

بررسی اثر متفورمین بر اندکس‌های فعالیت تومور اولیه پستان: یک مطالعه آینده‌نگر

چکیده

دریافت: ۱۳۹۴/۰۶/۲۱ ویرایش: ۱۳۹۵/۰۳/۲۲ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۴/۰۴ آنلاین: ۱۳۹۵/۰۴/۰۵

زمینه و هدف: نقش متفورمین در کاهش خطر سرطان در مطالعات تجربی و یا گذشته‌نگر به‌ویژه در بیماران مبتلا به دیابت و سرطان گزارش شده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی تحمل داروی متفورمین توسط بیماران غیردیابتی و اثر آن بر فعالیت تکثیر سلولی سرطان پستان انجام گردید.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی-تحلیلی آینده‌نگر از اسفند ۱۳۹۲ تا شهریور ۱۳۹۳ در بیماران فاقد دیابت مراجعه‌کننده به درمانگاه جراحی سرطان بیمارستان امام‌خیمینی (ره) تهران پس از گزارش آسیب‌شناسی سرطان مهاجم پستان نمونه‌برداری انجام گردید. بیماران در فاصله سنی ۱۸-۷۰ سال و بدون بیماری کبدی، کلیوی، قلبی و یا روی مزمن بوده و بر اساس مشخصات تومور کاندید دریافت شیمی‌درمانی پیش از عمل جراحی نبودند. مقایسه‌تزیاید سلولی با بررسی فعالیت Ki-67 در نمونه بیوپسی اولیه و جراحی نهایی به روش ایمونوهیستوشیمی صورت پذیرفت. داروی متفورمین به مقدار ۵۰۰ mg سه بار در روز در بازه زمانی بین بیوپسی و جراحی تجویز گردید. میزان قندخون و انسولین ناشنا پیش و پس از خاتمه تجویز متفورمین اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: ۲۰ بیمار در گروه کنترل و ۲۵ بیمار در گروه مداخله (درمان با متفورمین) قرار گرفتند. در حالی‌که بین دو گروه تفاوت معنادار آماری از نظر سن، وزن و مرحله تومور وجود نداشت، میانگین Ki-67 در گروه مداخله به‌طور معناداری کاهش و در گروه کنترل افزایش نشان داد. در گروه مداخله سطح سرمی انسولین و قند ناشنا هم کاهش یافت ($P=0/04$).

نتیجه‌گیری: مصرف متفورمین در یک دوره درمانی کوتاه‌مدت تأثیر معنادار در مهار رشد سلول‌های سرطانی داشت و دارو به خوبی در بیماران تحمل گردید.

کلمات کلیدی: متفورمین، سرطان پستان، تکثیر سلولی، کیفیت زندگی.

صنمبر صدیقی^۱، معصومه صابریان^{۱*}
معصومه نجفی^۲، عیسی جهانزاد^۳
رامش عمرانی‌پور^۲، سیدرضا صفایی
نودهی^۱، ساقی وزیری^۳

۱- گروه خون و سرطان بالغین (هماتولوژی و مدیکال انکولوژی)، انستیتو کانسر ایران، تهران، ایران.

۲- گروه جراحی انکولوژی، انستیتو کانسر ایران، تهران، ایران.

۳- گروه پاتولوژی، انستیتو کانسر ایران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، گروه خون و انکولوژی ارتش و نیروی انتظامی، بیمارستان فوق تخصصی ولی عصر، خیابان ولی عصر، بالاتر ونک، تهران، ایران.

تلفن: ۰۲۱-۸۱۱۳۳۵۱۵۳
E-mail: dr_ms_saberian@yahoo.com

مقدمه

سرطان‌ها، از جمله سرطان پستان می‌گردد.^۱ بیماران مبتلا به دیابت که متفورمین مصرف می‌کنند، نسبت به بیمارانی که از درمان‌های دیگر استفاده کرده‌اند، ریسک پایین‌تری در ابتلا به سرطان پستان دارند.^۲ همچنین مطالعات پیش‌بالینی گویای تحریک مرگ سلول‌های سرطانی توسط این دارو موجود است.^۳ در بافت پستان، میتوکندری سلول‌ها نقش مهمی ایفا می‌کنند. میتوکندری‌ها برای تولید میزان زیادی انرژی به فسفریل‌دار کردن اکسایشی اقدام می‌کنند. سلول‌های

سرطان پستان شایعترین سرطان تشخیص داده شده و یکی از اصلی‌ترین عوامل مرگ و میر زنان در سرتاسر جهان است.^۱ دیابت ملیتوس نوع ۲ به‌عنوان یک عامل خطر در ابتلا به سرطان پستان به حساب می‌آید^۲ و نتایج مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مصرف متفورمین، اولین دارو در درمان دیابت نوع ۲، باعث کاهش ریسک

خارج شد. چهار بیمار پس از امضای رضایت‌نامه بدون مصرف دارو از ادامه همکاری انصراف دادند. داروی متفورمین (۵۰۰ mg) سه بار در روز همراه غذا برای متوسط زمانی سه هفته متوالی تجویز گردید. عوارض دارو بر اساس کرایتریای انستیتو ملی سرطان آمریکا (NCI) ثبت شد.

نمونه‌ها بلافاصله پس از عمل جراحی در فرمالین ۱۰٪ ثابت شدند و پس از سه ساعت فرمالین تعویض شد. پس از ۲۴ ساعت پاساژ بافتی توسط Excelsior™ AS Tissue Processor (Thermo Fisher Scientific Inc., Wilmington, USA) میکرونی از تمام بلوک‌های پارافینی Microtome Rotary MR 2258, (Fisher Scientific Inc., Wilmington, USA) میکرونی از تمام بلوک‌های پارافینی (Histo Line Laboratories S.r.l., Milano, MI, Italy) تهیه گردید. برای عمل ماسک‌زدایی پس از پارافین‌زدایی نمونه‌ها در داخل کوپلین ظرف بافر سترات قرار داده شدند و به مدت ۲۰ دقیقه در دستگاه ماکروویو در دمای ۹۵ °C قرار گرفتند. مهار پراکسیداز بافتی با آب اکسیژنه انجام گرفت. جهت انجام این آزمون از آنتی‌بادی مونوکلونال Ki-67 سفارش شده توسط طب آسیا (RTU-Ki-67-MM1, Novocastra Laboratories Ltd, Norwell, MA, USA) استفاده گردید. پس از رنگ‌آمیزی زمینه بافت‌ها با هماتوکسیلین لام‌ها با میکروسکوپ نوری مطالعه شدند. اسلایدهای گروه کنترل و مداخله توسط یک نفر و به صورت Blind در ۱۰ میدان دید و در شرایط یکسان مطالعه شدند.

برای شمارش تعداد سلول‌ها از میکروسکوپ نوری Motic با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر و Motic Images Plus Software, version 2.0ML (Motic Instruments, Richmond, BC, Canada) استفاده شد. شدت رنگ‌پذیری بر اساس وسعت میدان دید میکروسکوپی، رسوب مواد کروموزنیک در هسته و سینتوپلاسم سلول تعیین گردید. بر اساس شدت و درصد رنگ‌پذیری سلول‌ها، اسلایدها به منفی، مثبت تقسیم‌بندی شدند. در صورتی که کمتر از ۱۰٪ سلول‌ها در اسلایدها رنگ گرفتند، منفی قلمداد شدند.

ابزار جمع‌آوری داده‌ها در این مطالعه پرسشنامه بود که از دو بخش سؤالات عمومی و پرسشنامه کیفیت زندگی سازمان پژوهش و درمان سرطان اروپا (EORTC QLQ-C30) تشکیل می‌گردید. سؤالات عمومی نیز شامل مشخصات جمعیتی (سن، جنس، وضعیت تأهل، شغل و سطح تحصیلات) و ویژگی‌های بالینی (نوع سرطان و

سرطانی، این ساز و کارهای تولید انرژی را تقویت می‌کنند به طوری که ظرفیت تولید انرژی میتوکندری را به پنج برابر ظرفیت طبیعی آن افزایش می‌دهند.^{۷,۸} داروی متفورمین باعث توقف این فرایند شده و در نتیجه رشد تومور را تحت تاثیر قرار می‌دهد. در روش مستقیم اثر متفورمین بر مسیر AMPK در سلول‌های سرطان و مهار Signaling و کاهش انکوژن‌هایی چون MTOR و TSC2 است.^۹ همچنین به صورت غیرمستقیم متفورمین موجب کاهش سطح انسولین و در نتیجه کاهش سطح رشد سلول‌های تومور می‌شود.^{۱۰}

گروه جدیدی از پژوهش‌ها به بررسی اثر بیولوژیک احتمالی داروها بر اندکس‌های تکثیر و تمایز سلولی در بدن بیمار و در فاصله بین نمونه‌برداری تشخیصی و جراحی می‌پردازند. تعداد انگشت‌شمار از این دست مطالعات در مورد اثر متفورمین بر سرطان پستان انجام شده است که نتایج متفاوت و حتی متناقض گزارش کرده‌اند.^{۹-۱۲} مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر متفورمین در بیماران مبتلا به سرطان پستان در فاصله کوتاه زمانی بین بیوپسی و جراحی بر فعالیت پرولیفراتیو تومور، در مقایسه با گروه کنترل انجام گردید.

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی آینده‌نگر، ۵۰ نفر از مراجعه‌کنندگان به درمانگاه سرطان بیمارستان امام خمینی (ره)، طی سال ۱۳۹۳ شرکت نمودند.

معیارهای ورود به مطالعه برای بیماران عبارت بودند از: تایید بدخیمی در نمونه بیوپسی، عدم نیاز به شیمی‌درمانی پیش از جراحی، عدم متاستاتیک بودن تومور. با توجه به اینکه همزمان مطالعه دیگری در گروهی دیگر از بیماران که دیابتیک نبودند و دارویی استفاده نمی‌کردند جهت مقایسه گیرنده هورمونی در نمونه بیوپسی و جراحی در حال انجام بود این گروه به‌عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. بیماران پس از توضیح روش کار و عوارض احتمالی داروی متفورمین و دریافت رضایت‌نامه‌ی کتبی بر اساس معاهده هلسینسکی و مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران وارد طرح شدند. در مجموع ۵۰ بیمار وارد مطالعه شدند که از این بین ۳۰ بیمار در گروه مداخله و ۲۰ بیمار در گروه کنترل قرار گرفتند، یک بیمار در گروه مداخله به علت عدم همکاری در مصرف منظم متفورمین از طرح

نشان داده شده است. در بین دو گروه تفاوت معنادار آماری از نظر سن، وزن، مرحله تومور وجود نداشت. در بررسی دو گروه مداخله و کنترل درجه تمایز تومور در گروه کنترل اغلب در مراحل ۱ و ۲ (۸۰٪) در گروه درمان در مرحله ۲ قرار داشت. بیمارانی که برای مطالعه انتخاب شده بودند در مرحله ۱ و ۲ سرطان پستان قرار داشتند، حدود ۷۰٪ تحت لامپکتومی و حدود ۳۰٪ از بیماران تحت ماستکتومی قرار گرفتند. از لحاظ این متغیرها تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت. در گروه مداخله حدود ۸۰٪ از بیماران مثبت ER و ۸۰٪ PR مثبت داشتند. ۷۶٪ از بیماران Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) منفی بودند و ۵۴٪ از بیماران از لحاظ P53 منفی بودند (جدول ۱).

میانگین Ki-67 در گروه مداخله از ۳۵/۱۴ درصد در زمان بیوپسی به ۲۹/۶ درصد کاهش یافته بود این کاهش از نظر آماری معنادار بود و در گروه کنترل Ki-67 به صورت معناداری از ۲۴/۵٪ به ۳۰/۶٪ افزایش یافته بود. اختلاف گروه کنترل و گروه مداخله از لحاظ آماری معنادار بود. (جدول ۲). در گروه مداخله سطح سرمی انسولین و قند ناشتا ضربدر انسولین ناشتا تقسیم بر ۴۰۵ (HOMA score) به صورت معناداری کاهش نشان داد (جدول ۳). از لحاظ کیفیت زندگی و عوارض، بیماران تحت درمان متفورمین تغییرات معناداری پیش و پس از درمان با متفورمین نشان ندادند. ۱۱ بیمار احساس تحریک‌پذیری و بی‌حوصلگی و به همین تعداد اشکال خفیف در به‌یاد آوردن اتفاقات، هشت بیمار افسردگی خفیف و چهار بیمار اختلال در زندگی خانوادگی را پیش و پس از دوره درمان متفورمین ذکر کردند و تفاوتی با گروه کنترل مشاهده نشد. تعداد ۱۳ نفر تهوع خفیف و چهار بیمار یبوست را در دوره درمان متفورمین بدون اختلال در مصرف قرص ذکر نمودند.

بحث

به‌تازگی مطالعاتی با عنوان Window of opportunity برای بررسی آثار بیولوژیک داروها در فاصله بین نمونه‌برداری و درمان قطعی تومور (معمولا جراحی) برنامه‌ریزی می‌شود.^{۹-۱۱} به‌ویژه از این پژوهش‌ها جهت بررسی درمان‌های هدفمند و هورمون درمانی در سرطان پستان در سال‌های اخیر به چاپ رسیده است.^{۱۱-۱۲} گزارشاتی

زمان تشخیص) بود. پرسشنامه EORTC QLQ-C30 یک مقیاس ۳۰ آیتمی است که به منظور سنجش کیفیت زندگی بیماران مبتلا به انواع سرطان، توسط آرونسون و در سال ۱۹۸۷ تهیه شده است. مطالعات اعتباریابی این پرسشنامه آن را به‌عنوان یک مقیاس معتبر و پایا برای ارزیابی کیفیت زندگی بیماران سرطانی در موقعیت‌های پژوهشی چند فرهنگی تأیید کرده‌اند.^{۱۳}

این مقیاس به فارسی ترجمه گشته و روایی و پایایی آن مورد تأیید قرار گرفته است.^{۱۴} (پرسشنامه EORTC QLQ-C30 به‌صورت مصاحبه چهره به چهره توسط یک پزشک با بیماران تکمیل گردیده و در پایان مصاحبه، وضعیت اطلاع بیماران از تشخیص سرطان به واسطه پاسخگویی جداگانه بیماران و خانواده‌های آن‌ها به سؤالاتی در زمینه میزان آگاهی بیمار از ماهیت بیماری و علت بستری شدن آن‌ها و ... مشخص گردید. مشخصات جمعیتی و خصوصیات بالینی مستقیم از پرونده بیماران استخراج گردید.)

کلیه بیماران مشکوک به ابتلا به کانسر پستان در انستیتو کانسر اول نمونه‌برداری می‌شوند و سپس با توجه به نظر نهایی در تومور مورد مورد روش درمانی انتخاب می‌شود.

از آنجا که درمان با متفورمین در این فاصله زمانی انجام شد، منجر به تاخیری در زمان جراحی به واسطه این طرح نگردید. همچنین میزان CRP, ESR, Fasting blood glucose, Fasting insulin در خون بیمار پیش و پس درمان با متفورمین اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با کمک Stata software, version 11 (Stata Corp., College Station, TX, USA) انجام شد. از آنالیز Chi-square test برای بررسی اختلاف بین فراوانی وضعیت‌های دموگرافیک بین دو گروه و از Student's t-test برای بررسی وجود اختلاف در میانگین وضعیت‌های دموگرافیک بین دو گروه کنترل و مداخله استفاده شد. همچنین از آزمون Paired t-test برای بررسی تغییرات هر یک از متغیرها در مقایسه پیش و پس از درمان استفاده شد. سطح معنادار بودن نتایج آماری $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۲۰ بیمار در گروه کنترل و ۲۵ بیمار در گروه مداخله (تحت درمان با متفورمین) قرار گرفتند. مشخصات دموگرافیک در جدول ۱

سرطان پستان بیماران در فاصله بین بیوپسی و جراحی تومور انجام شد. بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر تجویز متفورمین در این دوره

از محاسن و معایب این نوع پژوهش‌ها هم موجود است.^{۱۵-۱۷} مطالعه حاضر جهت ارزیابی اثرات کوتاه‌مدت متفورمین بر تکثیر سلولی

جدول ۱: مشخصات تومور افراد تحت مطالعه به تفکیک گروه کنترل و مداخله

متغیر	تعداد(درصد) در گروه کنترل	تعداد(درصد) در گروه مداخله	اختلاف معنادار بین گروه کنترل و مداخله
درجه تمایز (Grade تومور)			
G1	۸(۴۰)	۲(۸)	
G2	۸(۴۰)	۱۸(۷۲)	
G3	۴(۲۰)	۵(۲۰)	
T (اندازه تومور)			
۱	۵(۲۵)	۱۷(۲۸)	۰/۰۹
۲	۱۵(۷۵)	۱۷(۶۸)	
۳	---	۱(۴)	
درگیری لنف نود			
دارد	۱۲(۶۰)	۱۳(۴۸)	۰/۳
ندارد	۸(۴۰)	۱۲(۵۲)	
M (وضعیت مناساز)			
دارد	۰		۰/۰۵
ندارد	۲۵(۱۰۰)	۲۰(۱۰۰)	
روش جراحی			
MRM	۹(۳۶)	۵(۲۵)	۰/۰۹
BCS	۱۶(۶۴)	۱۵(۷۵)	
لنفادنکتومی			
دایسکسیون داشته است	۹(۳۶)	۶(۳۰)	۰/۸۸
دایسکسیون نداشته است (Sentinel node شده‌اند)	۱۶(۶۴)	۱۴(۷۰)	۰/۷
گیرنده استروژنی			
مثبت	۲۰(۸۳/۳)	۱۵(۷۵)	۰/۳
منفی	۴(۱۶/۷)	۵(۲۵)	
گیرنده پروژسترونی			
مثبت	۲۰(۸۳/۳)	۱۶(۸۰)	۰/۰۹
منفی	۴(۱۶/۷)	۴(۲۰)	
گیرنده HER2			
مثبت	۶(۲۴)	۴(۲۰)	۰/۴
منفی	۱۹(۷۶)	۱۶(۸۰)	
گیرنده P53			
مثبت	۱۱(۴۵/۸)	۱۰(۵۰)	۰/۳
منفی	۱۳(۵۴/۲)	۱۰(۵۰)	

Modified radical mastectomy (MRM), Breast-conserving surgery (BCS)

جدول ۲: تغییر Ki-67 از زمان بیوپسی بیماران تا پس از جراحی آنان و بررسی اختلاف بین دو گروه کنترل و درمان

P*	اختلاف میانگین پیش و پس از درمان	Ki-67 در زمان جراحی میانگین (SD)	Ki-67 در زمان بیوپسی میانگین (SD)	
۰/۰۲ (معنادار)	۶/۱	۳۰/۶(۷/۲)	۲۴/۵(۱۳/۱۲)	گروه کنترل
۰/۰۲ (معنادار)	۵/۵۴	۲۹/۶(۱۸/۵)	۳۵/۱۴(۲۲/۴)	گروه مداخله
۰/۰۱ (معنادار)	۱۱/۶			معنادار بودن اختلاف بین گروه کنترل و مداخله

*آزمون آماری: Paired t-test, P<۰/۰۵. معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: تغییرات گلوکز ناشتا، انسولین سرم، CRP و HOMA score پیش و پس از رژیم متفورمین

معنادار بودن اختلاف	میانگین پس از درمان با متفورمین	میانگین پیش از درمان با متفورمین	
۰/۲	۹۲/۷(۲۱/۴)	۹۲/۴۸(۲۴/۹)	گلوکز ناشتای سرم (mg/dl)
۰/۰۴	۱۱/۷۵(۴/۹)	۱۴/۳(۷/۶)	انسولین سرم (IU/ml)
۰/۱	۲/۴(۱/۱)	۳/۲(۲/۱)	CRP (mg/l)
۰/۰۷	۲/۸(۱/۲۵)	۳/۴(۱/۸)	HOMA score

*آزمون آماری: Paired t-test, P<۰/۰۵. معنادار در نظر گرفته شد.

در این مطالعه و در مطالعه‌ی دیگری که از Cazzaniga و همکاران به چاپ رسیده است تأثیر متفورمین تا حدود زیادی وابسته به سطح متابولیک بیماران شناخته شده است.^{۱۹} با توجه به اینکه میانگین HOMA score در بیماران تحت مطالعه ما بالا بوده است به نظر می‌رسد، یافته‌های مطالعه حاضر در تضاد با یافته‌های این پژوهشگران نباشد، به نحوی که با توجه به بالاتر بودن سطح انسولین و HOMA score در تمامی بیماران تحت مداخله متفورمین موثر بوده و منجر به کاهش سطح پرولیفراسیون سلولی و در نتیجه کاهش Ki-67 شده است.

اما یکی از یافته‌هایی که شاید می‌تواند به‌عنوان مخدوش‌کننده در این پژوهش و در تمامی مطالعات Window of opportunity باشد، مقایسه بین روش بیوپسی و جراحی است، به نحوی که Romero و همکاران بر این باور بودند، حتی در بیمارانی که تحت شیمی درمانی نتوادیوانت قرار نمی‌گیرند، در مقایسه بین سلول‌های Core biopsy و

کوتاه منجر به کاهش معنادار سطح Ki-67 گردید. یافته‌های مشابهی در مطالعه Hadad و همکاران پیش‌تر گزارش شده است.^{۱۲} در این مطالعه هشت بیمار مبتلا به سرطان پستان غیردیابتی برای اولین بار تحت درمان یک هفته‌ای با ۵۰۰ mg متفورمین و در ادامه ۱ روزانه برای یک هفته دیگر تا زمان جراحی قرار گرفتند. در ادامه ۴۷ بیمار به دو گروه پلاسبو و درمان تقسیم شدند، در نهایت در گروه درمان درصد رنگ‌گیری Ki-67 به صورت معناداری کاهش یافته بود. البته در گروه کنترل بر خلاف پژوهش حاضر تفاوت معناداری در سطح رنگ‌پذیری ایجاد نشده بود.^{۱۱} همچنین در مطالعه Niraula و همکاران که به بررسی ۲۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان پرداخته است، کاهش Ki-67، تنها در بیمارانی که کاهش معناداری در سطح مقاومت به انسولین اتفاق افتاده بود مشاهده گردید.

البته در این مطالعه متفورمین سه روز پیش از جراحی قطع شده بود، بنابراین تنها اثر باقی مانده دارو سنجیده شده بود.^{۱۸}

مقابله با Tumor genesis دارد در این روش با فعال ساختن AMPK منجر به Down regulation مربوط به مسیر mTOR منجر به کاهش بقای سلول‌های سرطانی و رشد سلول‌های سرطانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌شود.^{۱۹، ۲۰} در این روش سطح P53 به‌عنوان یکی از مهمترین پروژنه‌های مهار کننده رشد سرطان نیز افزایش نشان می‌دهد.^{۱۹} در مطالعه حاضر هیچ یک از عوامل مرتبط با این روش اثر متفورمین مورد بررسی قرار نگرفته است.

مطالعات وسیع‌تر و با روش‌شناسی قوی‌تر برای یافتن اثرات مستقیم روی آپوپتوز و اثرات درمانی طولانی‌مدت این دارو در درمان ادجوانت ضرورت دارد.

مطابق یافته‌های این مطالعه مصرف متفورمین در گروه درمان موجب کاهش معنادار سطح انسولین خون و سطح مقاومت به انسولین (HOMA score) در بیماران گردید. مطالعه حاضر نشان داد مصرف متفورمین حتی در یک دوره درمانی کوتاه‌مدت می‌تواند تاثیر معناداری در مهار رشد سلول‌های سرطانی پستان داشته باشد.

سپاسگزار: این مقاله حاصل پایان‌نامه فوق تخصصی خون و انکولوژی با عنوان "بررسی اثر متفورمین بر اندکس‌های فعالیت تومور اولیه پستان در بیماران غیردیابتیک در یک مطالعه آینده‌نگر" می‌باشد.

از سرکار خانم دکتر صدف علیپور که در انتخاب گروه کنترل طرح همکاری همه جانبه داشته‌اند و همچنین از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران که این مقاله دستاورد طرح مورد حمایت آن مرکز با کد ۲۴۰۵۰-۵۱-۰۳-۹۲ است، صمیمانه تشکر و قدردانی به‌عمل می‌آید.

جراحی، تغییرات معنادار در Ki-67 را می‌توان مشاهده کرد.^{۲۰} با این حال در هیچیک از مطالعات بالینی بررسی‌کننده متفورمین چنین کاهش در Ki-67 گزارش نشده است، همچنین در مطالعه حاضر Ki-67 به صورت معناداری از بیوپسی تا زمان جراحی در گروه کنترل افزایش داشته است. شاید جمعیت محدود در مطالعه Romero و همکاران از عوامل چنین نتیجه‌گیری بوده است.^{۲۰} بنابراین با توجه به وجود گروه کنترل و مقایسه گروه کنترل و مداخله تفاوت بین بیوپسی و جراحی نمی‌تواند عامل مخدوش‌کننده مهمی در مطالعه حاضر باشد.

مطابق یافته‌های حاضر مصرف متفورمین در گروه درمان موجب کاهش معنادار سطح انسولین خون و سطح مقاومت انسولین (HOMA score) در بیماران شده بود، به نحوی که سطح انسولین ناشتا در بیماران تحت درمان در حین بیوپسی حدود $14/3 \mu\text{U}/\mu\text{L}$ بوده که بعد از درمان به $11/75 \mu\text{U}/\mu\text{L}$ کاهش یافت که از لحاظ آماری و همچنین سطح HOMA score از سطح $3/4$ به $2/8$ کاهش یافت که از نظر آماری در مرز معنادار قرار گرفته بود.

در واقع نشانگر کاهش در انسولین و کاهش در مقاومت به انسولین به عنوان مکانیسم اثر متفورمین در کاهش میزان Proliferation و افزایش میزان پاسخ به درمان بیماران است.

در این روش در واقع خروج قند هیپاتیک کاهش یافته و در نتیجه انسولین کاهش می‌یابد. با توجه به اینکه در سطح بسیاری از سلول‌های تومورال، گیرنده‌های رشد وابسته به انسولین وجود دارد، سطوح بالای انسولین خون می‌تواند منجر افزایش تولید و تقسیم سلول‌های بدخیم شود.^{۲۱} البته متفورمین یک روش مستقیم نیز در

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86.
2. Sen S, He Y, Koya D, Kanasaki K. Cancer biology in diabetes. *J Diabetes Investig* 2014;5(3):251-64.
3. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(3):e33411.
4. De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, Leeflang S, Ruiter R, van Eijck CH. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg* 2013;100(11):1421-9.
5. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(11):1451-61.
6. Cazzaniga M, DeCensi A, Pruneri G, Puntoni M, Bottiglieri L, Varricchio C, et al. The effect of metformin on apoptosis in a breast cancer presurgical trial. *Br J Cancer* 2013;109(11):2792-7.
7. Thompson AM. Molecular pathways: preclinical models and clinical trials with metformin in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(10):2508-15.
8. Dowling RJ, Niraula S, Chang MC, Done SJ, Ennis M, McCready DR, et al. Changes in insulin receptor signaling underlie neoadjuvant

- metformin administration in breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study. *Breast Cancer Res* 2015;17:32.
9. Moller T, Lillelund C, Andersen C, Ejlersten B, Nørgaard L, Christensen KB, et al. At cancer diagnosis: a 'window of opportunity' for behavioural change towards physical activity. A randomised feasibility study in patients with colon and breast cancer. *BMJ Open* 2013;3(11):e003556.
 10. Wang T, Seah S, Loh X, Chan CW, Hartman M, Goh BC, et al. Simvastatin-induced breast cancer cell death and deactivation of PI3K/Akt and MAPK/ERK signalling are reversed by metabolic products of the mevalonate pathway. *Oncotarget* 2016;7(3):2532-44.
 11. Schwab RB, Kato S, Crain B, Pu M, Messer K, Weidner N, et al. A window-of-opportunity biomarker study of etodolac in resectable breast cancer. *Cancer Med* 2015;4(10):1583-8.
 12. Hadad S, Iwamoto T, Jordan L, Purdie C, Bray S, Baker L, et al. Evidence for biological effects of metformin in operable breast cancer: a pre-operative, window-of-opportunity, randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128(3):783-94.
 13. Generali D, Ardine M, Strina C, Milani M, Cappelletti MR, Zanotti L, et al. Neoadjuvant treatment approach: the rosetta stone for breast cancer? *J Natl Cancer Inst Monogr* 2015;2015(51):32-5.
 14. Arnaout A, Robertson S, Kuchuk I, Simos D, Pond GR, Addison CL, et al. Evaluating the feasibility of performing window of opportunity trials in breast cancer. *Int J Surg Oncol* 2015;2015:785793.
 15. Bonanni B, Puntoni M, Cazzaniga M, Pruneri G, Serrano D, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Dual effect of metformin on breast cancer proliferation in a randomized presurgical trial. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2593-600.
 16. Niraula S, Dowling RJ, Ennis M, Chang MC, Done SJ, Hood N, et al. Metformin in early breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135(3):821-30.
 17. Cazzaniga M, DeCensi A, Pruneri G, Puntoni M, Bottiglieri L, Varricchio C, et al. The effect of metformin on apoptosis in a breast cancer presurgical trial. *Br J Cancer* 2013;109(11):2792-7.
 18. Romero Q, Bendahl PO, Klintman M, Loman N, Ingvar C, Rydén L, et al. Ki-67 proliferation in core biopsies versus surgical samples - a model for neo-adjuvant breast cancer studies. *BMC Cancer* 2011;11:341.
 19. DeCensi A, Puntoni M, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A, Johansson HA, Cazzaniga M, et al. Differential effects of metformin on breast cancer proliferation according to markers of insulin resistance and tumor subtype in a randomized presurgical trial. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(1):81-90.
 20. Esposito A, Criscitiello C, Curigliano G. Neoadjuvant model for testing emerging targeted therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2015;2015(51):51-5.

Metformin effect on a cohort of non-diabetic patients with early breast cancer

Abstract

Received: 12 Sep. 2015 Revised: 11 Jun. 2016 Accepted: 24 Jun. 2016 Available online: 25 Jun. 2016

Sanambar Sadighi M.D.¹
Maasoumeh Saberian M.D.^{1*}
Maasoumeh Najafi M.D.²
Issa Jahanzad M.D.³
Ramesh Omranipoor M.D.²
Sayyed Reza Safaee Nodehi M.D.¹
Saghi Vaziri³

1- Department of Medical Oncology, Cancer Research Center of Iran Cancer Institute, Tehran, Iran.

2- Department of Surgical Oncology, Iran Cancer Institute, Tehran, Iran.

3- Department of Pathology, Iran Cancer Institute, Tehran, Iran.

Background: Metformin has been suggested as anti-cancer in retrospective studies. We design a prospective controlled study about metformin efficacy in the window time between biopsy and definite surgery with changes of Ki-67 as the primary endpoint.

Methods: The primary cohort had composed of 50 pathologically diagnosed invasive breast cancers, accrued in Medical Oncology Department of Iran Cancer Institute from February to November 2014. Patients neither had indication of neoadjuvant chemotherapy, nor involved with diabetes mellitus. They followed during the time period of biopsy and definitive surgery with taking tests on pathology specimens for ER, PgR, HER-2/neu and Ki-67 index. We checked fasting insulin and glucose level as well as quality of life and adverse effects in both times in the intervention group. Metformin (1500 mg/day) was prescribed to intervention group from pathology report to the night before surgery.

Results: From 45 patients, 25 had been received metformin for median time of 2.8 weeks. Controlled group included 20 patients who followed in the window time. There were no statistically significant differences between two groups regarding baseline clinical and tumor characteristics such as age, stage, grade, ER, PgR, HER2 status, time and type of surgery. However, immunohistochemistry study showed decrease of median Ki-67 from 35.14 to 29.6% in the intervention group and increase from 24.5 to 30.6 in the control group. Both of these results were statistically significant. Patients tolerated metformin very well, but mild gastrointestinal symptoms were seen in 30% of cases. There was a correlation between metabolic factor of HOMA score (fasting insulin level fasting blood sugar/405) and changes in Ki-67.

Conclusion: In the present study metformin prescription in the short period of time between Biopsy and definite surgery had shown inhibition of breast cancer cell growth. We found relationship between metformin anti-proliferative effect and glucose and insulin metabolism. To find direct apoptotic stimulation of metformin and long-term results of this drug further studies in the adjuvant settings with cooperation of pharmacokinetic groups are recommended.

Keywords: breast cancer, metformin, proliferation activity, quality of life.

* Corresponding author: Department of Hematology-Oncology Ward-Police and Military School of Medical Sciences, Valiasr Hospital, Valiasr St., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 811235153
E-mail: dr_ms_saberian@yahoo.com