

Anna Markowska<sup>1</sup>, Anna Leracz-Jacczak<sup>2</sup>

## Metformina w leczeniu onkologicznym

### Metformin in cancer treatment

<sup>1</sup> Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Drews

<sup>2</sup> Oddział Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Poznań, Polska. Kierownik: lek. med. Patrycja Butrymowicz

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Anna Markowska, Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

<sup>1</sup> Department of Perinatology and Women's Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland. Head: Professor Krzysztof Drews, MD, PhD

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine and Diabetes, Heliodor Święcicki Teaching Hospital of Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland. Head: Patrycja Butrymowicz, MD

Correspondence: Professor Anna Markowska, MD, PhD, Department of Perinatology and Women's Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Polna 33, 60-535 Poznań, Poland

#### Streszczenie

Cukrzyca i otyłość są związane ze zwiększonym występowaniem nowotworów złośliwych w różnych lokalizacjach. Metformina jest powszechnie stosowana u chorych z cukrzycą typu 2, zwłaszcza u osób otyłych. Wykazano, że obniża ona zarówno zachorowalność na nowotwory złośliwe, jak i umieralność z ich powodu. Mechanizm działania metforminy jest pleiotropowy: aktywuje szlak LKB1/AMP (kinaza wątrobową B1/adenozybonofosforan), prowadząc do hamowania szlaku mTOR, hamuje podziały komórkowe również poprzez wpływ na cykliny, promuje apoptozę i autofagię komórek, hamuje aktywność metaloproteinaz i aktywuje układ immunologiczny. Metformina obniża zachorowalność na raka płuca, trzustki, wątroby i jelita grubego. Zmniejsza odsetek trójnegatywnych raków piersi oraz poprawia odpowiedź na neoadiuwantową chemioterapię w przypadku tego nowotworu. W raku endometrium potęguje działanie gestagenów, potencjalizuje wpływ paclitakselu i poprawia odsetek przeżyć. W przypadku raka szyjki macicy wydłuża czas do wznowy, a przy raku jajnika wydłuża czas do progresji oraz poprawia całkowity czas przeżycia. Badania wskazują, że jednym z dodatkowych mechanizmów działania metforminy może być jej destrukcyjny wpływ na komórki macierzyste raka.

**Słowa kluczowe:** metformina, rak jajnika, rak endometrium, rak piersi, komórki macierzyste raka

#### Abstract

Diabetes and obesity are associated with an augmented manifestation of malignant tumors of various localizations. Metformin is commonly used in patients with diabetes type 2, particularly those classed as obese. It has been shown to reduce both incidence of malignant tumors and respective mortality. The action of metformin involves a pleiotropic mechanism: it activates the LKB1/AMP pathway (liver kinase B1/adenosine monophosphate) which inhibits the mTOR pathway and blocks cell division also by its effect on cyclins. Additionally, metformin promotes apoptosis and cellular autophagy, inhibits the activity of metalloproteinases and activates the immune system. Metformin reduces the incidence of lung, pancreas, liver and large intestine cancers. It also reduces the percentage of triple-negative breast cancers and improves response to neoadjuvant chemotherapy in this disease. In endometrial cancer, metformin increases the positive influence of gestagens, potentiates the effects of paclitaxel and improves survival. In cervical cancer, metformin extends time to relapse, and in ovarian cancer, it extends time to progression and improves overall survival. Studies indicate that a destructive effect on cancer stem cells may be its additional mechanism of action.

**Keywords:** metformin, ovarian cancer, endometrial cancer, breast cancer, cancer stem cells

Otyłość i cukrzyca są chorobami związanymi ze zwiększoną zachorowalnością na nowotwory złośliwe w różnych lokalizacjach<sup>(1-3)</sup>.

Od ponad pół wieku metformina, należąca do grupy biguanidów, wyizolowana z rutwicy lekarskiej (*Galega officinalis*), stosowana jest w leczeniu – zwłaszcza u osób otyłych – cukrzycy typu 2. Mechanizm działania metforminy jest złożony i obejmuje wiele dróg oddziaływania, między innymi<sup>(4-9)</sup>:

- aktywację szlaku kinaza wątrobowa B1/kinaza aktywowana przez adenozymonofosforan (*liver kinase B1/adenosine monophosphate-activated protein kinase*, LKB1/AMPK);
- hamowanie podziałów komórkowych;
- promowanie apoptozy i autofagii komórek;
- obniżenie stężenia krążącej insuliny;
- aktywację układu immunologicznego;
- eliminację komórek macierzystych raka.

Aktywacja szlaku LKB1/AMPK hamuje sygnałowanie kinazy mTOR – ssaczego celu rapamycyny (*mammalian target of rapamycin*, mTOR), które reguluje procesy wzrostu komórek i ich podział, angiogenezę i syntezę białek<sup>(5,6)</sup>. Metformina poprzez hamowanie sygnałowania AMPK wstrzymuje aktywność Act, białka efektorowego szlaku PI3K/PTEN/AKT, które odpowiada za apoptozę komórek i wpływa na autofagię<sup>(4,7,8)</sup>.

Obniżenie stężenia krążącej insuliny wpływa na supresję receptorów IGF (IGF-R) i insuliny (*insulin receptor*, IR) oraz szlaku PI3K, Ras-Raf, co wiąże się z hamowaniem podziałów komórkowych i potencjału przerzutowania<sup>(4,10)</sup>.

Badania populacyjno-observacyjne wykazały, że metformina stosowana u chorych z cukrzycą typu 2 obniża zachorowalność na nowotwory w różnych lokalizacjach o 23% w porównaniu z osobami leczonymi pochodnymi sulfonilomocznika<sup>(11)</sup>. Znamienne obniżenie zachorowalności na raka płuca, jelita grubego i wątroby zostało potwierdzone również w innych badaniach<sup>(12)</sup>.

## RAK TRZUSTKI

Wśród pacjentów przyjmujących metforminę ryzyko zachorowania na raka trzustki było o ponad połowę niższe niż w grupie przyjmującej inne antydiabetyki. Dwuletnie przeżycie, w przypadku tego nowotworu, pacjentów leczonych metforminą odnotowano u 30,1% w porównaniu z 15% chorych leczonych innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Średnie przeżycie wynosiło 15,2 miesiąca w porównaniu z ogólnym przeżyciem chorych na raka trzustki – 12,8 miesiąca, a w zestawieniu z osobami leczonych innymi antydiabetykami – 11,1 miesiąca. Stwierdzono również obniżone ryzyko zgonu u tych chorych o 3,2%<sup>(13,14)</sup>.

## RAK JELITA GRUBEGO

Badanie retrospektywne 424 chorych z cukrzycą typu 2 wykazało, że pacjenci leczeni metforminą mają o 30% dłuższy całkowity okres przeżycia (*overall survival*, OS).

Obesity and diabetes are associated with an augmented manifestation of malignant tumors at various localizations<sup>(1-3)</sup>.

Metformin, which belongs to biguanides and has been derived from the goat's rue (*Galega officinalis*), has been used in type 2 diabetes treatment for over a half of the century, especially in obese patients. The action of metformin is complex and involves various mechanisms, some of them being<sup>(4-9)</sup>:

- activation of liver kinase B1/adenosine monophosphate-activated protein kinase (LKB1/AMPK);
- inhibition of cell division;
- promotion of apoptosis and cellular autophagy;
- reduction of circulating insulin levels;
- activation of the immune system;
- elimination of cancer stem cells.

LKB1/AMPK pathway activation inhibits mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling which regulates cell growth and division as well as angiogenesis and protein synthesis<sup>(5,6)</sup>. By AMPK signaling inhibition, metformin suppresses the activity of Act, an effector protein of the PI3K/PTEN/AKT pathway, which is responsible for apoptosis and has an impact on cellular autophagy<sup>(4,7,8)</sup>.

Reduction of circulating insulin levels contributes to the suppression of IGF receptor (IGF-R) and insulin receptor (IR) as well as PI3K, Ras-Raf pathway, which is associated with inhibition of cell division and reduction of the metastatic potential<sup>(4,10)</sup>.

Observational studies have shown that metformin used in patients with type 2 diabetes reduces the incidence of cancers of various localizations by 23% compared with patients treated with sulfonylurea derivatives<sup>(11)</sup>. A significant decrease in the incidence of lung, colorectal and liver cancers has also been proven in other studies<sup>(12)</sup>.

## PANCREATIC CANCER

It has been observed that the risk of pancreatic cancer is half as high in patients receiving metformin as in patients treated with other antidiabetic agents. Two-year survival rates in patients with pancreatic cancer using metformin amounted to 30.1% compared with 15% in patients treated with other antidiabetic agents. Average survival was 15.2 months compared with 12.8 months in the general group of pancreatic cancer patients and 11.1 months in patients treated with other antidiabetic agents. Furthermore, the risk of death decreased in these patients by 3.2%<sup>(13,14)</sup>.

## COLORECTAL CANCER

A retrospective study of 424 patients with type 2 diabetes has revealed that patients receiving metformin are characterized by a 30% longer overall survival (OS). OS reached 76.9 months in patients treated with metformin compared with 56.9 months in patients treated with other drugs. This value was statistically significant ( $p = 0.043$ )<sup>(15)</sup>.

U chorych leczonych metforminą OS wynosił 76,9 miesiąca w porównaniu z 56,9 miesiąca u leczonych innymi lekami. Była to wartość statystycznie znamienne ( $p = 0,043$ )<sup>(15)</sup>.

### RAKI PIERSI

Przyjmowanie metforminy u kobiet z cukrzycą typu 2 związane było z obniżeniem występowania nowotworów trójnegatywnych (ER-, PR-, HER2-), które są najgorzej rokującymi rakami piersi<sup>(16)</sup>. Natomiast częstość dodatnich receptorów progesteronowych była u kobiet leczonych metforminą znacząco wyższa. Ocenianą histologicznie odpowiedź całkowitą na chemioterapię neoadiuwantową u kobiet z rakiem piersi leczonych metforminą stwierdzono u 24% kobiet w porównaniu z 8% kobiet z cukrzycą leczonych innymi antydiabetykami i 16% kobiet bez cukrzycy<sup>(17)</sup>.

### RAK ENDOMETRIUM

Badania na liniach komórkowych wykazały, że metformina zwiększa stężenie microRNA progesteronu, potęgując tym samym działanie progestagenów<sup>(18)</sup>. Potencjalizuje również efekt antyproliferacyjny paklitakselu poprzez supresję szlaku mTOR<sup>(19)</sup>. Badania obserwacyjne elektronicznych baz danych u ponad 766 000 kobiet z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą stwierdziły obniżenie zachorowalności na tego raka o 13% w porównaniu z chorymi na cukrzycę leczonymi innymi antydiabetykami. Badania wykazały również, że metformina u kobiet z rakiem endometrium obniża u tych kobiet znacząco śmiertelność; odnotowano także dłuższe przeżycie<sup>(20)</sup>.

### RAK SZYJKI MACICY

Retrospektywne badania wykazały wydłużenie czasu do wznowy u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą. Sugeruje się również obniżenie ryzyka śmiertelności wśród tych pacjentek<sup>(21,22)</sup>.

### RAK JAJNIKA

Metformina stosowana u kobiet z cukrzycą typu 2 wykazuje działanie profilaktyczne w zachorowalności na raka jajnika (*odds ratio*, OR = 0,57), a leczenie metforminą u chorych na raka jajnika wydłuża czas do progresji<sup>(23)</sup>.

Odnotowano także wzrost odsetka 5-letniego przeżycia u leczonych metforminą (67% vs 47% kobiet z grupy kontrolnej bez cukrzycy)<sup>(24)</sup>.

Dodatkowym korzystnym mechanizmem działania metforminy w przypadku raka jajnika jest jej destrukcyjny wpływ na komórki macierzyste nowotworu. Komórki te – CSCs (*cancer stem cells*) – to mała subpopulacja komórek, stanowiąca 2–5% masy guza. Związane są one z opornością na leczenie chemiczne i napromienianiem, odpowiadają za progresję choroby, powstawanie przerzutów i wznowę raka.

## BREAST CANCER

It has been observed that the use of metformin in women with diabetes mellitus type 2 is associated with lower occurrence of triple-negative (ER-, PR-, HER2-) cancers, which present the worst prognosis of breast cancers<sup>(16)</sup>. However, the occurrence of positive progesterone receptors is much higher in metformin-treated patients. In histology, a complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients receiving metformin has been found in 24% of cases compared with 8% of women with diabetes treated with other antidiabetic agents and with 16% of women without diabetes<sup>(17)</sup>.

## ENDOMETRIAL CANCER

Studies on cell lines have revealed that metformin increases progesterone microRNA concentration, thereby enhancing gestagen effects<sup>(18)</sup>. Moreover, it potentiates the antiproliferative effect of paclitaxel through mTOR pathway suppression<sup>(19)</sup>. Observational studies of electronic databases including records of over 766,000 women with type 2 diabetes treated with metformin have demonstrated reduced incidence of endometrial cancer by 13% compared with diabetes patients treated with other antidiabetic agents. Investigations have also revealed that metformin significantly reduces mortality in women with endometrial cancer; also, longer survival has been noted<sup>(20)</sup>.

## CERVICAL CANCER

Retrospective analyses have shown increased relapse-free survival in patients with type 2 diabetes receiving metformin. Moreover, a mortality risk reduction has also been suggested in this group<sup>(21,22)</sup>.

## OVARIAN CANCER

Metformin used in women with type 2 diabetes has a prophylactic effect as far as ovarian cancer is concerned (*odds ratio*, OR = 0.57), and metformin treatment in ovarian cancer patients prolongs progression-free survival<sup>(23)</sup>.

Furthermore, 5-year survival rates have been observed to increase in metformin-treated patients (67% vs. 47% of controls without diabetes)<sup>(24)</sup>.

An additional advantageous mechanism of metformin in ovarian cancer is its destructive effect on cancer stem cells (CSCs). CSCs are a small subpopulation of cells, accounting for 2–5% of tumor volume. They are related to chemo- and radioresistance, and are responsible for disease progression, metastases and relapses. Recent investigations have demonstrated that metformin is capable of eliminating these cells, thus contributing to better prognosis in ovarian cancer patients<sup>(25)</sup>.

Badania ostatnich lat wykazały, że metformina ma zdolność eliminacji tych komórek, powodując tym samym lepsze rokowanie w grupie chorych na raka jajnika<sup>(25)</sup>.

#### Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

#### Piśmiennictwo / References

1. Garg SK, Maurer H, Reed K et al.: Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 97–110.
2. Nagle CM, Crosbie EJ, Brand A et al.; Australian National Endometrial Cancer Study Group: The association between diabetes, comorbidities, body mass index and all-cause and cause-specific mortality among women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2018; 150: 99–105.
3. Bae WJ, Choi JB, Moon HW et al.: Influence of diabetes on the risk of urothelial cancer according to body mass index: a 10-year nationwide population-based observational study. *J Cancer* 2018; 9: 488–493.
4. Minamii T, Nogami M, Ogawa W: Mechanisms of metformin action: in and out of the gut. *J Diabetes Investig* 2018; 9: 701–703.
5. Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D et al.: The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005; 310: 1642–1646.
6. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG et al.: Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67: 10804–10812.
7. Kalender A, Selvaraj A, Kim SY et al.: Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. *Cell Metab* 2010; 11: 390–401.
8. Liang J, Shao SH, Xu ZX et al.: The energy sensing LKB1-AMPK pathway regulates p27<sup>kip1</sup> phosphorylation mediating the decision to enter autophagy or apoptosis. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 218–224.
9. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tschlis PN et al.: Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 2009; 69: 7507–7511.
10. Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S et al.: Metformin: multifaceted protection against cancer. *Oncotarget* 2011; 2: 896–917.
11. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM et al.: Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304–1305.
12. Noto H, Goto A, Tsujimoto T et al.: Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e33411.

#### Conflict of interest

Author does not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

13. Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML et al.: Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer* 2011; 11: 20.
14. Sadeghi N, Abbruzzese JL, Yeung SC et al.: Metformin use is associated with better survival of diabetic patients with pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2905–2912.
15. Garrett CR, Hassabo HM, Bhadkamkar NA et al.: Survival advantage observed with the use of metformin in patients with type II diabetes and colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012; 106: 1374–1378.
16. Berstein LM, Boyarkina MP, Tsyrlina EV et al.: More favorable progesterone receptor phenotype of breast cancer in diabetics treated with metformin. *Med Oncol* 2011; 28: 1260–1263.
17. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH et al.: Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3297–3302.
18. Xie Y, Wang YL, Yu L et al.: Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; 126: 113–120.
19. Hanna RK, Zhou C, Malloy KM et al.: Metformin potentiates the effects of paclitaxel in endometrial cancer cells through inhibition of cell proliferation and modulation of the mTOR pathway. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 458–469.
20. Tang YL, Zhu LY, Li Y et al.: Metformin use is associated with reduced incidence and improved survival of endometrial cancer: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 5905384.
21. Hanprasertpong J, Jiamset I, Geater A et al.: The effect of metformin on oncological outcomes in patients with cervical cancer with type 2 diabetes mellitus. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 131–137.
22. Han K, Pintilie M, Lipscombe LL et al.: Association between metformin use and mortality after cervical cancer in older women with diabetes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25: 507–512.
23. Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Termrungruanglert W et al.: The effects of metformin on ovarian cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1544–1551.
24. Kumar S, Meuter A, Thapa P et al.: Metformin intake is associated with better survival in ovarian cancer: a case-control study. *Cancer* 2013; 119: 555–562.
25. Zhang R, Zhang P, Wang H et al.: Inhibitory effects of metformin at low concentration on epithelial–mesenchymal transition of CD44<sup>+</sup>CD117<sup>+</sup> ovarian cancer stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6: 262.