

Метформин улучшает выживаемость пациентов при раке эндометрия Швангирадзе Т.А.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Metformin is associated with improved survival in endometrial cancer

Shvangiradze T.A.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

DOI: 10.14341/OMET2014153-54

Рак эндометрия является наиболее распространенной формой опухолей женских половых органов. Известно, что рак эндометрия тесно связан с ожирением и сахарным диабетом. Недавно проведенный метаанализ показал, что сахарный диабет 2 типа (СД2) связан с увеличением риска развития рака эндометрия более чем в 2 раза (отношение риска заболеваемости (ОРЗ): 2,10, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,75–2,53). Различные авторы также показывают, что ожирение и СД2 могут ухудшить прогноз рака эндометрия, хотя взаимосвязь между этими заболеваниями сложна и зачастую трудно объяснима. К сожалению, в то время как многие женщины с раком эндометрия будут излечены, у значительной части этих пациенток, несмотря на достижения медицины, по-прежнему будут выявляться рецидивы болезни. Четверть пациентов с локализованной формой и половина с поздними стадиями заболевания умрут от рака эндометрия. В связи с чем исследователи продолжают поиск новых способов уменьшения заболеваемости и смертности от рака эндометрия.

Метформин, классически используемый как антидиабетический препарат, может служить в качестве нового терапевтического средства для лечения рака эндометрия. Метформин — препарат из группы бигуанидов, в настоящее время используется в качестве первой линии терапии СД2. Популяционные исследования указывают на защитную роль метформина в развитии солидных злокачественных новообразований у больных с СД2, а также в снижении смертности после диагностики рака. Лабораторные исследования также показали противоопухолевые эффекты в нескольких видах раковых клеток: в том числе молочной железы, толстой кишки и рака эндометрия. Метформин проявляет свои антионкогенные эффекты за счет сочетания косвенных механизмов: повышение чувствительности к инсулину, ингибирование глюконеогенеза в печени, снижение глюкозы и инсулина в крови, а также прямых механизмов: активация АМФ-активированной протеинкиназы (АМФПК), что приводит к модуляции нескольких путей, участвующих в контроле клеточной пролиферации и метаболизма.

На сегодняшний день существует очень мало клинических доказательств о влиянии метформина

на рак эндометрия. В ходе ряда исследований было отмечено положительное влияние метформина на течение онкологических заболеваний женских половых органов, улучшение выживаемости у больных СД2, получавших метформин в сравнении с пациентками, получавшими иную сахароснижающую терапию, и пациентками без сахарного диабета.

Однако эти результаты не учитывали характеристики онкопатологии: стадию и/или лечение, которые являются важными факторами, не говоря о биологической неоднородности подтипов рака эндометрия.

В исследовании Emily M. K. и соавт. предпринята попытка изучения связи использования метформина с развитием раком эндометрия. Был проведен ретроспективный анализ когорты больных раком эндометрия и СД2. Часть пациенток получала метформин на момент постановки диагноза рака.

363 женщины с диагностированным раком эндометрия и СД2 составили 24% от всех зафиксированных случаев рака эндометрия (n=1495). 55% пациентов использовали метформин, 34% также использовали препараты сульфонилмочевины, 18% — тиазолидиндионы, 15% — инсулин и 7% — другие антидиабетические препараты. Почти треть пациенток, не получавших метформин (29%), использовали различные схемы инсулинотерапии.

Пациентки, получавшие метформин, были статистически моложе (средний возраст 62,2 против 64,8 лет, p=0,01) и имели более высокий ИМТ (средний ИМТ=38 кг/м², против 36 кг/м², p=0,004). Почти все были в постменопаузе и страдали от ожирения. Группы были в среднем сопоставимы по стадии заболевания, а также по проведенному виду лечения.

В этом ретроспективном исследовании было показано, что использование метформина связано со значительным улучшением общей и безрецидивной выживаемости у женщин с СД2. У больных СД2 и раком эндометрия, которые не использовали метформин, в 1,8 раза чаще констатировались прогрессирование заболевания или смерть (95% ДИ: 1,1–2,9; p=0,02), и в 2,3 раза больше случаев смерти от всех причин (95% ДИ: 1,3–4,2; p=0,005). Тем не менее, время возникновения рецидива не отличалось в изучаемых группах. Таким образом, использование метформина снижало показатели общей смертно-

сти, но его влияние на исходы онкологических заболеваний, такие как рецидив, остаются неясными.

Как известно, применение метформина приводит к снижению риска развития осложнений, ассоциированных с сахарным диабетом, что значительно затрудняет определение прямого влияния метформина на исходы, связанные с раком эндометрия. Несмотря на то, что результаты данного исследования не показали защитную функцию метформина против рецидива рака, потенциальная роль метформина у больных раком эндометрия с учетом большого багажа доклинических доказательств его противоопухолевого действия заслуживает дальнейшего изучения.

Согласно результатам исследования Emily M. Ko и соавт., применение метформина у пациентов с СД2 приводило к повышению выживаемости,

как общей, так и при рецидивах рака эндометрия. Нельзя исключить, что метформин повышает выживаемость за счет сокращения всех причин смертности, ведь у 25% больных к моменту верификации рака эндометрия был диагностирован СД2, 84% имели избыточный вес или страдали от ожирения. Таким образом, метформин может быть использован в качестве адъювантной терапии рака эндометрия. Все же, несомненно, необходимо дальнейшее исследование применения метформина при раке эндометрия, чтобы определить, действительно ли метформин в качестве дополнительной терапии может улучшить общее состояние здоровья женщин с раком эндометрия, в том числе тех, у кого диагноз СД2 не установлен, и выявить, может ли он уменьшить прогрессирование и смертность от данного вида рака.

Реферат по материалам статьи

Ko EM, Walter P, Jackson A, Clark L, Franasiak J, Bolac C, Havrilesky LJ, Secord AA, Moore DT, Gehrig PA, Bae-Jump V. Metformin is associated with improved survival in endometrial cancer. *GynecolOncol.* 2013 Nov 22. pii: S0090-8258(13)01348-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.11.021.