

BALOGH ZOLTÁN DR., SIRA LÍVIA DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem OEC, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere-Betegségek Tanszék, Debrecen

A METFORMIN LEHETSÉGES HASZNA AZ ONKOLÓGIAI KEZELÉSBEN

AZ EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK EGYÉRTELMŰEN IGAZOLJÁK EGYES MALIGNUS DAGANATOK (ELSŐSORBAN A PANCREAS-, EMLŐ-, PRIMER HEPATOCELLULÁRIS ÉS VASTAGBÉLRÁK) GYAKORIBB ELŐFORDULÁSÁT 2-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUSBAN. AZ INZULINREZISZTENCIA/KOMPENZATORIKUS HYPERINSULINAEMIA, A VISCERALIS ELHÍZÁS, A TARTÓS HYPERGLYKAEMIA ÉS A FOKOZOTT OXIDATÍV STRESSZ ÁLLHAT ENNEK HÁTTERÉBEN. A LEGÚJABB KÍSÉRLETES ÉS MEGFIGYELÉSES KLINIKAI VIZSGÁLATOK SZERINT A METFORMIN CSÖKKENTHETI A DAGANATOK KIALAKULÁSÁNAK ESÉLYÉT. A METFORMIN RÉSZBEN A MÁJ GLÜKONEOGENEZISÉT GÁTOLVA ÉS A VÁZIZMOK GLÜKÓZFELVÉTELÉT FOKOZVA, A PLAZMA GLÜKÓZ- ÉS INZULINSZINTJÉNEK CSÖKKENTÉSE RÉVÉN INDIRECT (INZULINTÓL FÜGGŐ MÓDON), MÁSRÉSzt KÖZVETLENŰL (AZ INZULINTÓL FÜGGETLENŰL) EGYARÁNT GÁTOLHATJA A TUMORKÉPZŐDÉS FOLYAMATÁT. EGYES ADATOK SZERINT A METFORMINT EMLŐRÁK NEOADJUVÁNS KEMOTERÁPIÁJÁNAK KIEGÉSZÍTÉSEKÉNT ALKALMAZVA ELŐSEGÍTHETI A KOMPLETT SZÖVETTANI REMISSZIÓT. JELEN ÖSSZEFOGLALÓ ÁTTEKINTI A KÍSÉRLETES ADATOKAT ÉS A METFORMIN LEHETSÉGES TUMORELLENES HATÁSÁIT, VALAMINT A METFORMINNAL, MINT ÚJ DAGANATELLENES SZERREL JELENLEG ZAJLÓ VIZSGÁLATOKAT.

Kulcsszavak: 2-es típusú diabetes mellitus, metformin, tumorelles hatások

POTENTIAL BENEFIT OF METFORMIN USE IN CANCER TREATMENT. EPIDEMIOLOGICAL STUDIES CLEARLY DEMONSTRATE THAT THE RISK OF SEVERAL TYPES OF CANCER (NAMELY PANCREAS, BREAST, LIVER AND COLORECTAL) IS INCREASED IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. INSULIN RESISTANCE/COMPENSATORY HYPERINSULINEMIA, VISCERAL OBESITY, CHRONIC (SUSTAINED) HYPERGLYCEMIA AND INCREASED OXIDATIVE STRESS MAY CONTRIBUTE TO INCREASED CANCER RISK IN TYPE 2 DIABETES. RECENT PRECLINICAL AND OBSERVATIONAL CLINICAL STUDIES HAVE SHOWN THAT METFORMIN HAS BEEN ASSOCIATED WITH REDUCED CANCER RISK. METFORMIN MAY EXHIBIT INDIRECT (INSULIN-DEPENDENT) EFFECTS ON TUMOUR GROWTH BY REDUCING CIRCULATING GLUCOSE AND INSULIN LEVELS VIA INHIBITION OF HEPATIC GLUCONEOGENESIS AND STIMULATION OF PERIPHERAL GLUCOSE UPTAKE IN MUSCLE, IN ADDITION METFORMIN MAY ALSO DIRECTLY (INSULIN-INDEPENDENTLY) INHIBIT PROCESS OF CARCINOGENESIS. THE ADMINISTRATION OF METFORMIN ALSO INCREASES COMPLETE PATHOLOGICAL TUMOUR RESPONSE RATES FOLLOWING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER, SUGGESTING A POTENTIAL ROLE AS AN ANTI-CANCER DRUG. THIS REVIEW DISCUSSES THE PRECLINICAL RATIONALE AND POTENTIAL MECHANISMS OF METFORMIN'S ANTI-CANCER EFFECT AND CURRENT CLINICAL DEVELOPMENTS OF METFORMIN AS A NOVEL ANTI-CANCER DRUG.

Keywords: type 2 diabetes, metformin, antineoplastic effects

2-es típusú diabetes mellitusban (T2DM-ben) a pancreasrák átlagosan 50%-kal, a colorectalis rák 30%-kal, az emlőrák 20%-kal gyakoribb az epidemiológiai adatok alapján, míg a prosztatatarákot illetően ellentmondásos az irodalom, az adatok többsége szerint T2DM-ben ritkábban fordul elő (1, 2). Az újabb adatok

szert a primer májrák (feltehetően elsősorban a nem alkoholos zsírmáj, részben a krónikus B és C-vírushepatitis talaján) diabéteszben 2-3-szor gyakoribb, a tüdő-, az endometrium-, veserák, férfiakban pedig a húgyhólyagrák is gyakrabban alakul ki, mint nem cukorbetegekben. Idős egyéneknél újonnan felismert T2DM esetén akár

nyolcszorosára nőhet a pancreasrák 3 éven belüli gyakorisága, hasonló korú és nemű nem diabéteszes egyénekhez viszonyítva. Megemlítendő, hogy gyakran a pancreasrák felismerésekor derül fény a diabetes mellitusra (1). Világszerte a malignus daganatok a 2., a T2DM a 12. leggyakoribb halálóki tényező, míg az Egyesült Államokban a dagana-

tok a 2., a diabétesz a 7. helyen állnak a halálozás hátterében (3).

Az inzulinrezisztencia/kompenzatorikus hyperinsulinaemia, a visceralis elhízás, a tartós hyperglykaemia és a fokozott oxidatív stressz, az inzulin jelátvitelnek az anyagcserehatások helyett a mitogén/proliferatív irányba, a MAP kináz (mitogén-aktivált proteinkináz) felé eltolódása és az IGF-1 (insulin-like growth factor-1) jeltovábbítás fokozott aktivációja állhat ennek hátterében (1, 3, 4).

Jelen ismeretek szerint elsősorban az alábbi tényezők tehetők felelőssé a T2DM-ben/metabolikus szindrómában észlelt fokozott daganatgyakoriságért:

- ➔ A telített zsírsavakban és kalóriában gazdag étrend, a helytelen táplálkozás, a fizikai inaktivitás, ami az elhízáshoz, a visceralis elhízást kísérő inzulinrezisztenciához és éveken át tartó hyperinsulinaemiahoz, 2-es típusú diabetes mellitus és bizonyos malignus daganatok kialakulásához egyaránt vezethetnek („közös táptalaj”).
- ➔ Már a relatív emelkedett éhomi vércukorérték, illetve a normál tartomány felső quintiliséhez tartozó C-peptidszint is növeli a rák gyakoriságát (előrehaladott glikációs végtermékek felszaporodása – szabad gyökök fokozott képződése – megnövekedett oxidatív stressz miatti DNS-károsodás). Ezt leginkább emlő- és vastagbélrák esetén dokumentálták eddig (5, 6).
- ➔ 2-es típusú diabetes mellitusban gyakran a mitokondriumok működése károsodott, márpedig a DNS-reparálás nagyon energiaigényes folyamat.
- ➔ A máj de novo zsírsavtermelő kulczenzime, a FASN (fatty acid synthase) fokozottan aktív a hyperinsulinaemiás/inzulinrezisztens betegekben. A FASN számos malignus tumorsejtben jelentős mértékben expresszálódik (míg a normál sejtekben aktivitása minimális). A legtöbb ráksejt membránjának remodelingjében fontos a migráció és proliferáció alatt, blokkolása a rákos sejt elpusztulásához vezet, ezért a FASN blokkoló szerek új támadáspontot jelenthetnek majd az onkológiai kezelésben. A metformin mind egészséges, mind prosztatatarákos sejtekben gátolja a FASN aktivitását

1. ÁBRA: EPIDEMIOLÓGIAI ADATOK – DIABÉTESZ ÉS TUMOROK – METAANALÍZEK (1. ALAPJÁN)

DAGANAT			RR	95% CI
MÁJ	EL-SERAG, 2006	13 ESETKONTROLL TANULMÁNY	2,50	(1,8-3,5)
		7 KOHORSZ TANULMÁNY	2,51	(1,9-3,2)
PANCREAS	HUXLEY, 2005	17 ESETKONTROLL TANULMÁNY	1,94	(1,53-2,46)
		19 KOHORSZ TANULMÁNY	1,73	(1,59-1,88)
VESE	LIDBLAD, 1999 WASHIO, 2007	1 ESETKONTROLL TANULMÁNY	1,50	(1,3-1,7)
		1 ESETKONTROLL TANULMÁNY	2,22	(1,04-4,7)
ENDOMETRIUM	FRIBERG, 2007	13 ESETKONTROLL TANULMÁNY	2,22	(1,8-2,74)
		3 KOHORSZ TANULMÁNY	1,62	(1,21-2,16)
COLON-RECTUM	LARSSON, 2005	6 ESETKONTROLL TANULMÁNY	1,36	(1,23-1,5)
		9 KOHORSZ TANULMÁNY	1,29	(1,16-1,43)
HÚGYHÓLYAG	LARSSON, 2005	7 ESETKONTROLL TANULMÁNY	1,37	(1,04-1,8)
		37 KOHORSZ TANULMÁNY	1,43	(1,18-1,74)
NHL	MITRI, 2008	11 ESETKONTROLL TANULMÁNY	1,41	(1,07-1,88)
		5 KOHORSZ TANULMÁNY	1,12	(0,95-1,31)
EMLŐ	LARSSON, 2007	5 ESETKONTROLL TANULMÁNY	1,18	(1,05-1,32)
		15 KOHORSZ TANULMÁNY	1,20	(1,11-1,3)
PROSTATA	KASPER, 2006	9 ESETKONTROLL TANULMÁNY	0,89	(0,72-1,11)
		10 KOHORSZ TANULMÁNY	0,81	(0,71-0,92)

(7). Experimentális adatok szerint a FASN blokkoló cerulenin in vitro citosztatikus hatású (8).

- ➔ A visceralis elhízást jellemző alacsony adiponektin- és magas leptinszint egyaránt szerepet játszhat a rákképződésben. Az éveken át tartó folyamatos proinflammatorikus (magas TNF α és IL-6-szint, NK- κ B aktiváció) állapot kimeríti a sejtek antioxidáns kapacitását, ami elősegítheti a malignus transzformációt (9).
- ➔ A magas VEGF-szint (vascular endothelial growth factor) a diabétesz-asszociált tumorok korai metastázisképződésében lehet fontos.
- ➔ 2-es típusú diabéteszben a tumorok gyakran agresszívebbek, koraiabb halálozással járnak (pl. az emlő, colorectalis és endometriumrák). Ebben az is közrejátszhat, hogy az onkológusok esetleg kisebb dózisú kemoterápiát alkalmaznak a szív-, máj- és vesefunkciók diabetes mellitusban gyakran észlelhető beszűkülése miatt, valamint kedvezőtlen lehet egyes kemoterápiás szerek kifejezett kardiotoxikus mellékhatása (4, 6). A metformin egyértelműen csökkenti ezen kardiotoxikus mellékhatásokat, a kemoterápia kiegészítéseként alkalmazva.
- ➔ 2-es típusú diabétesz korai (évekig tartó) fázisában a vázizmot, zsírszövetet és májat érintő inzulinrezisztenciát kompenzálóan folyamatosan magas a plazma inzulinszintje.

Az eddigi ismeretek szerint az epithelsejtek inzulinérzékenysége megmarad a T2DM során mindvégig (10). Emiatt az inzulin gyakran az inzulinreceptorral 80%-os homológiát mutató IGF-1 (insulin-like growth factor-1) receptorhoz kötődhet (normálisan 1000-szer kisebb az affinitása az IGF-1 receptor iránt). Az IGF-1 receptorok túlzott aktiválódása (az inzulin-receptor helyett) a jelátvitel mitogén irányba eltolódását eredményezheti, az anyagcserehatások helyett (1). Mind az endogén, mind az exogén (nagy napi dózisú inzulinkezelés okozta) hyperinsulinaemia fokozza a carcinoma gyakoriságát T2DM-ben.

- ➔ A tartósan magas plazma inzulinszint csökkenti az IGF-1 BP-1 (és talán az IGF-1 BP-2) (insulin-like growth factor-1 binding protein -1 és -2) szintjét. Ez a bioaktív IGF-1 tartósan magas plazmaszintjét eredményezi, ami a mitogén/proliferatív hatások túlsúlyra jutásához vezethet. Itt felmerül a nagy napi dózisban alkalmazott inzulin hátrányos szerepének elvi lehetősége is. E tekintetben nem egységes az irodalom (1, 3, 11). Évekig tartó szennvedélyes vitát követően az egyes humán inzulinok és inzulinanalógok között nem igazolódott egyértelmű különbség a mitogén hatást illetően (3, 11).
- ➔ A malignus tumorsejteken gyakran az inzulinreceptor két izoformja kö-

zül döntően az A-típus (IR-A, inzulinreceptor-A) expresszáldódik, ami a mitogén hatás dominanciáját okozza a B-típusú receptorra (IR-B) jellemző metabolikus hatásokkal szemben. Egyes szolid tumorsejteken ún. hibridreceptorok (az IR-A és az IGF-1 receptor heterodimerjei) is kimutathatók (4).

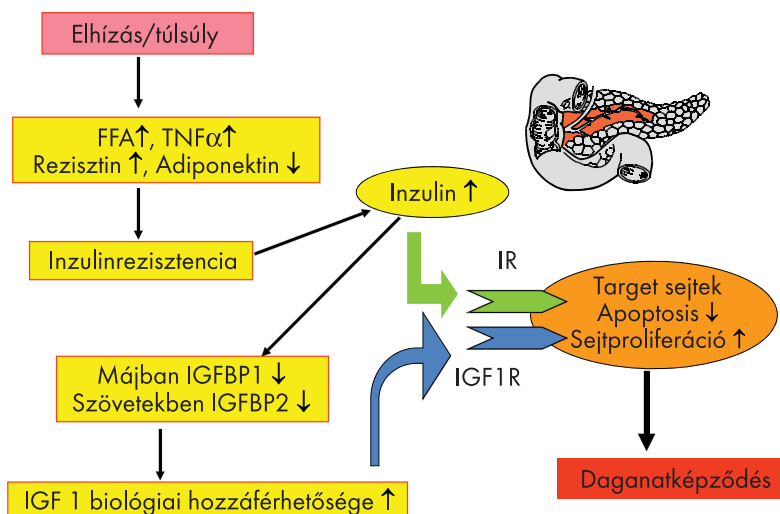
→ **Hormonális hatások:** A tartós hyperinsulinaemia csökkenti az SHBG (sex hormon binding globulin) termelődését a májban, ami a biológiailag aktív ösztrogének szintjének növekedéséhez, valamint a petefészkek stromája általi fokozott androgénszintézishez vezet. A zsírszövetben az androgének fokozott konverziója észlelhető ösztrogénekké, ami szintén a szabad ösztrogénszint növekedését eredményezi. Ennek a hormonfüggő emlő- és endometriumrák kialakulásában lehet szerepe (1, 4). A 2-es típusú cukorbeteg férfiakban átlagosan 16%-kal csökkent prosztatarák gyakoriságának hátterében legvalószínűbb a csökkent tesztoszteronszint, de a leptin és inzulinszintek változásának kóroki szerepe is felmerült (1).

EPIDEMIOLOGIAI ADATOK METFORMINNAL KEZELT CUKORBETEGEKRŐL

Elsőként *Evans és munkatársai* számoltak be 2005-ben a metforminnal kezelt 2-es típusú cukorbeteg daganatos halálzásának 23%-os csökkenéséről, összehasonlítva a szulfanilureát szedőkkel (12). Később *Bowker és munkatársai* 10.309 újonnan felismert 2-es típusú cukorbeteg átlag 5,4 éves követése során azt találták, hogy a szulfanilureát (SU) szedő betegcsoportban 162/3340 személy, a metformin (MET) csoportban 245/6969 beteg, inzulinkezelés mellett 84/1443 (4,9; 3,6; 5,8%) halt meg rákban. Ezek alapján az SU-val kezelt rákos halálzás kockázata 1,3 (95%-os CI 1,1-1,6, $p=0,012$), míg inzulinkezelés esetén 1,9 (95%-os CI 1,5-2,46, $p<0,0001$), szemben a MET-t szedőkkel (13).

Eddig legalább 17 epidemiológiai tanulmányt végeztek, amelyben hasonlóan a metformin kedvező hatását észlelték T2DM-betegekben a daganatok incidenciáját, illetve mortalitását tekintve, sőt *Liu és munkatársai* azt talál-

2. ÁBRA: ELHÍZÁS/METABOLIKUS SZINDRÓMA HATÁSA A NÖVEKEDÉSI FAKTOROKRA



ták, hogy mefformin kiegészítő adása az inzulin vagy inzulinszekretagóg szerek által fokozott rákgyakoriságot képes csökkenteni (14). A ZODIAC-16 prospektív, 9,6 évig tartó átlagos követésű tanulmányban 1.353 2-es típusú cukorbetegnél azt találták, hogy a MET dózisfüggően (1000 mg-onként 42%-kal) csökkentette a tumoreredetű halálzást (15). *Decensi és munkatársainak* metaanalízise a 2-es típusú cukorbeteg MET kezelése során 31%-os összesített rákos halálzás-csökkenést észlelt (16). Az eddigi epidemiológiai adatok a vastagbél-, primer máj-, emlő-, pancreas- és tüdőrák gyakoriságának csökkenését támasztják alá napi 1500-2550 mg dózissal MET esetén, bár az összefüggés nem minden esetben volt szignifikáns (17). Egy nemrég metaanalízisben 108.161 2-es típusú cukorbeteg adatai alapján MET szedése esetén a vastagbélrák 37%-os rizikócsökkenését írták le (95%-os CI 0,5-0,79, $p<0,001$) (18). A *Noto és munkatársai* által elvégzett metaanalízisben 210.892 2-es típusú cukorbeteg esetén azt találták, hogy míg az obszervációs vizsgálatokban egyértelmű a MET kedvező onkológiai hatása, ezt a randomizált-kontrollált prospektív vizsgálatok nem támasztották alá statisztikailag szignifikáns módon. Ezen tanulmányokkal kapcsolatos komoly metodikai problémát jelent, hogy gyakran heterogén, különböző etnikumú csoportokat hasonlítanak össze, valamint a daganatok kimutatása sem standardizált diagnosztikai protokollok alapján történik, a vizsgálat előtt már meg-

levő, de fel nem ismert tumorok is torzíthatják az adatokat (19). Az epidemiológiai vizsgálatok többnyire retrospektívek voltak és kórházi/klinikai rákregiszterek adatain alapulnak, csak ritkán nemzeti (populáció szintű) regiszterek adatain. Gyakran nem történik meg az invazív és a nem invazív tumorok egyértelmű elkülönítése, valamint az életkort, a túlsúlyt (BMI-t), az összes szedett gyógyszert, a diabétesz beállítottságát, időtartamát, szövődeményeit is nehéz korrigálni, a családi anamnézist, alkoholfogyasztást és dohányzást is figyelembe venni (5, 20, 21, 22, 23, 24).

HUMÁN KLINIKAI ONKOLÓGIAI ADATOK METFORMINNAL

Jiralerspong és munkatársai 2592 korai vagy lokálisan terjedő emlőrák neoadjuváns kemoterápiája mellett azt találták, hogy a 157 cukorbetegben a MET (BMI-től, életkortól, az emlőrák stádiumától és a differenciáltság mértékétől, ösztrogén/progeszteron receptor és HER-2 státusától) független előrejelzője volt a komplett szövettani remisszióknak (24%-ban érték el, szemben a MET-t nem szedő 2-es típusú cukorbetegek 8%-ával, $p=0,007$), míg inzulinkezelés esetén kisebb volt a komplett szövettani remisszió esélye. A MET nem diabéteszes korai emlőrákos nőbetegekben 22%-kal csökkentette a plazma inzulinszintet, ennek is szerepe lehet a kedvező onkológiai hatásban. Sajnos a HbA_{1c} szintről nem számoltak be ebben a

közleményben, ezért a glikémiás kontroll minőségének vagy önmagában a MET alkalmazás kedvező hatásának jelentőségét nem lehet utólag súlypon- tozni. Bár a komplett szövettani remiszió kedvezően alakult, a számított 3 éves relapszusmentes túlélés nem nőtt a metformin hatására ebben a tanul- mányban (25).

Zhang és munkatársai 107.961 2-es típusú cukorbeteg adatainak metaana- lízisében azt találták, hogy a metformin kezelés szignifikánsan csökkentette a vastagbélrák kockázatát (RR 0,63; 95%-os CI 0,47-0,84, $p=0,002$) (26). 105.495 2-es típusú cukorbeteg 5 tanulmányból származó adatainak metaanalízise azt mutatta, hogy a metformint szedő csoportban a primer hepatocelluláris rák rizikója 62%-kal csökkent (OR 0,38; 95%-os CI 0,24-0,59, $p<0,001$) (26). Jól ismert, hogy a diabéteszes primer májrákos betegek túlélése rosszabb, mint a nem cukorbe- teg májrákos személyeké. Chen és munkatársai azt észlelték 135 korai stá- diumú primer hepatocelluláris rákos személy radiofrekvenciás ablációval történő kezelése során, hogy az 53 cukorbetegből a 21 metformint szedő egyén túlélési esélye szignifikánsan jobb volt, mint akik nem szedtek metformint ($p=0,020$) (27). Az újabb adatok szerint nem cukorbetegeknek minimális napi dózisú (napi 250 mg) metformint adva csökkent a rectumban az ún. „aberráns crypta focusok” száma (ami a colorectalis rák kialakulásának figyelmeztető markere) és csökkentette a colon epithelsejtek proliferációs akti- vitását (28). Tan és munkatársai adatai szerint a cukorbeteg nem-kissejtes tüdőrákja esetén alkalmazott kemote- rápia hatékonyságát metformin hozzá- adása javította (29).

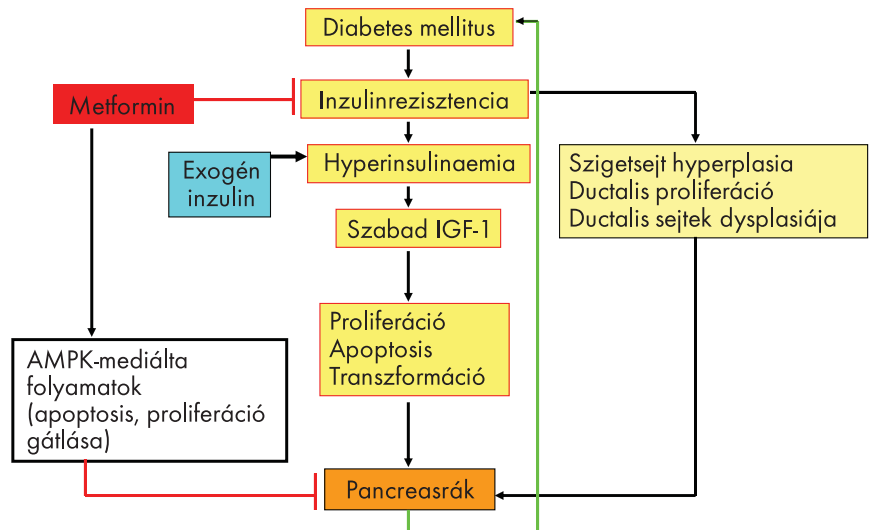
A metforminnak a pancreasrákra gya- korolt főbb hatásait tüntettük fel vázla- tosan a 3. ábrán (30).

A METFORMIN LEHETSÉGES DAGANATEL- LENES HATÁSÁNAK MECHANIZMUSAI

INDIREKT (INZULINDEPENDENS) HATÁS

A metformin a májban az AMPK-t (AMP aktivált protein kinázt) aktiválja, s így a gluconeogenesis génjeinek

3. ÁBRA: A METFORMIN VÉDŐ SZEREPE PANCREASRÁKKAL SZEMBEN (30. ALAPJÁN)



transzkripcióját gátolva, a vázizmok perifériás glükózfelvételét javítva csök- kenti a vércukorszintet, javítja az inzulinérzékenységet, következménye- sen csökkenti a keringő inzulinszintet (indirekt hatás). A MET nem diabéte- zes korai emlőrákos nőbetegekben 22%-kal csökkentette a plazma inzu- linszintet, valamint 25%-kal javította az inzulinérzékenységet (17, 31). Más adatok szerint a MET elindítását köve- tően néhány nappal mind cukorbe- tegekben, mind nem diabéteszes szemé- lyekben 25-33%-kal csökkenti a plaz- ma inzulinszintet (32). A plazma inzu- linszint csökkentése az IR-A és IGF-1R- hez (inzulin-like growth faktor-1 recep- torhoz) a ligand kötődését gátolja, így közvetett módon a daganatnöveke- dést (5). A magas inzulín- és vércukor- szint gemcitabin (pancreasrák esetén) és doxorubicin (emlőrák esetén) ke- morezisztenciát eredményez, ezt a MET a kemoterápiával kombináció- ban „áttöri”, fokozva a tumorsejtek apoptosist (33).

KÖZVETLEN (INZULINTÓL FÜGGETLEN) TUMORELLENES HATÁS

A metformin az LKB1 tumor szupresszor mediálta AMPK (a sejtek fő energiaér- zékelőjének) aktivitását fokozza, az mTOR (mammalian target of rapamycin) jelátviteli utat (az AMPK-tól függet- lenül is, az IGF-1 receptor és az IR-A inaktiválása útján) gátolva pedig a tumorsejtek kifejezetten energiaigényes fehérjeszintézisét csökkenti. Az mTOR gátlása a riboszomális protein S6 kiná-

zok foszforilációjának csökkenéséhez, végül a fehérjeszintézis és sejtosztódás gátlásához vezet (17). Egyúttal az AMPK aktiválása a tumor szupresszor tuberosus sclerosis complex-2 (TSC-2) foszforilálása és stabilizálása útján gá- tolja az mTOR aktivitását. Egyes adatok szerint a metformin hatékonyabb daga- natellenes hatást fejt ki (antiproliferatív és apoptosist indukáló hatása miatt), mint a rapamycin. A rapamycin-analóg temsirolimust és everolimust nem régen fogadták el előrehaladott világossejtes veserák kezelésére, az ezekkel végzett tanulmányok adhatnak több informáci- ót az mTOR-gátlás valódi onkológiai jelentőségéről (4). A MET az AMPK útvonal aktiválása révén hatékonyan csökkenti a zsírsavszintézist, a kulcsen- zím FASN (fatty acid synthase) blokkolá- sa miatt. Emlő- és petefészekrák esetén igen aktív ezen enzim. A FASN blokkolásának szerepe lehet a prosztatarák esetén alkalmazott metformin hatásá- ban is. A metformin adás tumor szup- reszor p53-ra gyakorolt hatásának is szerepe lehet a DNS-károsodás kijavítá- sáig a sejtproliferáció felfüggesztésé- ben, valamint az apoptosist indukálásá- ban (34). A p53-nak az autophagia folyamatában is fontos szabályozó sze- repe van.

A MET különböző tumorsejt kultúrák- ban (emlő- és prosztatarák) in vitro gátolja a sejtciklust a G0/G1 fázisban, a ciklinD1 protein szint csökkentésével (17).

Az újabb adatok szerint HER-2 pozitív emlőrák-sejtvonalon a MET szelektí- ven elpusztítja a CD44high CD24low

fenotípusú emlőrákos őssejteket (az ún. „tumor-iniciálók sejteket”) is, amelyek gyakran felelősek a terápiás sikeretelenség háttérében álló kemorezisztenciáért. Ezen tumoros őssejtek rezisztensek a trastuzumabmal szemben, viszont kis dózisú metformin iránt kifejezetten érzékenyek. A metformin és a trastuzumab szinergisztikusan gátolják HER-2 pozitív emlőrákos sejtvonalon a CD44^{high} CD24^{low} fenotípusú emlőrákos őssejtek szaporodását és túlélését (35). Egérbe humán emlőrákos sejtvonalat ültetve az emlőrákos őssejtekre a metformin és a doxorubicin egymást fokozóan kedvező hatásúnak bizonyult, így a kardiotoxikus doxorubicin adagja jelentősen (negyedére) csökkenthető volt. Az emlőrákos sejtvonalakban a metformin mind a kasz pázfüggő, mind a poliADP-ribóz polimeráz függő apoptosist képes fokozni (32). Kísérletes adatok szerint a metformin képes csökkenteni a tumorsejtek mitotikus aktivitását (a mitózisban fontos kinezinek, tubulinok, hisztonok génexpressziójának gátlása útján).

Emellett a metformin akadályozza az epithelsejtekből a jóval agresszívabb, migráló, távoli metasztatizisokat adó rezisztens mesenchymalis fenotípusú sejtek kialakulását, az EMT („epithelial to mesenchymal transition”) folyamatának főbb transzkripciós faktorait (ZEB1, TWIST, Slug, TGF- β), valamint az áttétképzésben fontos E-cadherin és vimentin expresszióját. Ezáltal jelentős mértékben javíthatja a kemoterápia sikerességét, esélyt adhat a kuratív kezelésre, növelheti a betegek életkilátásait (10, 32, 36). További előnye a metforminnak, hogy olcsó, könnyen hozzáférhető, jól kombinálható és tolerálható, igen kedvező mellékhatásprofilú készítmény. Különböző típusú emlőrákos sejtvonalon a MET önmagában gátolja a sejtosztódást és fokozza az apoptosist (ösztrogén-receptor pozitív, HER-2 pozitív, illetve az ún. „bazális típusú” (ösztrogén-, progesteron-receptor és HER-2 negatív) emlőrákos sejtekben, bár ennek ellentmondó adat is ismert (37). Újabb vizsgálat szerint az mTOR gátló everolimusszal és különböző citosztatikumokkal (carboplatin, paclitaxel és doxorubicin) kombinálva szinergisztikusan gátolta a tumorsejtek proliferációját, a sejtciklust a G₀/G₁ fázisban leállítva (a ciklin D, ciklin E és a

p27 sejtciklust szabályozó fehérjékre hatva) (38). A metformin az autophagiát fokozza, csökkenti a tumor stromális sejteinek aromatáz aktivitását és a HER-2 protein expresszióját az ösztrogén-receptor pozitív emlőrák esetén. Ezeknek is lehet szerepe az emlőrákellenes hatásaiban (31, 32).

A HER-2 onkogén pozitív emlőrákban (az emlőrákos esetek kb. 20-25%-a) az anti-HER-2 monoklonális antitest trastuzumabmal (Herceptin[®]) szembeni refrakteritás esetén a lapatinib (a kettős HER-1/HER-2 tirozin kináz gátló: Tykerb[®]) hatékonyságát a MET kombinációban történő hozzáadása helyreállíthatja (az AMPK-t aktiválva, az mTOR-t gátolva, valamint az apoptosist gátló survivin-re hatva). Egyúttal a MET kardioprotektív hatása is, képes a citosztatikumok (pl. a doxorubicin) szívkárosító mellékhatásait mérsékelni. Az IGF-1R jelátvitelének aktivációja jól ismert jelenség az anti-HER-2 terápiával szembeni de novo és szerzett rezisztencia háttérében, ezt a trastuzumab rezisztenciát képes lehet a metformin megszüntetni a HER-2/IGF-1R komplexek szétválasztásával (32, 35). A metformin közvetlen (inzulintól független) antiproliferatív hatásai a 4. ábrán láthatók leegyszerűsítve.

A METFORMIN TUMORELLENES HATÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

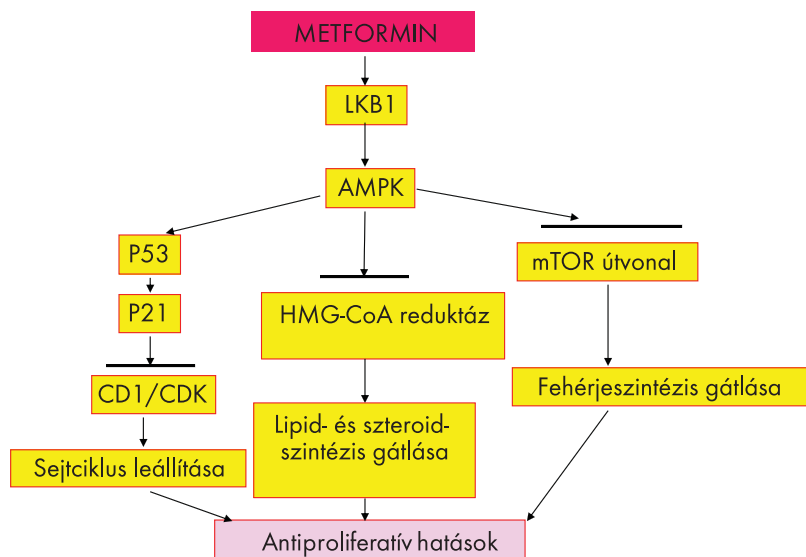
A metformin passzívan csak minimális mértékben diffundál át a sejtmembrán-

okon keresztül, az ún. organikus kation transzporterek (OCT-k) biztosítják a membránokon történő átjutást. A metformin transzport folyamatait, egyúttal onkológiai és anyagcserehatását az OCT-1 genetikai polimorfizmusa nagymértékben befolyásol(hat)ja (34, 39). Ez meghatározza a metforminnak a máj általi felvételét és felelős lehet a metformin csökkent anyagcsere- és onkológiai hatásáért is. Az OCT-1 a daganatsejtek egy részén kimutatható, azonban ennek pontos szöveti megoszlása jelenleg nem ismert. A sporadikus tumorok (pl. tüdő- és vastagbélrák) közel 30%-ában kimutatható az LKB1 tumor szupresszor gén mutációja. A metformin onkológiai célzatú (egyelőre kísérletes) alkalmazása előtt a fentiek mellett mindenképpen hasznos lenne az adott daganatsejtek p53-státusának, OCT-1, TSC-2 expressziójának, az mTOR aktivitásának (illetve markerének, az S6 kináz foszforilációjának) ismerete. A beteg szervezetének részéről a magas BMI, a súlyos inzulinrezisztencia, a magas plazma inzulinszint, fizikai inaktivitás esetén várhatjuk (elvéleg) a metforminnak a daganatsejtekre gyakorolt kifejezettebb indirekt (inzulin-dependens) hatását (5. ábra).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az epidemiológiai és retrospektív vizsgálatok a metformin rák incidenciát és tumor okozta mortalitást csökkentő hatását, valamint a neoadjuváns ke-

4. ÁBRA: A METFORMIN KÖZVETLEN ANTIPROLIFERATÍV HATÁSAI (24. ALAPJÁN, MÓDOSÍTVA)



5. ÁBRA: HUMÁN DAGANATOKBAN A METFORMINRA ADOTT KEDVEZŐ VÁLASZ ELŐREJELZŐ MARKEREI (5. ALAPJÁN) (PI3K-FOSZTADIL-INOZITOL-3-KINÁZ)

GAZDASZERVEZET		TUMORSZÖVET	
	INDIREKT HATÁS (INZULINFÜGGŐ)	INDIREKT HATÁS (INZULINFÜGGŐ)	DIREKT HATÁS (INZULINTÓL FÜGGETLEN)
MAGAS BMI	+	IR/IGF-1R EXPRESSZIÓ	+
FIZIKAI INAKTIVITÁS	+	FOKOZOTT PI3K/MTOR AKTIVITÁS	+
MAGAS ÉHOMI INZULINSZINT	+	OCT1/2/3 EXPRESSZIÓ	+
INZULINREZISZTENCIA	+	LKB1 EXPRESSZIÓ	+
OCT 1/2/3 EXPRESSZIÓ A MÁJBAN	+	TSC2 EXPRESSZIÓ	+

moterápiára adott válaszkészség javulását igazolták 2-es típusú cukorbeteggekben. A MET az AMPK aktiválása útján csökkenti a plazma inzulinszintet, valamint az mTOR jelátviteli útvonalon keresztül gátolja a fehérjeszintézis folyamatát, ennek következtében csökkenti a tumorsejtek proliferációját és növekedését (40).

A 6. ábrán néhány jelenleg is zajló, vagy a betegbeválasztás stádiumában levő prospektív klinikai onkológiai vizsgálat fontosabb adatait tüntettük fel. Ezek, valamint az itt nem részletezett tanulmányok lezárását és kiértékelését követően jóval több klinikai értékű adattal fogunk majd rendelkezni (előreláthatóan 5-10 év múlva) a metformin onkológiai hatásait és (várhatóan bővülő) indikációit illetően. A vizsgálatok elsősorban prosztatata-, emlő-, endometrium- és pancreasrákos betegeken zajlanak. A nagy rizikójú, premalignus állapottal rendelkező személyek metforminnal tervezett kemo-prevenciója is számtalan új kérdést vet majd fel. A nem cukorbeteggekben a metformin onkológiai célú, a kemoterápiát kiegészítő, – egyelőre kísérletes – alkalmazását a hypoglykaemiát önmagában gyakorlatilag nem okozó, kedvező mellékhatásprofil teszi etikai-lag lehetővé (7, 32).

A fentiek értelmében – ellenjavallat hiányában – mindenképpen a metformin kezelés megtartására célszerű törekedni az egyéb orális antidiabetikus vagy inzulinkezeléssel kombinációban alkalmazva, az ismert kedvező kardiovaszkuláris, lipid-, hemosztázis hatásai mellett a hypoglykaemiát nem okozó, a testsúlyt inkább mérséklő és erőlyes HbA_{1c}-szintet csökkentő tulajdonságai miatt.

Az in vitro kísérletek kritikájaként megemlítendő, hogy a szokásos humán metformin-koncentrációk (2,8-15 μM) helyett gyakran több nagyságrenddel nagyobb töménységben alkalmazzák a metformint (1-40 mM). Megjegyzendő, hogy a legújabb adatok szerint a metformin a humán klinikumban alkalmazott adagok (2-10 μM) esetén is in vitro hatékonyan gátolja a tumorsejtek szaporodását (14). További problémát jelent az eredmények értékelésekor, hogy in vitro nincs adat a gazdaszervezetről (pl. annak a tumorsejteket elpusztító immunológiai funkcióiról), valamint az a tény, hogy a sejtkultúrák többségének fenntartásához az élettenit jóval meghaladó (10-25 mM) koncentrációjú glükózra, illetve inzulint,

epidermal growth factort és egyéb növekedési tényezőket bőven tartalmazó 5-10%-os magzati borjúszerűmra van szükség. Ezek a sejtvonalakat fokozott proliferációra és növekedésre készítetik (5). Megemlítendő, hogy *Phoenix* és *munkatársai* a metformin kedvezőtlen, angiogenezist fokozó hatásáról számoltak be MB-435 emlőrák sejtvonalon, azonban ennek hátterében az ajánlott humán metformin adagjának 40-50-szeres alkalmazása állhatott valószínűleg (41). A fentiek miatt mindenképpen óvatos fenntartással kell kezelniük a gyakorló orvosoknak az in vitro kísérletes adatokat, azok semmiképpen sem ültethetők át automatikusan a mindennapi gyakorlatba.

6. ÁBRA: NÉHÁNY ZAJLÓ PROSPEKTÍV HUMÁN ONKOLÓGIAI VIZSGÁLAT METFORMINNAL (10. ÉS 31. ALAPJÁN)

	DAGANAT TÍPUSA	TERVEZÉS	ALKALMAZÁS	ELŐDLEGES KIMENETEL
NCT00984490	EMLŐ (OPERÁBILIS)	FÁZIS 1	NEOADJUVÁNS	PROLIFERÁCIÓS MARKER (KI-67)
NCT00897884	EMLŐ (KORAI STÁDIUMÚ)	FÁZIS 2	NEOADJUVÁNS	PROLIFERÁCIÓ (PRE- ÉS POSTOPERATÍV BIOPSIÁBÓL)
NCT00881725	PROSTATA	FÁZIS 2	NEOADJUVÁNS	PAKT
NCT00909506	EMLŐ (OPERÁBILIS)	FÁZIS 2	ADJUVÁNS, TAMOXIFEN MELLÉ ADVA	SÚLYVESZTÉS
NCT01101438	EMLŐ (KORAI STÁDIUMÚ)	FÁZIS 3	MET 5 ÉVIG VS. PLACEBO	ÖSSZESÍTETT ÉS INVAZÍV-RÁKTÓL MENTES TÚLÉLÉS
NCT01167738	PANCREAS (METASTATICUS)	FÁZIS 2	CISPLATIN, GEMCITABIN, CAPECITABIN, EPIRUBICIN MELLÉ MET ADÁSA	PROGRESSZIÓMENTES ÉS ÖSSZESÍTETT 6 HÓNAPOS TÚLÉLÉS

A releváns klinikai onkológiai adatok megszületését nagymértékben nehezíti, hogy – ellentétben a kemoterápiás szerekekkel – a metformin (lévén igen sokféle generikum) onkológiai hatásainak tisztázása iránt a gyógyszeripar

aránylag csekély érdeklődést mutat, ezért a szakmai társaságok feladata a prospektív, jól megtervezett, kellő betegszámú klinikai onkológiai vizsgálatok megtervezése és lefolytatása (5, 42).

A publikáció elkészítését a TÁMOP 4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0007 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2009; 16: 1103–1123.
- Gerő L. Metforminkezelés a mindennapi orvosi gyakorlatban-régi és új szempontok. *Diabetol Hung* 2012; 20: 264–271.
- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer. A consensus report. *Diabetes Care* 2010; 33: 1674–1685.
- Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer* 2010; 46: 2369–2380.
- Dowling RJ, Niraula S, Stambolic V, et al. Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol Endocrinol* 2012; 48: R31–43.
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 42–51.
- Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, et al. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther.* 2010; 9: 1092–1099.
- Menendez JA, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 763–777.
- Ibarra-Drendall C, Dietze EC, Seewaldt VL. Metabolic syndrome and breast cancer risk: Is there a role for metformin? *Curr Breast Cancer Rep* 2011; 3: 142–150.
- Rattan R, Ali Fehmi R, Munkarah A. Metformin: an emerging new therapeutic option for targeting cancer stem cells and metastasis. *J Oncol* 2012; 2012: 928127. doi: 10.1155/2012/928127. Epub 2012 Jun 4
- ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–328.
- Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304–1305.
- Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 254–258.
- Liu B, Fan Z, Edgerton SM, et al. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells. *Cell Cycle* 2009; 8: 2031–2040.
- Landman GW, Kleefstra N, van Hateren KJ, et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010; 33: 322–326.
- Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 1451–1461.
- Dowling RJ, Goodwin PJ, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Med* 2011; 9: 33.
- Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011; 34: 2323–2328.
- 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. doi: 10.1371/journal.pone.0033411.
- Bánhegyi RJ, Rus-Gal PO, Nagy ÁK, et al. Antidiabetikus kezelés, mint újabb lehetőség a daganatok komplex terápiájában. *Magyar Onkológia* 2010; 54: 315–323.
- Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1766–1777.
- Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, 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; 32: 1620–1625.
- Cazzaniga M, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Is it time to test metformin in breast cancer clinical trials? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 701–705.
- Col NF, Ochs L, Springmann V, et al. Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 639–646.
- 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: 3297–302.
- Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, et al. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2347–2353.
- Chen TM, Lin CC, Huang PT, et al. Metformin associated with lower mortality in diabetic patients with early stage hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 858–865.
- Hosono K, Endo H, Takahashi H, et al. Metformin suppresses azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci by activating AMP-activated protein kinase. *Mol Carcinog* 2010; 49: 662–671.
- Tan BX, Yao WX, Ge J, et al. Prognostic influence of metformin as first-line chemotherapy for advanced nonsmall cell lung cancer in patients with type 2 diabetes. *Cancer* 2011; 117: 5103–5111.
- Yang YX. Do diabetes drugs modify the risk of pancreatic cancer? *Gastroenterology* 2009; 137: 412–415.
- Aljada A, Mousa SA. Metformin and neoplasia: implications and indications. *Pharmacol Ther* 2012; 133: 108–115.
- Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S, et al. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget* 2011; 2: 896–917.
- Feng YH, Velazquez-Torres G, Gully C, et al. The impact of type 2 diabetes and antidiabetic drugs on cancer growth. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 825–836.
- Micic D, Cvijovic G, Trajkovic V, et al. Metformin: its emerging role in oncology. *Hormones (Athens)* 2011; 10: 5–15.
- Liu B, Fan Z, Edgerton SM, et al. Potent anti-proliferative effects of metformin on trastuzumab-resistant breast cancer cells via inhibition of erbB2/IGF-1 receptor interactions. *Cell Cycle* 2011; 10: 2959–2966.
- Prud'homme GJ. Cancer stem cells and novel targets for antitumor strategies. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 2838–2849.
- Bayraktar S, Hernandez-Aya LF, Lei X, et al. Effect of metformin on survival outcomes in diabetic patients with triple receptor-negative breast cancer. *Cancer* 2012; 118: 1202–1211.
- Liu H, Scholz C, Zang C, et al. Metformin and the mTOR inhibitor everolimus (RAD001) sensitize breast cancer cells to the cytotoxic effect of chemotherapeutic drugs in vitro. *Anticancer Res* 2012; 32: 1627–1637.
- Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 81–98.
- Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F. Metformin: a therapeutic opportunity in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1695–1700.
- Phoenix KN, Vumbaca F, Claffey KP. Therapeutic metformin/AMPK activation promotes the angiogenic phenotype in the ERalpha negative MDA-MB-435 breast cancer model. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 101–111.