

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-76-82

Метформин в лечении рака молочной железы

М. А. Осипов, Т. Ю. Семиглазова, П. В. Криворотько, В. В. Клименко, В. А. Косторов, В. В. Семиглазов, Е. В. Цырлина,
И. Г. Попович, В. Н. Анисимов, В. Ф. Семиглазов, Л. М. Берштейн

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия
Для корреспонденции: osipovmixail@mail.ru

Резюме: В обзоре освещены клинические исследования, посвященные эффективности метформина при раке молочной железы (РМЖ). Согласно результатам ряда работ когортного и «случай-контроль» типа, применение метформина на фоне комплексного лечения больных РМЖ приводит к увеличению безрецидивной и общей выживаемости. В скором времени ожидаются первые публикации рандомизированных клинических исследований метформина на фоне неоадьювантного и адьювантного лечения больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, метформин, химиотерапия, гормонотерапия, клинические исследования

Введение

Изучение противоопухолевых свойств бигуанидов – препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета II типа, началось еще в 1970-х годах [1, 2]. Основоположником этого направления по праву считается профессор, доктор медицинских наук Владимир Михайлович Дильман (1925–1994) – известный отечественный геронтолог и онкоэндокринолог, автор положения о существовании метаболической иммунодепрессии. Под руководством Владимира Михайловича в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова был проведен ряд экспериментальных исследований по изучению антиканцерогенных свойств буформина и фенформина. Результаты исследований показали, что бигуаниды тормозят как химически индуцированный, так и спонтанный канцерогенез, в том числе и рака молочной железы (РМЖ), у крыс [3–13]. В последние годы растет интерес к одному из препаратов этой группы, а именно метформину.

К началу 2017 года разными авторами по всему миру проведено весомое количество экспериментальных исследований *in vitro/in vivo*, где демонстрируются противоопухолевые свойства метформина (МТФ), который способен тормозить рост клеточных линий и ксенографтов всех биологических подтипов РМЖ (MCF-7 – люминальный А, BT-474 – люминальный В, SK-BR-3 – HER2 + и MDA-MB-231 – трижды негативный, опухоль Эрлиха) [14–19]. Продemonстрирован синергизм МТФ при совместном применении с некоторыми цитостатиками у безтимусных мышей с перевитыми ксенографтами РМЖ [20–22]. МТФ может усиливать действие противоопухолевых агентов, часть из которых рутинно применяется в лечении РМЖ: потенцировать эффект тамоксифена, влияя на экспрессию генов – мишеней с-Мус, циклина D1, рецепторов к прогестерону и pS2, а также подавлять активность тирозинкиназ HER2 и HER3 [23], снижать кардиотоксичность доксорубина [24], проявлять синергизм совместно с эпирубицином, 5-фторурацилом и цикло-

фосфамидом [25]. Найдены далеко не все механизмы противоопухолевого действия МТФ. Тем не менее доказано, что центральным звеном является его способность активировать циклическую аденозин-монофосфатзависимую протеинкиназу (АМФК) [26–27], одного из главных ферментов регуляторов энергообеспечения и деления клеток. Это приводит к ингибированию активности М-TOR – центрального регулятора синтеза белка и клеточного роста [28]. В связи с ингибированием М-TOR происходит снижение активности циклинзависимых киназ, bcl-2 и других белков и ферментов, вовлеченных в процесс деления опухолевых клеток [29]. МТФ также может снижать повышенный уровень глюкозы, повышенное потребление глюкозы опухолевыми клетками и ослаблять известный эффект Варбурга [2, 30, 31], уменьшая уровень инсулина [32]. МТФ способен подавлять активность ароматазы и уменьшать гиперэкспрессию онкопротеина HER2 [33, 34].

Опубликованные результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о снижении заболеваемости злокачественными опухолями и смертности в целом у пациентов, которым был назначен МТФ [35, 36]. В отношении снижения заболеваемости РМЖ также есть результаты нескольких работ. Так, в исследовании датских ученых выявлено снижение риска заболеваемости РМЖ у пациентов на МТФ на 20% по сравнению с теми, кто не получал препарат [37], в другом исследовании отмечено снижение заболеваемости РМЖ на 17% [38, 39].

С опорой на результаты эпидемиологических исследований было инициировано изучение влияния МТФ на отдаленные результаты лечения РМЖ, оценивалась общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ). В нескольких исследованиях не было отмечено преимуществ в ОВ и БРВ при использовании МТФ после радикального лечения больных РМЖ [40–43]. Однако есть данные и о положительном влиянии препарата на показатели ОВ и БРВ. Продemonстрировано увеличение ОВ ($p=0,041$) и более низкая смертность по причине прогрессирования ($p=0,023$) у больных HER2-позитивным РМЖ и СД,

Таблица 1. Влияние метформина на отдаленные результаты лечения РМЖ

Автор	Общее число пациентов / число пациентов с СД, получавших метформин / число пациентов с СД, не получавших метформин	Биологический подтип	Медиана наблюдения	Влияние метформина на ОВ и БРВ
Bayraktar, 2012	1318/63/67	трижды негативный	62	Не влияет на ОВ ($p=0,17$) и БРВ ($p=0,31$)
X. He, 2012	1829/88/66	HER2 положительный	47,6	Увеличение ОВ ($p=0,041$) по сравнению с пациентами с СД без метформина
Lega, 2013	1094/1267/-	все подтипы	54	Не влияет на ОВ и БРВ
Peeters, 2013	508/550/-	все подтипы		Не влияет на ОВ и БРВ
Oppong, 2014	141/76/-	все подтипы	87	Не влияет на ОВ ($p=0,61$) и БРВ ($p=0,462$)
Kim, 2015	6581/202/184	все подтипы	100,3	Увеличивает ОВ при всех биологических подтипах по сравнению с пациентами с СД без метформина ($p=0,0024$), увеличивает БРВ при ER + PR+ HER2+ опухолях ($p=0,001$)

принимавших МТФ, по сравнению с не принимавшими ($p=0,041$) [44]. В другой работе показано, что среди пациенток, радикально пролеченных по поводу РМЖ с СД и получавших метформин, была более высокая ОВ по сравнению с теми, кто не получал МТФ ($p=0,024$). При подгрупповом анализе выяснилось, что больные трижды позитивным РМЖ (опухоли, которые одновременно экспрессировали рецепторы к эстрогенам, прогестерону и HER2), получавшие МТФ, имели статистически значимо большую безрецидивную выживаемость по сравнению с пациентами с СД, не получавшими МТФ ($p=0,001$), тогда как при других биологических подтипах различий между группами получено не было [45]. Результаты исследований по влиянию МТФ на отдаленные результаты лечения представлены в табл. 1.

Оценка степени достижения полного патоморфологического ответа (pCR, что означает ypT0/is ypN0) за короткий срок позволяет определить эффективность новых лекарственных препаратов и их схем [46]. Наиболее значимая корреляционная связь наблюдалась между pCR и показателями общей и безрецидивной выживаемости при агрессивных подтипах РМЖ: трижды негативном, люминальном В (HER2-негативном III степени злокачественности) и HER2-позитивном подтипе, особенно при добавлении анти-HER2 препарата – трастузумаба. В одном из исследований ретроспективно оценивался pCR у пациенток, получавших неoadъювантную химиотерапию с включением антрациклинов и таксанов по поводу местно-распространенного РМЖ. Было выявлено увеличение частоты pCR у пациенток с СД ($n=68$), принимавших МТФ ($p=0,007$) по сравнению с группой пациенток с СД, не принимавших препарат ($n=87$) [47]. В более поздней работе также ретроспективно оценивался pCR у пациенток с СД, принимавших МТФ в дозе 500 мг ($n=14$) и не принимавших его ($n=39$). У 64,3% пациенток 1-й группы был достигнут pCR, в то время как во 2-й группе – только у 23,1% ($p=0,008$) [48].

С целью изучения непосредственной противоопухолевой эффективности МТФ было проведено 4 проспек-

тивных исследования. Бигуанид назначался женщинам с впервые выявленным операбельным РМЖ, не страдающим СД, с момента биопсии и до операции, при этом противоопухолевого лечения пациентки в этот период не получали. Так, в первом из них пациенткам ($n=39$) МТФ назначался в дозе 500 мг в день с момента биопсии и до операции. Медиана приема препарата составила 18 дней (13–40). Было отмечено снижение Ki67 с 36% до 33,5%. Следует отметить короткий период приема препарата, низкую ежедневную дозу, небольшое количество включенных пациенток и отсутствие группы контроля [49]. Во втором, уже рандомизированном, исследовании наблюдали 200 пациенток с впервые выявленным операбельным РМЖ. Больные рандомизировались на 2 равные группы. Первая группа (люминальный А – 23, Люминальный В – 62, HER2 позитивный – 7 и трижды негативный – 8) получали МТФ 850 мг 2 раза в сутки, другая половина – плацебо (люминальный А – 29, Люминальный В – 59, HER2 позитивный – 2 и трижды негативный – 10). Время приема составляло 4 недели с момента биопсии опухоли до оперативного лечения. Эффект МТФ на снижение Ki 67 был больше на 4% по сравнению с плацебо, однако это не является статистически значимым [50]. В третьем исследовании было показано уже статистически значимое снижение уровня Ki 67 в группе пациенток, получавших МТФ ($n=17$) предоперационно ($p=0,041$), по сравнению с пациентками, которые не получали препарат [51]. В четвертом, недавно опубликованном, материале тех же авторов со схожим дизайном было также доложено о статистически значимом снижении Ki 67 ($p=0,044$) в группе пациенток с МТФ, который назначался в дозе 500 мг сутки 1-ю неделю, далее 1000 мг в сутки [52].

В настоящее время в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова осуществляется набор пациенток в два рандомизированных проспективных исследования, где оценивается эффективность неoadъювантной химиотерапии или гормонотерапии у больных с местно-распространенным РМЖ.

Таблица 2. Исследования по изучению противоопухолевой эффективности метформина в комбинации со стандартной терапией РМЖ, зарегистрированные в cancer-clinical-trials.com на начало 2017 года

Стадия	Лечение	Фаза исследования	Ссылка
I–II	АС +/- метформин	II	NCT02472353
	Аторвастатин + метформин	I	NCT01980823
II–III	ТАС +/- метформин	II	NCT01929811
	Летрозол +/- метформин	II	NCT01589367
	Химиотерапия АС +/- метформин	III	NCT02506777
	Химиотерапия липосомальный доксорубицин + трастузумаб + метформин	II	NCT02488564
	Торемифен +/- метформин	III	NCT02506790
IV	АС +/- метформин	II	NCT01885013
	Химиотерапия любая +/- метформин	II	NCT01310231
	Лапатиниб +/- ГТ +/- метформин	II	NCT01477060
	Экземестан + эверолимус + метформин	II	NCT01627067
	Эрлотиниб + метформин	I	NCT01650506
	Паклитаксел +/- метформин	II	NCT02360059

Целью первого исследования является проверка гипотезы о влиянии МТФ на эффективность неоадьювантной химиотерапии у пациенток с РМЖ. Основная задача исследования – сравнение частоты объективных клинических ответов и патоморфологических ответов (pCR) при применении метформина в сочетании со стандартной химиотерапией по сравнению со стандартной химиотерапией (без МТФ) у больных РМЖ. Химиотерапия, включающая антрациклины и таксаны, назначается в стандартных дозах, метформин – в дозе 850 мг 2 раза в сутки. Включено 47 пациенток. Предварительные результаты ожидаются в 2017 году [53].

Целью второго исследования является проверка гипотезы о влиянии МТФ на эффективность неоадьювантной гормонотерапии у пациенток с РМЖ. Основные задачи исследования – сравнение частоты объективных клинических ответов на лечение метформином в сочетании с терапией антиэстрогенами (торемифен) и одной гормонотерапией (без МТФ) у больных РМЖ и сравнение уровня Ki67 до и после лечения в группах. Включаются пациентки с местно-распространенным РМЖ (37 пациенток). После рандомизации назначается терапия на 4 месяца. Торемифен пациентки принимают в дозе 120 мг в сутки, МТФ – в дозе 850 мг 2 раза в сутки. Получены первые промежуточные результаты. В группе неоадьювантной гормонотерапии в комбинации с МТФ (n=8) выявлено

статистически значимое снижение Ki 67 ($p=0,023$) в отличие от группы контроля ($n=10$, $p=0,279$) [54].

Продолжается набор пациентов для участия в протоколах, где оценивается добавление метформина к стандартной терапии РМЖ. Изучается эффективность препарата (cancer-clinical-trials.com) как совместно с неоадьювантной химиотерапией и гормонотерапией, так и с паллиативной химиотерапией (табл. 2). На начало 2017 года отсутствуют публикации с результатами о влиянии метформина на эффективность предоперационного лечения РМЖ – привлекательной модели изучения эффективности лекарственных средств, где за короткий срок по ча-

стоте достижения полного патоморфологического ответа (pCR) можно судить об эффективности цитостатика или по степени снижения маркера пролиферации Ki67 – об эффективности гормонотерапии.

Заключение

Накопленный к сегодняшнему дню материал, базирующийся на выводах из результатов доклинических исследований, позволяет получить достаточно полное представление о механизмах действия метформина и спектре его противоопухолевой активности *in vitro/in vivo* в отношении всех биологических подтипов РМЖ. Что касается клинических исследований с применением ретроспективного анализа данных, то они не обладают должной степенью доказательности. В связи с вышесказанным можно предположить, что к началу 2017 года мы имеем несомненный дефицит данных относительно вопроса о целесообразности применения метформина как дополнительного компонента в лечении РМЖ. Очевидно, что требуется проведение рандомизированных клинических испытаний (которые пока единичны), а тщательный анализ их результатов позволит судить о клинической эффективности препарата при совместном его применении со стандартной терапией РМЖ.

Информация об авторах

Михаил А. Осипов, лаборант-исследователь отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации,
e-mail: osipovmixail@mail.ru

Татьяна Ю. Семглазова, д.м.н., заведующая отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации,
e-mail: tsemglazova@mail.ru

Петр В. Криворотко, д.м.н., заведующий отделением опухолей молочных желез, e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

Вероника В. Клименко, к.м.н., врач-онколог, e-mail: veronika30081987@mail.ru

Владимир А. Косторов, аспирант отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, e-mail: kostorov@yandex.ru

Владислав В. Семиглазов, д.м.н., ведущий научный сотрудник, e-mail: ssemiglazova@mail.ru

Евгения В. Цырлина, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории онкоэндокринологии, e-mail: evg.tsyrlina@gmail.com

Ирина Г. Попович, д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, e-mails: irina_popovich@inbox.ru, veronika30081987@mail.ru

Владимир Н. Анисимов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделом канцерогенеза и онкогеронтологии, e-mail: aging@mail.ru

Владимир Ф. Семиглазов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий научного отдела опухолей репродуктивной системы, e-mail: vsemiglazov@mail.ru

Лев М. Берштейн, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории онкоэндокринологии, e-mail: levmb@endocrin.spb.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-2-76-82

For citation: Osipov M.A., Semiglazova T.U., Krivorotko P.V., Klimenko V.V., Kostorov V.A., Semiglazov V.V. et al. Metformin in breast cancer treatment. Malignant Tumours 2017; 2: 76–82. (In Russ.)

Metformin in breast cancer treatment

**M.A. Osipov, T.U. Semiglazova, P.V. Krivorotko, V.V. Klimenko, V.A. Kostorov, V.V. Semiglazov, E.V. Tsyrlina,
I.G. Popovich, V.N. Anisimov, V.F. Semiglazov, L.M. Berstein**

N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia
For correspondence: ocipovmixail@mail.ru

Abstract: Clinical trials of metformin efficacy in breast cancer were reviewed in this article. According to some data from cohort and case-controlled studies, the use of metformin with combined therapy of breast cancer improves overall and disease-free survival. Initial data from randomized clinical trials of metformin in adjuvant and neoadjuvant therapy of breast cancer are expected in the nearest future.

Keywords: breast cancer, metformin, chemotherapy, hormonal therapy, clinical trials

Information about the authors

Mikhail A. Osipov, MD, assistant-researcher at the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, e-mail: ocipovmixail@mail.ru

Tatiana Y. Semiglazova, MD, PhD, DSc, leading researcher, Head of Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Petr V. Krivorotko, MD, PhD, DSc, Head of Department of Breast Tumors, e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

Veronika V. Klimenko, MD, PhD, medical oncologist, e-mail: veronika30081987@mail.ru

Vladimir A. Kostorov, MD, postgraduate, e-mail: kostorov@yandex.ru

Vladislav V. Semiglazov, MD, PhD, DSc, leading researcher, e-mail: ssemiglazova@mail.ru

Evgenia V. Tsyrlina, MD, PhD, leading researcher, Laboratory of Oncoendocrinology, e-mail: evg.tsyrlina@gmail.com

Irina G. Popovich, D, PhD, DSc, leading researcher, Department of Carcinogenesis and Oncogerontology, e-mails: irina_popovich@inbox.ru, veronika30081987@mail.ru

Vladimir N. Anisimov, MD, PhD, DSc, Professor, corresponding member of the Academy of Sciences of Russia, Head of Department of Carcinogenesis and Oncogerontology, e-mail: aging@mail.ru

Vladimir F. Semiglazov, MD, PhD, DSc, Professor, corresponding member of the Academy of Sciences of Russia, Head of Scientific Department of tumors of reproductive system, e-mail: vsemiglazov@mail.ru

Lev M. Berstein, MD, PhD, DSc, Professor, Principal Researcher Laboratory of Oncoendocrinology, e-mail: levmb@endocrin.spb.ru

Литература • References

1. Berstein L. M. Antidiabetic biguanide metformin and cancer incidence, *Diabetes mellitus*, 2010, Vol. 3, pp. 45–48.
2. Berstein L. M., Vasilyev D. A., Iyevleva A. G. et al. Potential and real 'antineoplastic' and metabolic effect of metformin in diabetic and nondiabetic postmenopausal females, *Future Oncol.*, 2015, Vol. 11, No. 5, pp. 759–70.
3. Dilman V. M., Sofronov V. N., Anisimov V. N. et al. elimination of phenformin immunosuppression caused by 1,2 – dimethylhydrazine in rats, *Probl. in Onc.*, 1977, Vol. 23, No. 8, pp. 50–54.
4. Dilman V. M., Anisimov V. N., Effect of treatment with phenformin, diphenylhydantoin or L-DOPA on life span and tumor incidence in C3H/Sn mice, *Gerontology*, 1980, Vol. 26, pp. 241–246.
5. Dilman V. M., Berstein L. M., Yevtushenko T. P. et al. Preliminary evidence on metabolic rehabilitation in cancer patients, *Arch. Geschwulstforsch.*, 1988, Vol. 58, pp. 175–183.
6. Dilman V. M., Berstein L. M., Zabezhinski M. A. et al. Inhibition of DMBA-induced carcinogenesis by phenformin in the mammary gland of rats, *Arch. Geschwulstforsch.*, 1978, Vol. 48, pp. 1–8.
7. Anisimov V. N. Influence of Buformin and diphenin on life span, estrous function and frequency of spontaneous tumors in female rats, *Probl. in Onc.*, 1980, Vol. 26, No. 6.
8. Anisimov V. N., Alexandrov V. A., Belous N. M., Vasileva I. A. Buformin inhibit transplacental blastomogenic effect of nitrosomethylurea in rrats, *Bull. of Exp. Biol. and Med.*, 1980, Vol 89, No. 7, pp. 88–90.
9. Anisimov V. N., Belous N. M., Vasileva I. A., Dilman V. M. Phenformin inhibits of mammary tumor development induced by of N – nitrosomethylurea in rats, *Exp. Onc.*, 1980, Vol. 2, No. 3, pp. 40–43.
10. Alexandrov V., Anisimov V., Belous N. et al. The inhibition of the transplacental blastomogenic effect of nitrosomethylurea by postnatal administration of buformin to rats, *Carcinogenesis*, 1980, Vol. 1, pp. 975–978.
11. Anisimov V. N. Do metformin a real anticarcinogen? A critical reapraisal of experimental data, *Ann. Transl. Med.*, 2014, Vol. 2, No. 6, p. 60. doi: 10.3978/j. issn. 2305-5839.2014.06.02.
12. Anisimov V. N. Metfomin for cancer and aging prevention: is it a time to make the long story short? *Oncotarget*, 2015, Vol. 6, No. 37, pp. 39398–39407. doi: 10.18632/oncotarget. 6347.
13. Chan A. T. Metformin for cancer prevention: a reason for optimism, *Lancet Oncol.*, 2016, Vol. 17, No. 4., pp. 407–409. doi: 10.1016/S1470–2045 (16) 00006-1.
14. Bolin L., Zeying F., Susan M. et al. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells, *Cell Cycle*, 2009, Vol. 8, pp. 2031–2040.
15. Cheong J. Dual inhibition of tumor energy pathway by 2-deoxyglucose and metformin. Is effective against a broad spectrum of preclinical cancer models, *Mol. Cancer Therap.*, 2011, Vol. 10, No. 12, pp. 2350–2362.
16. Phoenix K., Vumbaca F., Claffey K. Therapeutic metformin/AMPK activation promotes the angiogenic phenotype in the ERalpha negative MDA-MB-435 breast cancer model, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2008, Vol. 113, pp. 101–111.
17. Iliopoulos D., Hirsch H. A., Struhl K. Metformin decreases the doses of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types, *Cancer Res.*, 2011, Vol. 71, pp. 3196–3201.
18. Hirsch H., Iliopoulos D., Struhl K. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2013, Vol. 110, pp. 972–977.
19. Osipov M. A., Semiglazova T. U., Popovich I. G. Efficacy of paclitaxel, metformin, melatonin and their combinations in on the growth of transplantable HER–2 positive breaat tumor in female FVB/N mice, *J. Malignant Tumors*, 2016, Vol. 4(s), p. 324.
20. Wang Y., Wei J., Li L. et al. Combined use of metformin and everolimus is synergistic in the treatment of breast cancer cells, *Oncol. Res.*, 2015, Vol. 22, No. 4, pp. 193–201.
21. Zhuang Y., Miskimins W. Cell cycle arrest in Metformin treated breast cancer cells involves activation of AMPK, downregulation of cyclin D1, and requires p27Kip1 or p21Cip1, *J. Mol. Signal*, 2008, Vol. 3, pp. 18.
22. Lau Y., Du X., Rayannavar V. Metformin and erlotinib synergize to inhibit basal breast cancer, *Oncotarget*, 2014, Vol. 5, No. 21, pp. 10503–17.
23. Berstein L., Yue W., Wang J., Santen R. Isolated and combined action of tamoxifen and metformin in wild-type, tamoxifen-resistant, and estrogen-deprived MCF-7 cells, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2011, Vol. 128, No. 1, pp. 109–17.
24. Ashour A., Sayed-Ahmed M., Abd-Allah A. et al. Metformin rescues the myocardium from doxorubicin-induced energy starvation and mitochondrial damage in rats, *Oxid. Med. Cel. Longev.*, 2012, Vol. 17:34195.

25. Soo J., Ng C., Tan S. et al. Metformin synergizes 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) combination therapy through impairing intracellular ATP production and DNA repair in breast cancer stem cells, *Apoptosis*, 2015, Vol. 20, No. 10, pp. 1373–87.
26. Zhou G., Myers R., Li Y. et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action, *J. Clin. Invest.*, 2001, Vol. 108, No 8, pp. 1167–1174.
27. Xianbin C., Xi H., Xiaojun T. et al. Metformin Induced AMPK Activation, G0/G1 Phase Cell Cycle Arrest and the Inhibition of Growth of Esophageal Squamous Cell Carcinomas In Vitro and In Vivo, *PLoS One*, 2015, Vol. 10, No. 7: e0133349.
28. Shackelford D., Shaw R. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression, *Nat. Rev. Cancer*, 2009, Vol. 9, No. 8, pp. 563–575.
29. Mei P., Kwame O., Darko T. et al. Combination of Metformin with Chemotherapeutic Drugs via Different Molecular Mechanisms, *Cancer Treatment Reviews*, 2017. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.01.005.
30. Jia Y., Ma Z., Liu X. et al. Metformin prevents DMH-induced colorectal cancer in diabetic rats by reversing the warburg effect of breast cancer cells, *Oncol. Res.*, 2015, Vol. 22, No. 4, pp. 193–201.
31. Pierotti M.A., Berrino F., Gariboldi M. et al. Targeting metabolism for cancer treatment and prevention: Metformin, an old drug with multi-faceted effects, *Oncogene*, 2013, Vol. 32, No. 12, pp. 1475–1487.
32. Pollak M. Metformin and other biguanides in oncology: advancing the research agenda, *Cancer Prev. Res. (Phila)*, 2010, Vol. 3, No. 9, pp. 1060–1065.
33. Brown K., Hunger N., Docanto M. Simpson E. Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2010, Vol. 123, pp. 591–596.
34. Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferraro C. Menendez J. A. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells, *Cell Cycle*, 2009, Vol. 8, pp. 88–96.
35. Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M. et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients, *BMJ*, 2005, Vol. 330, pp. 1304–5.
36. Landman G., Kleefstra N., van Hateren G. Metformin associated with lower cancer mortality in type-2 diabetes: ZODIAC – 16, *Diabetes care*, 2010, Vol. 33, No. 2, pp. 322–326.
37. Bosco J., Antonsen S., Sørensen H. Metformin and incident breast cancer among diabetic women: a population-based case-control study in Denmark, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2011, Vol. 20, No. 1, pp. 101–11.
38. Libby G., Donnelly L., Donnan P. et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 2009, Vol. 32, pp. 1620–1625.
39. Bodmer M., Meier C., Krahenbuhl S. et al. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer, *Diabetes Care*, 2010, Vol. 33, pp. 1304–8.
40. Lega I., Austin P., Gruneir A. et al. Association between metformin therapy and mortality after breast cancer: a population-based study, *Diabetes Care*, 2013, Vol. 36, pp. 3018–3026.
41. Oppong B., Pharmer L., Oskar S. et al. The effect of metformin on breast cancer outcomes in patients with type 2 diabetes, *Cancer Med.*, 2014, Vol. 3, pp. 1025–1034.
42. Bayraktar S., Hernandez-Aya L., Lei X. et al. Effect of metformin on survival outcomes in diabetic patients with triple receptor-negative breast cancer, *Cancer*, 2012, Vol. 118, pp. 1202–1211.
43. Peeters P., Bazelier M., Vestergaard P. et al. Use of metformin and survival of diabetic women with breast cancer, *Curr. Drug Saf.*, 2013, Vol. 8, pp. 357–63.
44. He X., Esteva F., Ensor J. et al. Metformin and thiazolidinediones are associated with improved breast cancer-specific survival of diabetic women with HER2+ breast cancer, *Ann. Oncol.*, 2012, Vol. 23, pp. 1771–80.
45. Kim H., Kwon H., Lee J. Metformin increases survival in hormone receptor-positive, HER2-positive breast cancer patients with diabetes, *Breast Cancer Res.*, 2015, Vol. 17, p. 64.
46. Семиглазова Т.Ю., Клименко В.В., Филатова Л.В. и др. Маркеры эффективности предоперационной таксансодержащей химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы // *Вопр. онкологии*. 2013. Т. 59. № 3. С. 363–368. [Semiglazova T.J., Klimenko V.V., Filatova L.V. i dr. Markery effektivnosti predoperatsionnoy taksansoderzhashchey khimioterapii mestnorasprostranennogo raka molochnoy zhelezy, *Vopr. onkologii*, 2013, Vol. 59, No. 3, pp. 363–368. (In Russ.)].
47. Sao J., Shana L., Sharon H. Metformin and Pathologic Complete Responses to Neoadjuvant Chemotherapy in Diabetic Patients With Breast Cancer, *J. Clin. Onc.*, 2009, Vol. 27, pp. 3297–3302.

48. Van Der Laat A. Neoadjuvant metformin along with systemic therapy increase pathological complete responses in breast cancer: Results of a cross-sectional study, Hospital Mexico, Costa Rica, *J. Clin. Oncol.*, 2016, Vol. 34, e12519.
49. Niraula S., Dowling R., Ennis M. et al. Metformin in early breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2012, Vol. 135, No. 3, pp. 821–30.
50. Bonanni B., Puntoni M., Cazzaniga M. et al. Dual Effect of Metformin on Breast Cancer Proliferation in a Randomized Presurgical Trial, *J. Clin. Oncol.*, 2012, Vol. 30, No. 21, pp. 2593–600.
51. Hadad S., Iwamoto T., Jordan L. et al. Evidence for biological effects of metformin in operable breast cancer: a pre-operative, window-of-opportunity, randomized trial, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2011, Vol. 128, No. 3, pp. 783–94.
52. Hadad S., Coates. P., Jordan L. et al. Evidence for biological effects of metformin in operable breast cancer: biomarker analysis in a pre-operative window of opportunity randomized trial, *Breast Cancer Res. Treat.*, 2015, Vol. 150, No. 1, pp. 149–55.
53. Neoadjuvant FDC With Melatonin or Metformin for Locally Advanced Breast Cancer, *ClinicalTrials.gov*, Identifier: NCT02506777.
54. Neoadjuvant Toremifene With Melatonin or Metformin in Locally Advanced Breast Cancer, *ClinicalTrials.gov*, Identifier: NCT02506790.