыс. женского населения в 2006 г. до 41,4 случая в 2011 г., тем не менее смертность от РМЖ имеет тенденцию к уменьшению с 7826 случаев в 2006 г. до 7727 – в 2011 г., что составляет 20,3 и 20,2 % соответственно среди всех злокачественных новообразо-

ваний в женской популяции Украины. По состоянию на 2012 г. в Украине на учете у онколога по поводу РМЖ находятся 157 722 женщины [2, 3].

В 2005 г. Международная федерация диабета (International Diabetes Federation, IDF) назвала метаболический синдром (МС) одной из главных проблем современной медицины, так как он увеличивает общую смертность населения. Распространенность МС достигла масштабов пандемии. В экономически развитых странах МС обнаруживается у 25–35 % населения всех возрастных групп, эта цифра увеличивается с возрастом и составляет 42–43,5 % среди населения старше 60 лет [4]. В ряде эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований доказано, что нарушения, ассоциированные с МС, увеличивают риск возникновения и ухудшают течение РМЖ. Так, у больных с МС зарегистрировано снижение чувствительности новообразований к системной противоопухолевой терапии, увеличение частоты послеоперационных осложнений и уменьшение показателей общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентками без МС [5–7]. Кроме того, некоторые лекарственные средства, которые используются в системной противоопухолевой терапии РМЖ, усугубляют инсулинорезистентность – основное патогенетическое звено МС. В частности, дексаметазон, который обычно используется при химиотерапии РМЖ, вызывает гипергликемию. Прием тамоксифена у пациенток с избыточным весом в менопаузе приводит к снижению чувствительности к инсулину почти в 7 раз и увеличению частоты возникновения сахарного диабета (СД) 2-го типа [8, 9].

У больных со злокачественными новообразованиями различной локализации, страдающих СД 2-го типа, в качестве препарата 1-й линии применяют метформин одновременно с противобластомными средствами. Повышение эффективности противоопухолевой терапии у больных СД 2-го типа, принимающих бигуаниды,

по сравнению с пациентами, которые применяют другие гипогликемические средства, стало предпосылкой для изучения возможных противоопухолевых механизмов действия метформина. В экспериментальных исследованиях обнаружено, что противоопухолевый эффект метформина обусловлен активацией аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы (АМПК), которая играет ключевую роль в энергетическом балансе клетки. Активация АМПК приводит к торможению анаболических процессов (угнетение неогликогенеза в гепатоцитах и липолиза в адипоцитах, снижение синтеза белка путем угнетения mTOR (mammalian target of rapamycin)) и запуску процессов катаболизма в клетке (повышение гликолиза, окисления жирных кислот), остановке клеточного цикла в фазе G0/G1 и стимуляции p53-зависимой аутофагии клетки [10, 11]. Кроме того, метформин способен непосредственно (без участия АМПК) блокировать белок mTOR, который стимулирует биосинтез протеинов и способствует росту и пролиферации клеток, проявляя тем самым антипролиферативную активность [10].

Целью данного проспективного исследования послужило изучение влияния метформина на эффективность неoadъювантной системной терапии РМЖ у больных с МС.

Материалы и методы

Подбор пациентов и дизайн исследования

В исследование включены 54 пациентки в возрасте от 46 до 77 лет (средний возраст $59 \pm 1,5$ года) с РМЖ II–III стадии, проходившие лечение в Клинике кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца на базе хирургического отделения Киевского городского клинического онкологического центра с 2010 по 2014 г. Всем больным проводили исследования, которые регламентированы стандартами диагностики РМЖ и направлены на выявление МС согласно критериям IDF (2005) (табл. 1).

Таблица 1. Критерии МС (IDF*, 2005)

Показатель	Значение
Абдоминальное ожирение	Окружность талии: мужчины > 94 см; женщины > 88 см (индекс массы тела > 30 кг/м ²)
Триглицериды	≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или специфичная терапия данной дислипидемии
Холестерин (липопротеиды высокой плотности)	мужчины < 40 мг/дл (1,04 ммоль/л); женщины < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) или специфичная терапия данной дислипидемии
Артериальное давление	≥ 130/≥ 85 мм рт. ст. или специфичная терапия ранее диагностированной артериальной гипертензии
Глюкоза крови натощак	≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или специфичная терапия ранее диагностированного СД 2-го типа

Примечание. * – диагноз МС устанавливается при наличии абдоминального ожирения и еще минимум 2 указанных признаков.

Таблица 2. Суррогатные критерии определения молекулярных подтипов РМЖ

Молекулярный подтип	Иммуногистохимические показатели			
	рецепторы эстрогенов (ER)	рецепторы прогестерона (PR)	HER-2/neu	Ki-67
Люминальный А	+	≥ 20 %	–	≤ 20 %
Люминальный В HER-2-негативный	+	< 20 %*	–	> 20 %*
Люминальный В HER-2-позитивный	+	Любой	Гиперэкспрессия	Любой
HER-2-позитивный	–	–	Гиперэкспрессия	Любой
Трижды негативный	–	–	–	Любой

Примечание. * – наличие хотя бы одного из показателей.

Больные РМЖ без сопутствующего МС не принимали участие в исследовании и получали терапию согласно Национальным стандартам лечения РМЖ. Всем пациенткам с МС выполняли трепан-биопсию опухоли с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием опухоли и определением молекулярного подтипа РМЖ согласно критериям, приведенным в табл. 2.

После дообследования больным проводили неоадьювантную системную противоопухолевую терапию (НСПТ) с назначением 4 циклов антрациклинсодержащих программ полихимиотерапии. Некоторым пациенткам в менопаузе с люминальными А и В молекулярными подтипами РМЖ назначали гормонотерапию ингибиторами ароматазы третьего поколения (летрозол по 2,5 мг/сут) в течение 16 нед. В целях коррекции метаболических нарушений больным исследуемой группы назначали метформин по 500 мг за 30 мин до еды 3 раза в сутки, исключение составили пациентки, которые на момент постановки диагноза РМЖ получали метформин по поводу СД 2-го типа. Эффективность предоперационной системной терапии оценивали согласно критериям RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) [12].

Методы исследования

У всех больных оценивали возраст на момент постановки диагноза, менструальную функцию, размер, гистологический тип, степень дифференцировки, молекулярный подтип и пролиферативную активность опухоли, а также наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Размер опухоли оценивали после хирургического вмешательства на основании измерения ее максимального диаметра. Отсутствие менструаций у больных в течение 1 года до момента установления диагноза расценивалось как менопауза. Гистологический тип и степень дифференцировки опухоли оценивали в соответствии со стандартами, которые отражают рекомендации ведущих международных организаций. Ле-

чебный патоморфоз определяли согласно критериям I. Miller и S. Payne [13]. Для оценки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов до операции использовали цитологический метод определения клеток железистого рака в полученном во время пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатических узлов материале, а после хирургического вмешательства в послеоперационном материале макроскопически отбирали 10 подозрительных на наличие метастазов лимфатических узлов, из которых готовили патогистологические препараты и оценивали микроскопически. Пролиферативную активность опухоли определяли как процент положительных клеток от общего количества клеток опухоли. Пролиферативная активность опухоли оценивалась как низкая при значении Ki-67 ≤ 20 %, умеренная – при Ki-67 от 21 до 40 % и высокая – при Ki-67 ≥ 41 %.

Молекулярные подтипы РМЖ устанавливали на основе результатов иммуногистохимического исследования экспрессии ER, PR, HER-2/neu и Ki-67. Все опухоли разделили на 5 подтипов согласно критериям, приведенным в табл. 2.

Иммуногистохимическое исследование

Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм, которые помещали на стекла, предварительно обработанные поли-L-лизинном. Затем материал обрабатывали по общепринятой стандартной методике с использованием следующих антител: ER – клон 1D5, PR – клон 636, HER-2/neu – клон CB11, Ki-67 – клон MIB1.

Интерпретацию результатов иммуногистохимической реакции проводили с использованием качественной оценки ядерной реакции: «–» – отрицательная, «+» – слабо положительная, «++» – умеренно положительная, «+++» – выражено положительная и количественной системы оценки реакции в доле окрашенных опухолевых клеток.

При оценке экспрессии HER-2/neu отмечали выраженность окраски цитоплазматической мембраны:

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от стадии РМЖ

Группа	Стадия РМЖ	
	II (T1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0)	III (T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0, T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0)
Контрольная, n (%)	19 (53)	17 (47)
Основная, n (%)	9 (50)	9 (50)

Таблица 4. Наличие сопутствующих заболеваний у больных РМЖ

Группа	Сопутствующие заболевания					
	артериальная гипертензия	ожирение			дислипидемия	СД 2-го типа
		I степень	II степень	III степень		
Контрольная, n (%)	19 (52,7)	25 (69,5)	8 (22)	3 (8,5)	31 (86)	9 (25)
Основная, n (%)	10 (55,6)	11 (61)	5 (28)	2 (11)	15 (83)	4 (22)

«-», «+» – отсутствие гиперэкспрессии, «+++» – гиперэкспрессия HER-2/neu. Наличие гиперэкспрессии HER-2/neu в случаях реакции «++» оценивалось с помощью метода гибридизации *in situ* с использованием флуоресцентной метки (флуоресцентная гибридизация *in situ*).

Статистический анализ

Статистическую достоверность различий между молекулярными подтипами РМЖ оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (analysis of variance, ANOVA) и анализа таблиц сопряженности типа 2 × К. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Все статистические расчеты выполняли с помощью программы MS Excel [14].

Результаты

В результате проведенного исследования всех больных РМЖ ($n = 54$) в зависимости от назначения метформина при проведении НСПТ разделили на 2 группы. В контрольную группу включили 36 больных РМЖ с МС, которые не принимали метформин во время НСПТ, в основную – 18 больных РМЖ с МС, которые принимали метформин одновременно с НСПТ. Средний возраст больных на момент выявления РМЖ в контрольной группе составил $58,3 \pm 1,146$ года с медианой и модой 57 и 51 год соответственно, а в основной группе средний возраст – $59 \pm 1,3$ года, медиана и мода – 58 и 57 лет соответственно. У всех больных диагностирован РМЖ II и III стадии. Распределение групп больных в зависимости от стадии РМЖ и сопутствующей патологии приведено в табл. 3 и 4.

Различия по стадии РМЖ и сопутствующим заболеваниям между исследуемыми группами статистиче-

ски недостоверны, что свидетельствует о равномерном распределении больных по группам по вышеуказанным критериям.

В табл. 5 приведено распределение больных в зависимости от возраста, статуса менструальной функции, размера опухоли и наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах, а также результаты однофакторного анализа статистической достоверности различий между группами больных.

В контрольной группе достоверно больше (на 13,5 %) больных в возрасте до 50 лет и старше 70 лет по сравнению с основной группой. По размеру опухоли, статусу менструальной функции и регионарных лимфатических узлов при проведении однофакторного анализа статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено ($p > 0,05$).

Распределение больных в зависимости от степени дифференцировки, гистологического типа, индекса пролиферации клеток опухоли и экспрессии ER, PR и HER-2/neu до и после НСПТ приведены в табл. 6. После хирургического вмешательства в связи с отсутствием резидуальной опухоли вышеперечисленные характеристики не удалось определить у 2 (6 %) пациенток из контрольной и у 5 (28 %) больных из основной группы. Статистически значимых различий между степенью дифференцировки, гистологическим типом опухоли и экспрессией ER, PR и HER-2/neu в исследуемых группах, а также внутри групп до и после системной предоперационной терапии не выявлено.

До начала лечения статистически значимых различий Ki-67 в исследуемых группах больных не выявлено. После проведенной терапии увеличилось число больных с $Ki-67 \leq 20\%$ на 16 % в контрольной

Таблица 5. Распределение больных в зависимости от клинико-биологических характеристик

Клинико-биологические факторы	Контрольная группа		Основная группа	
	n	%	n	%
Возраст на момент постановки диагноза*				
До 50 лет	7	19	1	5,5
51–69 лет	23	64	16	89
70 лет и более	6	17	1	5,5
Статус менструальной функции				
Сохранена	7	19	3	17
Менопауза	29	81	15	83
Размер опухоли				
До 2 см	2	5,5	2	11
2–5 см	24	67	10	56
Более 5 см	10	27,5	6	33
Статус регионарных лимфатических узлов				
Отсутствие метастазов	4	11	3	17
Наличие метастазов	32	89	15	83

Примечание. * – отличия между группами статистически достоверны при $p < 0,05$.

и на 30 % в основной группе. Также в основной группе наблюдалось уменьшение на 25 % числа больных, у которых Ki-67 составлял 21–39 %. При анализе митотической активности клеток опухоли выявлено, что после НСПТ в контрольной группе стало на 29 % больше больных с Ki-67 21–39 % и на 15 % меньше пациенток с Ki-67 ≥ 40 % по сравнению с основной группой.

В табл. 7 приведено распределение больных в зависимости от молекулярного типа РМЖ. У 78 % больных с МС встречается люминальный тип РМЖ. В зависимости от молекулярного типа РМЖ статистически значимых различий между группами больных не выявлено, что свидетельствует о равномерном их распределении в исследуемых группах по данному критерию. У больных основной группы на 19 %, у пациентов контрольной – на 18 % чаще резидуальные опухоли имели наиболее прогностически благоприятный люминальный А молекулярный тип по сравнению с новообразованиями, которые были обнаружены до начала лечения. Также в основной группе после проведенного лечения на 17 % уменьшилось число пациенток, которые имели люминальный В HER-2-отрицательный тип РМЖ.

Таблица 6. Распределение больных в зависимости от морфологических и молекулярных характеристик опухоли

Морфологические и молекулярные факторы	Контрольная группа, n (%)		Основная группа, n (%)	
	до лечения	после НСПТ	до лечения	после НСПТ
Степень дифференцировки опухоли				
G1	1 (3)	1 (3)	1 (6)	1 (8)
G2	32 (89)	30 (88)	15 (83)	10 (77)
G3, G4	3 (8)	3 (9)	2 (11)	2 (15)
Гистологический тип опухоли				
Протоковый	34 (94)	32 (94)	15 (83,5)	12 (92)
Дольковый	1 (3)	1 (3)	3 (16,5)	2 (8)
Смешанный (дольково-протоковый)	1 (3)	1 (3)	0	0
Экспрессия ER				
ER–	8 (22)	5 (15)	5 (28)	2 (15)
ER+	28 (78)	29 (85)	13 (72)	11 (85)
Экспрессия PR				
PR–	10 (28)	6 (18)	6 (33)	3 (22)
PR+	26 (72)	28 (82)	12 (67)	10 (78)
Экспрессия HER-2/neu				
Гиперэкспрессия	6 (17)	6 (18)	2 (11)	2 (15)
Отсутствие гиперэкспрессии	30 (83)	28 (82)	16 (89)	11 (85)
Ki-67				
20 % и менее	11 (30)*	15 (44)*	5 (28)*	7 (58)*
21–39 %	18 (50)	15 (44)†	7 (39)*	2 (15)*†
40 % и более	7 (20)	4 (12)†	6 (33)	4 (27)†

Примечание. * – отличия внутри групп статистически достоверны при $p < 0,05$; † – отличия между группами статистически достоверны при $p < 0,05$.

Эффективность проведенной предоперационной системной терапии оценивали по клиническим (RECIST), морфологическим (I. Miller и S. Payne) и молекулярным изменениям опухоли. Распределение больных в зависимости от эффективности НСПТ РМЖ приведено в табл. 8.

У больных основной группы достоверно чаще наблюдалась полная регрессия опухоли по сравнению с больными контрольной группы: 28 % против 6 %, а клинически значимый эффект терапии (полная и частичная регрессия) достигнут у 67 % пациенток, прини-

Таблица 7. Распределение больных в зависимости от молекулярного типа опухоли

Молекулярный тип опухоли	Контрольная группа, n (%)		Основная группа, n (%)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Люминальный А	3 (8)*	9 (26)*	1 (6)*	3 (25)*
Люминальный В HER-2-негативный	23 (64)	17 (50)	11 (61)*	6 (44)*
Люминальный В HER-2-позитивный	2 (6)	3 (9)	2 (11)	2 (15)
HER-2-позитивный	4 (11)	3 (9)	0	0
Трижды негативный	4 (11)	2 (6)	4 (22)	2 (15)

Примечание. * – отличия внутри групп статистически достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 8. Распределение больных РМЖ в зависимости от эффективности НСПТ

Эффективность лечения	Контрольная группа		Основная группа	
	n	%	n	%
Клиническая эффективность (согласно критериям RECIST)				
Полная регрессия	2*	6	5*	28
Частичная регрессия	7*	19	7*	39
Стабилизация процесса	19*	53	4*	22
Прогрессирование заболевания	8	22	2	11
Лечебный патоморфоз (по I. Miller, S. Payne, 2003)				
I степень	5	15	0	0
II степень	10	30,5	4	25
III степень	14	42,5	5	31
IV степень	2	6	2	13
V степень	2*	6	5*	31
Динамика Ki-67				
Уменьшение больше чем на 50 %	8*	24	5*	38,5
Уменьшение меньше чем на 50 %	12	35	3	23
Без изменений или увеличение	14	41	5	38,5

Примечание. * – отличия между группами статистически достоверны при $p < 0,05$.

мавших метформин, против 25 % больных контрольной группы. У большинства (53 %) больных, не принимавших метформин, наблюдалась стабилизация опухолевого процесса. Что касается прогрессирования заболевания на фоне НСПТ, то статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено. Статистически значимые различия в выраженности лечебного патоморфоза выявлены только у больных, у которых определена V степень, – 6 % в контрольной груп-

Таблица 9. Распределение больных в зависимости от объема хирургического вмешательства

Объем хирургического вмешательства	Контрольная группа	Основная группа
Органосохраняющая операция (лампа- или квадрантэктомия), n (%)	5 (15)*	5 (31)*
Мастэктомия, n (%)	25 (76)*	8 (50)*
Кожесохраняющая мастэктомия с одномоментной реконструкцией, n (%)	3 (9)	3 (19)
Всего, n (%)	33 (100)	16 (100)

Примечание. * – отличия между группами статистически достоверны при $p < 0,05$.

пе против 31 % в основной. Уменьшение Ki-67 более чем на 50 % вследствие проведенного лечения достоверно чаще выявлено в основной группе (38,5 %) по сравнению с контрольной (24 %). Другие различия в динамике Ki-67 в результате проведенной НСПТ РМЖ между исследуемыми группами больных статистически недостоверны. Морфологическую и молекулярную эффективность НСПТ не удалось определить у 3 (8 %) больных контрольной и у 2 (11 %) пациенток основной группы, так как в связи с прогрессированием РМЖ хирургическое лечение им не проводилось, а также у 2 (6 %) пациенток контрольной и 5 (31 %) больных основной группы, у которых выявлен лечебный патоморфоз V степени и в связи с отсутствием резидуальной опухоли Ki-67 у них не определяли.

В табл. 9 приведено распределение больных исследуемых групп в зависимости от объема хирургического вмешательства.

Органосохраняющие операции выполнены 15 % пациенток контрольной группы, тогда как в основной группе этот показатель составил 31 %, а мастэктомия – у 76 и 50 % в контрольной и основной группах соответственно.

Выводы

Анализ литературных данных указывает на негативное влияние метаболических нарушений, риск возникновения и течения РМЖ. Поэтому адекватная коррекция МС может быть дополнительным направлением специального лечения, а также мерой первичной и вторичной профилактики РМЖ. У женщин с МС, особенно в постменопаузе, наблюдается локальная гиперэстрогенизация, которая является следствием избыточного синтеза фермента ароматазы жировой ткани.

В данной работе изучено влияние метформина на эффективность НСПТ, как одного из путей оптимизации лечения больных РМЖ с МС. По полученным данным, назначение метформина больным РМЖ с МС во время проведения НСПТ приводит к повышению эффективности предоперационной терапии, а именно:

1) к увеличению числа случаев клинически полной регрессии опухоли на 22 % и частичной регрессии на 20 %;

2) к повышению числа клинически значимых ответов (полная и частичная регрессия) на проводимое лечение на 42 % у больных, принимавших метформин, и, как следствие, уменьшению объема хирургического вмешательства у 31 % пациенток против 15 % в контрольной группе;

3) к снижению маркера Ki-67 как показателя пролиферативной активности опухоли на 50 % и более от исходного уровня у 38,5 % больных основной группы по сравнению с 24 % в группе пациенток, не принимавших метформин;

4) к увеличению числа пациенток с полной морфологической регрессией (V степень лечебного патоморфоза) на 25 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. Рак в Україні, 2006–2007. Бюлетень Національного канцер-реєстру в Україні № 9. Київ, 2008. [Cancer in Ukraine, 2006–2007. Bulletin of the National Cancer Registry in Ukraine No. 9. Kiev, 2008. (In Ukr.)].
3. Рак в Україні, 2011–2012. Бюлетень Національного канцер-реєстру в Україні № 14. Київ, 2013. [Cancer in Ukraine, 2011–2012. Bulletin of the National Cancer Registry in Ukraine No. 14. Kiev, 2013. (In Ukr.)].
3. http://www.idf.org/metabolic_syndrome. Web site of the International Diabetes Federation.
4. Esposito K., Chiodini P., Colao A. et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2012;35(11):2402–11.
5. Esposito K., Chiodini P., Capuano A. et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2013;20(12):1301–9.
6. Stebbing J., Sharma A., North B. et al. A metabolic phenotyping approach to understanding relationships between metabolic syndrome and breast tumour responses to chemotherapy. *Ann Oncol* 2012;23(4):860–6.
7. Johansson H., Gandini S., Guerrieri-Gonzaga A. et al. Effect of fenretinide and low-dose tamoxifen on insulin sensitivity in premenopausal women at high risk for breast cancer. *Cancer Res* 2008;68(22):9512–8.
8. Lipscombe L.L., Fischer H.D., Yun L. et al. Association between tamoxifen treatment and diabetes: a population-based study. *Cancer* 2012;118(10):2615–22.
9. Ben Sahra I., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J.F. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther* 2010;9(5):1092–9.
10. Kahn B.B., Alquier T., Carling D., Hardie D.G. AMP-activated protein kinase: Ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab* 2005;1(1):15–25.
11. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205–16.
12. Ogston K.N., Miller I.D., Payne S. et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003;12:320–7.
13. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. Киев: Моріон, 2002. С. 195–207. [Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistics in science and business. Kiev: Morion, 2002. Pp. 195–207. (In Russ.)].