

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

²Київський міський клінічний онкологічний центр

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТФОРМІНУ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ



26

Р.В. Любота¹, В.Є. Чешук¹,
Р.І. Верещако¹, О.С. Зотов¹,
М.Ф. Анікусько², І.І. Любота²

Адреса:

Любота Роман Вікторович
01601, Київ, просп. Перемоги, 34
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця
Тел.: +38 (044) 450-82-32
E-mail: lyubota@ukr.net

Ключові слова: рак грудної залози, метаболічний синдром, метформін.

У 2005 р. Міжнародна федерація діабету (International Diabetes Federation — IDF) назвала метаболічний синдром однією з головних проблем сучасної медицини, оскільки він підвищує загальну смертність населення. Поширеність метаболічного синдрому досягла масштабів пандемії. В економічно розвинених країнах цей синдром виявляють у 25–35% населення всіх вікових груп, ця цифра збільшується з віком і становить 42–43,5% у популяції старше 60 років. У хворих на рак з метаболічним синдромом зареєстровано зниження чутливості пухлини до системної протипухлинної терапії, підвищення частоти післяопераційних ускладнень і зменшення показників загальної та безрецидивної виживаності порівняно з пацієнтами без метаболічного синдрому. Метою роботи є вивчення доцільності призначення метформіну під час проведення системної протипухлинної терапії хворих на рак грудної залози з метаболічним синдромом.

ВСТУП

Рак грудної залози (РГЗ) є одним із найпоширеніших онкологічних захворювань серед жінок у всьому світі. У 2012 р. захворюваність на РГЗ становила 43,3 на 100 тис. жіночого населення, зареєстровано 1 676 633 нові випадки хвороби і 521 907 смертей від цієї патології, що становить 25,2% захворюваності і 14,7% смертності у структурі злоякісних новоутворень у жінок у світі [1]. За даними Національного канцер-реєстру України, в 2012 р. зареєстровано 17 407 нових випадків захворювання і 7727 смертей від РГЗ, що становить 19,6% захворюваності і 20,2% смертності у структурі усіх злоякісних новоутворень у жінок в Україні. Щорічно захворюваність на РГЗ підвищується — з 38,6 випадку на 100 тис. жіночого населення в 2006 р. до 42,6 у 2012 р., однак смертність від РГЗ має тенденцію до зниження — з 17,3% у 2006 р. до 16,9% у 2012 р. у структурі смертності від усіх злоякісних новоутворень жіночої популяції України. Станом на 2012 р. в Україні на обліку в онколога з приводу РГЗ перебували 157 722 жінки [2, 3].

У 2005 р. Міжнародна федерація діабету (International Diabetes Federation — IDF) назвала метаболічний синдром (МС) однією з головних проблем сучасної медицини, оскільки він підвищує загальну смертність населення. Поширеність МС досягла масштабів пандемії. В економічно розвинених країнах

МС виявляють у 25–35% населення всіх вікових груп, ця цифра збільшується з віком і становить 42–43,5% у популяції старше 60 років [4]. У низці епідеміологічних, експериментальних і клінічних досліджень виявлено, що метаболічні порушення, асоційовані з МС, підвищують ризик виникнення і погіршують перебіг РГЗ. Так, у хворих із МС зареєстровано зниження чутливості пухлини до системної протипухлинної терапії, підвищення частоти післяопераційних ускладнень і зменшення показників загальної та безрецидивної виживаності порівняно з пацієнтами без МС [5–7]. Крім того, деякі лікарські засоби, які застосовують у системній протипухлинній терапії РГЗ, посилюють інсулінорезистентність — основну патогенетичну ланку МС. Зокрема дексаметазон, який зазвичай призначають при хіміотерапії РГЗ, викликає гіперглікемію. Прийом тамоксифену у пацієнток із надмірною масою тіла в менопаузі призводить до зниження чутливості до інсуліну майже в 7 разів і підвищення частоти виникнення цукрового діабету (ЦД) 2-го типу порівняно з жінками, які не приймають тамоксифен [8, 9].

Широке застосування метформіну як препарату першої лінії для лікування хворих на ЦД 2-го типу призвело до частого одночасного призначення препарату з протибластомними засобами у хворих зі злоякісними новоутвореннями різної локалізації та ЦД. Підвищення ефектив-

ності протипухлинної терапії у пацієнтів онкологічного профілю із ЦД 2-го типу, що приймають бігуаніди, порівняно з пацієнтами, які застосовують інші гіпоглікемічні засоби, стало передумовою для вивчення можливих протипухлинних механізмів дії метформіну. В експериментальних дослідженнях виявлено, що протипухлинний ефект метформіну зумовлений активацією аденозинмонофосфатзалежної протеїнкінази (adensine monophosphate-activated protein kinase — AMPK), яка відіграє ключову роль в енергетичному балансі клітини. Активация AMPK призводить до гальмування анаболічних процесів (пригнічення неоглюкогенезу в гепатоцитах і ліполізу в адипоцитах, зниження синтезу білка шляхом пригнічення mTOR (mammalian target of rapamycin)) і запуску процесів катаболізму в клітині (підвищення гліколізу, окислення жирних кислот), зупинки клітинного циклу в G0-/G1-фазі та стимуляції p53-залежної аутофагії клітини [10, 11]. Крім того, метформін здатний безпосередньо (без участі AMPK) блокувати білок mTOR, який стимулює біосинтез білків і сприяє росту та проліферації клітин, проявляючи тим самим антипроліферативну активність [10].

Метою рандомізованого дослідження є вивчення впливу метформіну на ефективність неoad'ювантної системної терапії хворих на РГЗ із МС.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 72 пацієнтки віком від 31 до 77 років (середній вік 58±1 рік) із РГЗ у II–III стадії, які проходили лікування у клініці кафедри онкології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця на базі Київського міського клінічного онкологічного центру з 2010 по 2014 р. Усім хворим поряд із дослідженнями, регламентованими стандартами діагностики та лікування РГЗ, проводили обстеження, спрямовані на виявлення МС згідно з критеріями IDF 2005 р., які наведено в табл. 1 [4].

Розподіл пацієнтів за групами відбувався з використанням методу простої рандомізації на основі таблиці випадкових чисел, отриманих за допомогою програми генерації випадкових чисел, яка вбудована в пакет аналізу програми MS Excel. Після рандомізації хворим проводили неoad'ювантну системну протипухлинну терапію (НСПТ) з призначенням 4 циклів антраціклінвмісних програм поліхіміотерапії. Частина пацієнток у менопаузі з люмінальним А та люмінальним В молекулярними підтипами РГЗ замість поліхіміотерапії призначали гормонотерапію інгібіторами ароматази третьої генерації (летрозол по 2,5 мг/добу) протягом

16 тиж. 3 метою корекції метаболічних порушень, викликаних МС, хворим дослідної групи призначали метформін по 500 мг за 30 хв до їди 3 рази на добу. Виняток становили хворі, які на момент встановлення діагнозу РГЗ отримували метформін з приводу ЦД 2-го типу. Ефективність передопераційної системної терапії оцінювали згідно з критеріями RECIST.

Молекулярні підтипи РГЗ встановлювали за результатами імуногістохімічного дослідження пухлини відповідно до рекомендацій European Society of Medical Oncology (ESMO) (табл. 2) [12].

Статистичну достовірність відмінностей між молекулярними підтипами РГЗ оцінювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) та аналізу таблиць спряженості типу 2xK. Відмінності вважали статистично достовірними при рівні значущості (p) менше 0,05. Усі статистичні розрахунки виконували за допомогою програми MS Excel [13].

РЕЗУЛЬТАТИ

У результаті рандомізації всіх (n=72) хворих на РГЗ із МС залежно від призначення метформіну під час проведення

НСПТ розподілили на 2 групи: контрольну та дослідну. У контрольну групу включили пацієнток із РГЗ (n=36) із МС, які не приймали метформін під час НСПТ, а в дослідну — хворих на РГЗ (n=36) із МС, які приймали метформін одночасно з НСПТ. Розподіл хворих досліджуваних груп залежно від стадії РГЗ і наявності супутньої патології наведено в табл. 3 та 4 відповідно.

Відмінності за стадією РГЗ і супутніми захворюваннями між досліджуваними групами статистично не достовірні, що свідчить про рівномірний розподіл хворих на групи за вищевказаними критеріями. У табл. 5 та 6 наведено результати клініко-лабораторного обстеження пацієнтів до та після НСПТ.

Після проведення НСПТ у комбінації з метформіном у хворих відзначали зниження глікемії натще (5,6±0,3 ммоль/л) в середньому на 14% від вихідного рівня (6,5±0,5 ммоль/л), тоді як у пацієнтів контрольної групи цей показник становив лише 6% (з 6,3±0,3 до 5,9±0,4 ммоль/л). Також у хворих дослідної групи після лікування зафіксовано зниження концентрації тригліцеридів у сироватці крові на 18% —

Таблиця 1. Критерії МС IDF* (2005 р.)

Абдоминальне ожиріння	Окружність талії: чоловіки >94 см жінки >80 см; або індекс маси тіла (ІМТ) >30 кг/м ²
Тригліцериди	≥150 мг/дл (1,7 ммоль/л); або специфічна терапія дисліпідемії
Холестерин ЛПВЩ	Чоловіки <40 мг/дл (1,03 ммоль/л) Жінки <50 мг/дл (1,29 ммоль/л); або специфічна терапія дисліпідемії
Артеріальний тиск	≥130/≥85 мм рт. ст.; або специфічна терапія раніше діагностованої артеріальної гіпертензії
Глюкоза в крові натще	≥100 мг/дл (5,6 ммоль/л); або специфічна терапія раніше діагностованого ЦД 2-го типу

*Діагноз МС встановлюють за наявності абдоминального ожиріння і мінімум двох вказаних ознак. Тут і далі: ЛПВЩ — ліпопротеїди високої щільності.

Таблиця 2. Сурогатні критерії визначення молекулярних підтипів РГЗ

Молекулярний підтип	Імуногістохімічні показники			
	ER	PR	HER2/neu	Ki-67
Люмінальний А	+	≥20%	–	≤20%
Люмінальний В	+	<20%*	–	>20%*
HER2-негативний Люмінальний В	+	Будь-яка	Гперекспресія	Будь-який
HER2-позитивний	–	–	Гперекспресія	Будь-який
Basal-like (Triple negative)	–	–	–	Будь-який

*Наявність хоча б одного з показників. Тут і далі: ER — рецептори до естрогенів; PR — рецептори до прогестерону; HER2/neu — c-erbB-2 рецептори.

Таблиця 3. Розподіл хворих залежно від стадії РГЗ*

Групи обстежених	Стадія захворювання	
	II стадія (TisN1M0, T1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0)	III стадія (TisN2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0, T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0)
Контрольна	19 (53%)	17 (47%)
Дослідна	16 (44%)	20 (56%)

*Відмінності між групами статистично не достовірні при рівні значущості p>0,05.

Таблиця 4. Наявність окремих компонентів МС у хворих на РГЗ*

Групи обстежених	Супутні захворювання					
	Артеріальна гіпертензія	Ожиріння			Дисліпідемія	ЦД 2-го типу
		I ступеня	II ступеня	III ступеня		
Контрольна	19 (52,7%)	25 (69,5%)	8 (22,0%)	3 (8,5%)	31 (86,0%)	9 (25,0%)
Дослідна	20 (55,6%)	25 (69,5%)	7 (19,5%)	4 (11,0%)	30 (83,0%)	8 (22,0%)

*Відмінності між групами статистично не достовірні при рівні значущості p>0,05.

Таблиця 5. Результати клініко-лабораторного обстеження хворих до початку системної протипухлинної терапії РГЗ

Групи обстежених	Клінічні показники								
	Глікемія натще, ммоль/л	Рівень САТ/ДАТ, мм рт. ст.	Зріст, см	Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	Тригліцериди, ммоль/л	Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	ФСГ, Од/л	ЛГ, Од/л
Контрольна	6,3±0,3	145±3/89±2	158,4±1,2	81,4±2,0	31,9±0,8	1,89±0,21	1,53±0,1	41±5,3	26,9±3,4
Дослідна	6,5±0,4	148±3/92±1	163,1±1,0	86,9±2,0	32,8±0,8	1,78±0,14	1,42±0,1	45,5±5,8	26,6±3,1

САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ФСГ – фолікулостимулювальний гормон; ЛГ – лютеїнізуючий гормон.

Таблиця 6. Результати клініко-лабораторного обстеження хворих після проведення системної протипухлинної терапії РГЗ

Групи обстежених	Клінічні показники								
	Глікемія натще, ммоль/л	Рівень САТ/ДАТ, мм рт. ст.	Зріст, см	Маса тіла, кг	ІМТ, кг/м ²	Тригліцериди, ммоль/л	Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	ФСГ, Од/л	ЛГ, Од/л
Контрольна	5,9±0,4	141±2/88±3	158,4±1,2	80,6±2,2	31,9±0,7	1,87±0,36	1,53±0,28	45±3,4	28,7±3,5
Дослідна	5,6±0,3	145±4/90±2	163,1±1,0	85,6±2,7	32,2±1,5	1,46±0,18	1,48±0,08	47,5±8,0	24±4,1

САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ФСГ – фолікулостимулювальний гормон; ЛГ – лютеїнізуючий гормон.

з 1,78±0,14 до 1,46±0,18 ммоль/л, а у хворих, які не отримували метформін, рівень тригліцеридів у крові майже не змінився (знизився на 1%). Рівень артеріального тиску, зріст, маса тіла, ІМТ та концентрація холестерину ЛПВЩ і лютеїнізуючого гормону в сироватці крові в обох групах до та після лікування не змінилися. Вміст фолікулостимулювального гормону в сироватці крові під впливом НСПТ збільшився на 27% у контрольній та на 26% у дослідній групі, що може свідчити про пригнічення цитостатиками фолікулярного апарату яєчників.

У табл. 7 наведено розподіл хворих залежно від віку, статусу менструальної функції, розміру пухлини та наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, а також результати однофакторного аналізу статистичної достовірності відмінностей між групами пацієнтів.

У дослідній групі достовірно більше (на 20%) хворих віком від 51 до 60 років порівняно з контрольною групою. За розміром пухлини, статусом менструальної функції та наявністю регіонарних лімфовузлів при проведенні однофакторного аналізу статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами не виявлено ($p>0,05$).

Розподіл пацієнтів залежно від ступеня диференціювання, гістологічного типу, індексу проліферації клітин пухлини та експресії ER, PR і HER2/neu до та після НСПТ наведено в табл. 8. Після хірургічного втручання, у зв'язку з відсутністю життєздатних клітин резидуальної пухлини, вищепераховані характеристики пухлини не вдалося визначити у 2 (6%) пацієнок контрольної та у 9 (25%) хворих дослідної групи. Також вищенаведені показники не оцінювали у 3 (8%) хворих контрольної та у 2 (6%) пацієнок дослідної групи, які внаслідок прогресування захворювання отримували паліативну та симптоматичну терапію.

Статистично значущих відмінностей між ступенем диференціювання, гістологічним типом пухлини та експресією HER2/neu між досліджуваними групами, а також всередині груп до та після системної передопераційної терапії

не виявлено. Відмінності в рівні експресії ER у пацієнок досліджуваних груп статистично не достовірні, що свідчить про рівнозначний розподіл хворих на групи за цією ознакою. Після проведення НСПТ у контрольній групі зменшилася кількість хворих із негативною або низькою (0–10%) експресією ER — з 31 до 13%

та в обох групах збільшилася когорта пацієнок із вираженою експресією ER (67–100%) — з 53 до 68% у контрольній групі та з 50 до 64% у дослідній.

У дослідній групі до початку лікування кількість хворих, у пухлинах яких експресія PR становила 67–100%, достовірно менша порівняно з конт-

Таблиця 7. Розподіл хворих за клініко-біологічними характеристиками

Клініко-біологічні фактори	Контрольна група		Дослідна група	
	п	%	п	%
Вік на момент встановлення діагнозу				
<50 років	7	19	3	8
51–69 років	23*	64	30*	84
≥70 років	6	17	3	8
Статус менструальної функції				
Збережена	7	19	5	14
Менопауза	29*	81	31	86
Розмір пухлини				
<2 см	2	5,5	3	8
2–5 см	24	67	20	56
>5 см	10	27,5	13	36
Статус регіонарних лімфовузлів				
Метастазів у лімфовузлах немає	4	11	5	14
Метастази у лімфовузлах	32	89	31	86

*Відмінності між групами статистично достовірні при рівні значущості $p<0,05$.

Таблиця 8. Розподіл хворих залежно від морфологічних і молекулярних характеристик пухлини

Морфологічні та молекулярні фактори	Контрольна група		Дослідна група	
	До лікування	Після НСПТ	До лікування	Після НСПТ
Ступінь диференціювання пухлини				
G1	1 (3%)	1 (3%)	1 (3%)	1 (4%)
G2	32 (89%)	27 (87%)	29 (80%)	21 (84%)
G3, G4	3 (8%)	3 (10%)	6 (17%)	3 (12%)
Гістологічний тип пухлини				
Протоковий	34 (94%)	29 (94%)	31 (86%)	24 (96%)
Часточковий	1 (3%)	1 (3%)	5 (14%)	1 (4%)
Змішаний (часточково-протоковий)	1 (3%)	1 (3%)	0	0
Експресія ER				
0–10%	11 (31%)*	4 (13%)*	13 (36%)	6 (24%)
11–33%	3 (8%)	4 (13%)	3 (8%)	1 (4%)
34–66%	3 (8%)	2 (6%)	2 (6%)	2 (8%)
67–100%	19 (53%)*	21 (68%)*	18 (50%)*	16 (64%)*
Експресія PR				
0–10%	20 (56%)*	10 (32%)*	21 (58%)	14 (56%)*
11–33%	2 (5,5%)*	12 (39%)*	3 (8,5%)	3 (12%)*
34–66%	2 (5,5%)	2 (6%)	5 (15%)	5 (20%)
67–100%	12 (33%)*	7 (23%)	7 (19,5%)*	3 (12%)
Експресія HER2/neu				
Гіперекспресія	6 (17%)	5 (16%)	5 (14%)	2 (8%)
Відсутність гіперекспресії	30 (83%)	26 (84%)	31 (86%)	23 (92%)
Індекс проліферації клітин пухлини (Ki-67)				
≤20%	10 (28%)*	14 (45%)*	12 (33,5%)*	15 (60%)*
21–39%	18 (50%)*	14 (45%)*	13 (36%)*	6 (24%)*
≥40%	8 (22%)	3 (10%)	11 (30,5%)*	4 (16%)*

*Відмінності усередині групи статистично достовірні при рівні значущості $p<0,05$.

*Відмінності між групами статистично достовірні при рівні значущості $p<0,05$.

рольною (19,5 проти 33% відповідно). Після передопераційного лікування виявлено статистично значущі відмінності у пацієнок досліджуваних груп в експресії PR клітинами пухлини на рівні 0–10 та 11–33%. Експресія PR 0–10% у контрольній групі становила 32% порівняно з 6% у дослідній та при рівні 11–33% досягала 39 і 12% у контрольній і дослідній групах відповідно. У контрольній групі після НСПТ зафіксовано збільшення кількості хворих з експресією PR клітинами пухлини на рівні 11–33% (з 5,5 до 39%) та зменшення кількості пацієнок з пухлинами, клітини яких мали 0–10% PR (з 56 до 32% випадків).

До початку лікування у 50% хворих контрольної групи індекс проліферації клітин пухлини (Ki-67) становив 21–39% проти 36% у пацієнок дослідної групи. Цю закономірність рівня Ki-67 відзначено і після передопераційної системної терапії, показник становив 45% у контрольній та 24% — у дослідній групі. Після проведення статистичного аналізу виявлено, що описані вище відмінності між досліджуваними групами статистично достовірні. Після лікування збільшилася кількість хворих, пухлини яких мали Ki-67 $\leq 20\%$, — з 28 до 45% у контрольній та з 33,5 до 60% у дослідній групі. Внаслідок проведеної НСПТ зафіксовано такі статистично достовірні зміни мітотичної активності клітин пухлини: збільшилася кількість хворих із низьким індексом проліферації (Ki-67 $\leq 20\%$) на 17% у контрольній (з 28 до 45%) та на 26,5% у дослідній групі (з 33,5 до 60%), а також зменшилася на 14,5% (з 30,5 до 16%) кількість хворих на РГЗ із МС, які отримували метформін, у пухлинах яких виявлено Ki-67 на рівні 40% і більше.

Розподіл хворих досліджуваних груп відповідно до молекулярного типу пухлини наведено в табл. 9.

Статистично значущих відмінностей залежно від молекулярного типу РГЗ між досліджуваними групами хворих не виявлено, що свідчить про рівномірний розподіл пацієнок на групи за цим критерієм. У контрольній групі після НСПТ збільшилася кількість хворих із прогностично найбільш сприятливим люмінальним А молекулярним типом РГЗ на 18% (з 8 до 26%), а в дослідній — на 21% (з 11 до 32%). В обох групах зменшилася кількість хворих із люмінальним В HER2-негативним РГЗ — на 13% у контрольній (з 61 до 48%) та на 14% у дослідній (з 50 до 36%) групі порівняно з показниками до початку лікування.

Ефективність проведеної передопераційної системної терапії оцінювали за клініко-інструментальними (RECIST), морфологічними (I.D. Miller та S. Payne) та молекулярними змінами пухлини. Розподіл хворих залежно від ефективності НСПТ РГЗ наведено в табл. 10.

У хворих дослідної групи достовірно частіше відзначали повну регресію

пухлини порівняно з пацієнтами контрольної групи (27,5 проти 6% відповідно), а клінічно значущий ефект терапії (повна регресія + часткова регресія) досягнутий у 77,5% пацієнок, які приймали метформін, проти 25% у контрольній групі. У більшості (53%) хворих, які не застосовували метформін, констатовано стабілізацію пухлинного процесу, а також у 22% пацієнок контрольної та у 5,5% хворих дослідної групи на фоні індуктивної цитостатичної терапії. Статистично значущі відмінності у вираженості лікувального патоморфозу відзначено лише у пацієнтів, в яких виявлено II та V ступінь патоморфозу. У контрольній групі морфологічний патоморфоз II ступеня виявлено в 55% хворих проти 29% у дослідній, тоді як повну морфологічну регресію пухлини достовірно частіше фіксували у пацієнок, які приймали метформін (26,5 проти 6%). Відмінності у динаміці Ki-67 внаслідок проведеного неoad'ювантного лікування хворих на РГЗ між досліджуваними групами статистично не достовірні. Морфологічну ефективність НСПТ не вдалося визначити у 3 (8%) хворих контрольної та у 2 (11%) пацієнок дослідної групи, оскільки у зв'язку з прогресуванням РГЗ хірургічне лікування у них не проводили. Динаміку молекулярних характеристик клітин пухлини не оцінювали

у 5 (14%) пацієнок контрольної групи, тому що у 3 (8%) із них не застосовували хірургічне втручання через прогресування РГЗ та у 2 (6%) хворих визначити молекулярні характеристики було неможливо через відсутність резидуальних пухлин (лікувальний патоморфоз V ступеня). Серед пацієнок дослідної групи молекулярні показники РГЗ після індуктивної системної терапії не визначали в 11 (30,5%) хворих, оскільки у 2 (5,5%) із них у зв'язку з прогресуванням захворювання хірургічне втручання не проводили, а в 9 (25%) досягнуто лікувального патоморфозу V ступеня.

У табл. 11 наведено розподіл хворих досліджуваних груп залежно від обсягу хірургічного втручання.

ОЗО виконано у 12% пацієнок контрольної групи, тоді як у дослідній цей показник становив 26,5%. Мастектомію проведено у 82 та 59% хворих на РГЗ у контрольній і дослідній групах відповідно. Відмінності між групами при виконанні підшкірної мастектомії з одномоментною реконструкцією статистично не достовірні.

Враховуючи той факт, що кількість виконаних ОЗО слугує сурогатним показником оцінки ефективності передопераційного лікування, з метою підвищення об'єктивності цього показника

Таблиця 9. Розподіл хворих залежно від молекулярного типу пухлини

Молекулярний тип пухлини	Контрольна група		Дослідна група	
	До лікування	Після НСПТ	До лікування	Після НСПТ
Люмінальний А	3 (8%)*	8 (26%)*	4 (11%)*	8 (32%)*
Люмінальний В	22 (61%)	15 (48%)	18 (50%)*	9 (36%)*
HER2-негативний Люмінальний В	2 (6%)	3 (10%)	3 (8%)	1 (4%)
HER2-позитивний	4 (11%)	2 (6%)	2 (6%)	1 (4%)
Basal-like (Triple negative)	5 (14%)	3 (10%)	9 (25%)	5 (20%)

*Відмінності усередині групи статистично достовірні при рівні значущості $p < 0,05$.

Таблиця 10. Розподіл хворих залежно від ефективності проведеної НСПТ РГЗ

Ефект проведеного лікування	Контрольна група		Дослідна група	
	п	%	п	%
Клінічна ефективність (за критеріями RECIST)				
Повна регресія	2*	6	10*	27,5
Часткова регресія	7*	19	18*	50
Стабілізація процесу	19*	53	6*	17
Прогресування захворювання	8*	22	2*	5,5
Лікувальний патоморфоз (за I.D. Miller та S. Payne, 2003)				
I ступінь	5	15	4	12
II ступінь	18*	55	10*	29
III ступінь	6	18	8	23,5
IV ступінь	2	6	3	9
V ступінь	2*	6	9*	26,5
Зміна індексу проліферації клітин резидуальної пухлини (Ki-67)				
Зменшення більше ніж на 50%	10	33	8	32
Зменшення менше ніж на 50%	12	38	8	32
Без змін або збільшення	9	29	9	36

*Відмінності між групами статистично достовірні при рівні значущості $p < 0,05$.

Таблиця 11. Розподіл хворих залежно від обсягу хірургічного втручання

Об'єм оперативного втручання	Групи обстежених	
	Контрольна	Дослідна
Органозберігаюча операція (ОЗО) (лампа- або квадрантектomia)	4 (12%)*	9 (26,5%)*
Мастектомія	27 (82%)*	20 (59%)*
Підшкірна мастектомія з одномоментною реконструкцією	2 (6%)	5 (14,5%)
Усього	33 (100%)	34 (100%)

*Відмінності між групами статистично достовірні при рівні значущості $p < 0,05$.

проведено аналіз обсягу хірургічного втручання з виключенням тих хворих, яким незалежно від ефекту НСПТ була протипоказана ламп- або квадрантectoмія. У контрольній групі 19 (52,5%) хворих мали протипоказання до ОЗО, з них 17 (47%) — у зв'язку з розповсюдженням пухлини на шкіру грудної залози (критерій T4 за класифікацією TNM), а в 2 (5,5%) пацієнток діагностовано мультицентричний характер росту пухлини. У дослідній групі 18 (50%) хворим була протипоказана ламп- або квадрантectoмія: 15 (42%) — через розповсюдження пухлини на шкіру грудної залози та 3 (8%) — у зв'язку з мультицентричним характером росту РГЗ. Розподіл хворих на РГЗ залежно від обсягу хірургічного втручання, виключаючи пацієнтів, які не були кандидатами на ОЗО незалежно від ефективності передопераційної системної терапії, наведено в табл. 12.

У контрольній групі кількість виконаних ОЗО більш ніж у 2 рази менша порівняно з дослідною (23,5 проти 50% відповідно), а мастектомії достовірно частіше виконували хворим, які не приймали метформін (76,5%) у порівнянні з пацієнтками дослідної групи (39%).

ВИСНОВКИ

У дослідженні вивчено вплив метформіну на ефективність НСПТ як один зі шляхів оптимізації лікування хворих на РГЗ із МС. За отриманими даними, призначення метформіну пацієнтам з РГЗ із МС під час проведення НСПТ призводить до зниження глікемії на теще в середньому на 14% та зменшення концентрації тригліцеридів у сироватці крові в середньому на 18% порівняно з вихідним рівнем.

Эффективность применения метформина у больных раком грудной железы с метаболическим синдромом

Р.В. Любота¹, В.Е. Чешук¹, Р.И. Верещако¹, А.С. Зотов¹, М.Ф. Аникуско², И.И. Любота²

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

²Киевский городской клинический онкологический центр

Резюме. В 2005 г. Международная федерация диабета (International Diabetes Federation — IDF) назвала метаболический синдром одной из главных проблем современной медицины, поскольку он повышает общую смертность населения. Распространенность метаболического синдрома достигла масштабов пандемии. В экономически развитых странах этот синдром проявляется у 25–35% населения всех возрастных групп, эта цифра увеличивается с возрастом и составляет 42–43,5% в популяции старше 60 лет. У больных раком с метаболическим синдромом зарегистрировано снижение чувствительности опухоли к системной противоопухолевой терапии, повышение частоты послеоперационных осложнений и уменьшение показателей общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентками без метаболического синдрома. Целью работы является изучение целесообразности назначения метформина при проведении системной противоопухолевой терапии больных раком грудной железы с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: рак грудной железы, метаболический синдром, метформин.

Таблиця 12. Розподіл хворих залежно від обсягу хірургічного втручання, виключаючи тих, які мали протипоказання до ОЗО незалежно від ефекту неoad'ювантної терапії

Об'єм оперативного втручання	Групи обстежених	
	Контрольна	Дослідна
ОЗО (ламп- або квадрантectoмія)	4 (23,5%)*	9 (50%)*
Мастектомія	13 (76,5%)*	7 (39%)*
Підшкірна мастектомія з одномоментною реконструкцією	0	2 (11%)
Усього	17 (100%)	18 (100%)

*Відмінності між групами статистично достовірні при рівні значущості $p < 0,05$.

НСПТ у хворих на РГЗ із МС не впливає на ступінь диференціювання, гістологічний тип пухлини та експресію HER2/neu. Після НСПТ РГЗ, незалежно від призначення метформіну, виявлено, що у резидуальних пухлинах знижується індекс проліферації клітин (Ki-67) і підвищується частота виявлення люмінального А молекулярного типу РГЗ. Усе це може свідчити про те, що НСПТ призводить до загибелі найбільш агресивних клонів пухлини.

Призначення метформіну хворим на РГЗ із МС одночасно з проведенням НСПТ порівняно з пацієнтами з МС, які отримували стандартне неoad'ювантне медикаментозне лікування, сприяє:

1) збільшенню кількості випадків клінічно повної регресії пухлини на 21,5% та часткової регресії на 31%;

2) зниженню частоти прогресування РГЗ на фоні цитостатичного лікування на 15,5%;

3) зростанню кількості клінічно значущих відповідей (повна регресія + часткова регресія) на проведене лікування на 52,5%;

4) підвищенню частоти виконання функціонально виправданих органозберігаючих операцій на 26,5%;

5) збільшенню кількості пацієнток з повною морфологічною регресією (вступінь лікувального патоморфозу) на 20,5%.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. (2013) GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase, 11 [Internet].
2. Федоренко З.П., Михайлович Ю.Й., Гулак Л.О. та ін. (2008) Рак в Україні, 2006–2007. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, 9: 100.
3. Федоренко З.П., Михайлович Ю.Й., Гулак Л.О. та ін. (2014) Рак в Україні, 2012–2013. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, 15: 124.
4. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (2006) International Diabetes Federation. www.idf.org/metabolic_syndrome.
5. Esposito K., Chiodini P., Colao A. et al. (2012) Metabolic syndrome and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 35(11): 2402–2411.
6. Esposito K., Chiodini P., Capuano A. et al. (2013) Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause*, 20(12): 1301–1309.
7. Stebbing J., Sharma A., North B. et al. (2012) A metabolic phenotyping approach to understanding relationships between metabolic syndrome and breast tumour responses to chemotherapy. *Ann. Oncol.*, 23(4): 860–866.
8. Johansson H., Gandini S., Guerrieri-Gonzaga A. et al. (2008) Effect of fenretinide and low-dose tamoxifen on insulin sensitivity in premenopausal women at high risk for breast cancer. *Cancer Res.*, 68(22): 9512–9518.
9. Lipscombe L.L., Fischer H.D., Yun L. et al. (2012) Association between tamoxifen treatment and diabetes: a population-based study. *Cancer*, 118(10): 2615–2622.
10. Ben Sahra I., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J.F. (2010) Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol. Cancer Ther.*, 9: 1092–1099.
11. Kahn B.B., Alquier T., Carling D., Hardie D.G. (2005) AMP-activated protein kinase: Ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *CELL METABOLISM*, 1(1): 15–25.
12. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F. et al. (2013) Cardoso on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 24(6): vi7–vi23.
13. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабиш П.Н. (2002) Статистика в науке и бизнесе. МОРИОН, Киев: 195–207.

The effectiveness of the use of metformin in breast cancer patients with metabolic syndrome

R.V. Liubota¹, V.E. Cheshuk¹, R.I. Vereshchako¹, O.S. Zotov¹, M.F. Anikusko², I.I. Liubota²

¹National Medical University named after O.O. Bogomolets

²Kyiv Municipal City Clinical Cancer Center

Summary. In 2005, the International Diabetes Federation (IDF) called metabolic syndrome is one of the main problems of modern medicine because it increases overall mortality. The prevalence of the metabolic syndrome has reached pandemic levels. In economically developed countries, this syndrome is manifested in 25–35% of the population of all ages, this figure increases with age and is 42–43.5% of the population older than 60 years. Cancer patients with the metabolic syndrome reported decreased sensitivity of a tumor to anti-neoplastic therapy system, increased incidence of postoperative complications, and decrease in overall and disease-free survival compared with patients without the metabolic syndrome. The aim of this work is to study the advisability of metformin during systemic anticancer therapy of breast cancer patients with the metabolic syndrome.

Key words: breast cancer, metabolic syndrome, metformin.