

*Т.Ю. Семиглазова<sup>1,2</sup>, М.А. Осипов<sup>1,4</sup>, П.В. Криворотько<sup>1,2</sup>, В.В. Клименко<sup>1</sup>, Г.А. Дашиян<sup>1</sup>, Р.М. Палтубев<sup>1</sup>, Е.К. Жильцова<sup>1</sup>, Т. Т. Табагуа<sup>1,3</sup>, А.В. Комяхов<sup>1</sup>, К.С. Николаев<sup>1</sup>, В.А. Косторов<sup>4</sup>, В.С. Аполлонова<sup>1</sup>, В.О. Башлык<sup>1</sup>, Р.В. Донских<sup>1</sup>, Б.С. Каспаров<sup>1</sup>, А.В. Новик<sup>1,5</sup>, Е.В. Цырлина<sup>1</sup>, А.Н. Полторацкий<sup>1</sup>, Е.А. Бусько<sup>1</sup>, В.В. Семиглазов<sup>1,3</sup>, А.С. Артемьева<sup>1</sup>, С.В. Иванов<sup>3</sup>, Л.М. Берштейн<sup>1</sup>, В.Н. Анисимов<sup>1</sup>, А.М. Беляев<sup>1,2</sup>, В.Ф. Семиглазов<sup>1,2</sup>*

## Метформин и мелатонин в неoadьювантной гормонотерапии местно-распространенного рака молочной железы

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,

<sup>4</sup>ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер»,

<sup>5</sup>ФГБОУ «Санкт — Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Материалы и методы.** Изучено влияние мелатонина (МЛТ) и метформина (МТФ) на эффективность неoadьювантной гормонотерапии торемифеном у 54 больных местно-распространенным неспецифицированным эстрогенрецептор-позитивным раком молочной железы. Медиана возраста женщин составила 68 лет. В исследование включались больные без сахарного диабета в анамнезе. Первая группа пациенток (n=19) получала торемифен 120 мг внутрь ежедневно, вторая группа (n=16) — торемифен в сочетании с МЛТ 3 мг внутрь ежедневно на ночь, третья группа (n=19) — торемифен в сочетании с МТФ в дозе 850 мг два раза в день внутрь ежедневно. Рандомизация выполнялась по схеме — 1:1:1. Длительность гормонотерапии во всех исследуемых группах составила 4 месяца. После окончания лечения все пациентки были прооперированы. Дальнейшее адьювантное лечение зависело от результатов послеоперационного патоморфологического заключения. Первичным критерием оценки эффективности неoadьювантной гормонотерапии торемифеном являлось снижение индекса пролиферации Ki-67% (суррогатного маркера эффективности гормонотерапии), основными вторичными критериями — объективный клинический ответ, патоморфологический ответ в опухоли и лимфатических узлах, качество жизни.

**Результаты.** В общей группе больных (n=54) частота снижения индекса пролиферации Ki-67 и частота объективного ответа составили 57% и 50% случаев соответственно. При этом частота снижения Ki-67% в группе «торемифен» составила 42%, в группе «торемифен+МЛТ» — 56%, в группе

«торемифен+МТФ» — 74%. Многофакторный анализ показал, что добавление МТФ к торемифену увеличивает шансы снижения Ki-67 по сравнению с группой терапии торемифеном в 4,2 раза (ОР 4,23 [95% ДИ 1,044-17.139], p=0,043). Важно, что только у больных группы «торемифен+МТФ» выявлена значимая корреляция между снижением индекса Ki-67 в опухоли и величиной индекса массы тела выше нормы (p=0,015). Полный патоморфологический ответ в опухоли и лимфатических узлах не был достигнут ни у одной больной. Объективный ответ в исследуемых группах составил 31,6%, 86,7% и 47,3% соответственно. Добавление МЛТ к гормонотерапии торемифеном достоверно увеличивало частоту объективного ответа с 31,6% до 86,7% ( $\chi^2 = 10,32$ , p=0,001). Включение в режим неoadьювантной гормонотерапии торемифеном МЛТ или МТФ не снижало качество жизни пациенток; при этом у 50% больных в группе «торемифен+МЛТ» наблюдалось улучшение сна.

**Ключевые слова:** мелатонин, метформин, торемифен, неoadьювантная гормонотерапия, местно-распространенный эстрогенрецептор-позитивный рак молочной железы

### Введение

Эстрогенрецептор-позитивный рак молочной железы регистрируется в 70-80% случаев, и в основном у женщин в постменопаузе. Гормонотерапия продолжительностью до 5-10 лет является обязательным компонентом адьювантной комплексной терапии эстрогенрецептор-позитивного рака молочной железы (ЭР+РМЖ) [12, 13]. Проведенные международные много-

**Таблица 1. Общая характеристика больных местнораспространенным неспецифицированным ЭР+РМЖ до начала неoadьювантной гормонотерапии торемифеном**

Показатели	Общая группа n=54		Группа №1 «Торемифен» n=19		Группа №2 «Торемифен+МЛТ» n=16		Группа №3 «Торемифен+МТФ» n=19	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Медиана возраста (годы)	68		68		68		68	
Критерии	n	%	n	%	n	%	n	%
Люминальный А (ЭР+/ПР+/HER2-/Ki67<35%)	41	76	15	79	11	69	15	79
Люминальный В (ЭР+/ПР+/HER2-/Ki67>35%)	13	24	4	21	5	31	4	21
Метастазы в аксиллярных лимфатических узлах	43	79,6	15	78,9	14	87,5	14	74,6
Менопауза	54	100	19	100	16	100	19	100
Нормальный ИМТ	16	30	7	37	5	31	4	21
Избыточная масса тела	15	28	3	16	7	43	5	26
Ожирение I ст.	15	28	7	37	2	12	6	31
Ожирение II ст.	4	7	1	5	1	7	2	11
Ожирение III ст.	4	7	1	5	1	7	2	11

Примечание\*.

В общей группе у больных (n=54) местно-распространенным ЭР+РМЖ сахарного диабета выявлено не было. Все больные в исследуемых группах не являлись носителями мутации BRCA 1 типа.

**Таблица 2. Эффективность неoadьювантной гормонотерапии торемифеном в исследуемых группах больных местно-распространенным ЭР+РМЖ**

Критерии эффективности	Общая группа n=54		Группа №1 «Торемифен» n=19		Группа №2 «Торемифен+МЛТ» n=16		Группа №3 «Торемифен+МТФ» n=19	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Объективный ответ	28	51,8	6	31,6	13	86,7***	9	47,3
Полный регресс	1	1,7	0	0	0	0	1	5,2
Частичный регресс	28	51,7	6	31,6	13	86,7	9	47,3
Стабилизация	25	46,6	13	68,4	3	13,3	9	47,3
Снижение индекса пролиферации Ki67	31	57	8	42	9	56	14	74
Медиана индекса Ki67 до/после, %	19,1/17,5		20/15		17,5/17,5		20/9	
Динамика изменения индекса пролиферации Ki67 по результатам многофакторного анализа****	НП		Референтная группа		ОР 3,137 95% ДИ 0,763-12,892 p=0,113		ОР 4,230 95% ДИ 1,044-17,139 p=0,043	

Примечания.

\*pCR в первичной опухоли и лимфатических узлах не был достигнут ни у одной больной; \*\*НП – неприменимо; \*\*\*  $\chi^2 = 10,32, p=0,001$ ;

\*\*\*\*в модель были включены следующие предикторы: вариант проведения гормонотерапии, возраст пациента.

центровые исследования и многолетний опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России позволяют рассматривать неoadьювантную эндокринотерапию как предпочтительную опцию в лечении старшей возрастной группы больных местно-распространенным ЭР+РМЖ [12, 13, 35-37, 39]. Поиск новых лекарственных препаратов с целью дополнительного воздействия на организм представляется чрезвычайно важной задачей, так как эндокринотерапия гормоночувствительного ЭР+РМЖ, наряду с увеличением продолжительности жизни, усугубляет клинико-метаболические обменные процессы в организме больных, оказывая негативное влияние на качество жизни. Противоопухолевая активность мелатонина (МЛТ) и метформина (МТФ) была показана в исследованиях *in vitro/in vivo* в отношении различных опухолевых штаммов, в частности клеточных линий рака молочной железы (РМЖ), а также в

эксперименте на моделях перевиваемого РМЖ по изучению комбинации МЛТ и МТФ с химиотерапией и гормонотерапией [1, 6, 8, 9, 11, 15-17, 30, 33]. Были выявлены преимущества в общей и безрецидивной выживаемости при использовании МТФ после радикального лечения больных РМЖ, принимавших препарат по поводу сахарного диабета [25, 27, 38]. В эпидемиологических исследованиях было отмечено снижение риска заболеваемости РМЖ у больных сахарным диабетом, получавших МТФ по сравнению с теми, кто не получал МТФ [2, 3, 10, 19-22, 28]. Клинических рандомизированных исследований по изучению МТФ, как комбинаторного агента стандартной противоопухолевой терапии РМЖ, до настоящего времени опубликовано не было. Эффективность же МЛТ исследовалась в двух мета-анализах, включающих сведения о больных солидными опухолями, получавших комбинацию МЛТ с лекарственной

**Таблица 3. Оценка динамики показателей качества жизни больных местнораспространенным ЭР+РМЖ, получавших гормонотерапию торемифеном в исследуемых группах**

Шкала***	Момент наблюдения	Медиана показателя качества жизни, баллы			p**
		Группа №1 «Торемифен» n=19	Группа №2 «Торемифен+МЛТ» n=16	Группа №3 «Торемифен+МТФ» n=19	
QL	Начало	9,0	9,0	9,0	0,838
	Окончание	10,0	10,0	9,0	
	p*	0,501	0,451	0,638	
PF	Начало	7,0	7,0	8,0	0,525
	Окончание	7,0	7,0	8,0	
	p*	0,622	0,085	0,972	
RF	Начало	2,0	2,0	2,0	0,841
	Окончание	2,0	2,0	2,0	
	p*	0,160	0,234	1,000	
EF	Начало	6,0	7,0	7,0	0,260
	Окончание	7,0	7,0	6,0	
	p*	0,587	0,541	0,108	
CF	Начало	2,0	2,0	2,0	0,867
	Окончание	3,0	3,0	3,0	
	p*	0,265	0,527	0,878	
SF	Начало	2,0	2,5	2,0	0,736
	Окончание	2,0	2,0	2,0	
	p*	0,414	0,334	0,792	
FA	Начало	5,0	5,5	6,0	0,679
	Окончание	5,0	5,0	5,0	
	p*	0,315	0,261	0,101	
NV	Начало	2,0	2,0	2,0	0,571
	Окончание	2,0	2,0	2,0	
	p*	1,000	0,564	0,366	
PA	Начало	2,0	3,0	3,0	0,739
	Окончание	2,0	2,5	2,0	
	p*	0,317	0,161	0,236	
DY	Начало	2,0	1,5	2,0	0,746
	Окончание	1,0	1,0	2,0	
	p*	0,527	0,059	0,480	
SL	Начало	2,0	2,0	2,0	0,243
	Окончание	2,0	1,0	2,0	
	p*	0,782	0,046	0,963	
AP	Начало	1,0	1,0	1,0	0,339
	Окончание	1,0	1,0	1,0	
	p*	0,180	0,564	0,942	
CO	Начало	1,0	1,0	1,0	0,744
	Окончание	1,0	1,0	1,0	
	p*	1,000	0,234	0,317	
DI	Начало	1,0	1,0	1,0	0,769
	Окончание	1,0	1,0	1,0	
	p*	0,157	1,000	0,739	
FI	Начало	2,0	2,0	1,0	0,253
	Окончание	1,0	2,0	1,0	
	p*	0,340	0,130	0,773	

Примечание.

\* Статистическая значимость для парного критерия Вилкоксона (сравнение значений показателей до и после неоадьювантной терапии);

\*\* статистическая значимость для критерия Краскела-Уоллиса (сравнение динамики показателя в трех группах).

\*\*\* Анкета EQRTC QLQ – C30 включала 30 вопросов и 5 функциональных шкал: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование (RF), эмоциональное функционирование (EF), когнитивное функционирование (CF), социальное функционирование (SF); 3 шкалы по симптомам - утомляемость (FA), тошнота/рвота (NV) и боль (PA); 6 пунктов - одышка (DY), нарушение сна (SL), потеря аппетита (AP), запоры (CO), диарея (DI), финансовые затруднения (FI).

противоопухолевой терапией. Лечение больных с разными стадиями и локализациями опухолевого процесса ассоциировалось со значимым повышением частоты объективных ответов, а также со снижением частоты нежелательных явлений [14, 29, 34, 40].

Все выше изложенное и определило актуальность настоящего рандомизированного проспективного клинического исследования, которое заключалась в оценке результатов неoadъювантной гормонотерапии торемифеном в сочетании с МТФ или МЛТ у больных местно-распространенным ЭР+ РМЖ.

## Материал и методы

Научно-исследовательская работа была выполнена в рамках одной из задач прикладного научного исследования Государственного задания Минздрава России под регистрационным номером №2.8 за 2015-2017 гг. научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России «Влияние мелатонина и метформина на эффективность противоопухолевого лечения (химиотерапии и гормонотерапии) у больных с местно-распространенным раком молочной железы». Научно-исследовательская работа (НИР) была одобрена локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Все больные до включения в НИР подписывали информированное согласие в двух экземплярах на основе ознакомления.

В исследование включены сведения о 54 больных местно-распространенным неспецифицированным ЭР+РМЖ, которые получали неoadъювантную гормонотерапию торемифеном в отделении опухолей молочной железы и наблюдались в клинко-диагностическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2015 по 2017 гг. Медиана возраста женщин составила 68 лет. Рандомизация выполнялась при помощи компьютерной программы — 1:1:1. Первая группа больных (n=19) получала торемифен в дозе 120 мг внутрь ежедневно, вторая группа (n=16) — торемифен совместно с МЛТ в дозе 3 мг внутрь ежедневно на ночь, третья группа (n=19) — торемифен в сочетании с МТФ в дозе 850 мг два раза в день внутрь ежедневно. Группы больных были сопоставимы по основным клинко-патоморфологическим характеристикам (табл. 1). Длительность терапии во всех группах составляла 4 мес. После неoadъювантной гормонотерапии всем больным было выполнено хирургическое вмешательство с последующим гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием. Решение вопроса о дальнейшей тактике адъювантного лечения больных местно-распространенным ЭР+РМЖ зависело от результатов патоморфологического заключения (степени ответа на неoadъювантную гормонотерапию торемифеном) и от ИГХ фенотипа резидуального РМЖ.

Первичным критерием эффективности неoadъювантной гормонотерапии у больных местно-распространенным ЭР+РМЖ была динамика снижения индекса пролиферации Ki-67 (до начала и после завершения гормонотерапии), основными вторичными критериями — объективный клинический ответ, патоморфологический ответ в опухоли и лимфатических узлах, качество жизни.

На этапе скрининга пациенткам выполнялась трепан-биопсия опухоли с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, экспрессии HER2; индекса пролиферативной активности Ki-67) и пункционная биопсия аксиллярных лимфатических узлов при подо-

зрении на их метастатическое поражение. Патоморфологическая оценка опухоли проводилась согласно критериям классификации ВОЗ (2012). При подсчете количества окрашенных визуализирующим агентом ядер клеток опухоли учитывалось процентное соотношение окрашенных и неокрашенных ядер клеток на 100 учтенных клеток в 10-ти репрезентативных полях зрения при увеличении×40. Результат индекса пролиферативной активности выдавался с указанием процента клеток, в которых определялась экспрессия белка к Ki-67.

Перед началом лечения и в динамике всем больным выполнялись УЗИ молочных желез с соноэластографией, маммография с оценкой по шкале BI-RADS, позитивная скintiграфия молочных желез и зон регионарного лимфооттока, остеосцинтиграфия, компьютерная томография органов грудной, брюшной полостей и малого таза с контрастированием. Оценка объективного ответа (полного + частичного регресса опухолевых очагов) проводилась каждые 2 месяца согласно критериям RECIST 1.1.

Больные на всех этапах неoadъювантной гормонотерапии находились под динамическим наблюдением эндокринолога: выполнялись осмотры перед началом терапии и далее каждые в два месяца на фоне лечения с обязательным забором крови для определения уровня глюкозы и инсулина. Кроме того, все пациенты перед началом лечения и на фоне проводимой терапии каждые 2 мес. заполняли опросники по качеству жизни EORTC QLQ C30, см далее табл. 3, рис. 2.

## Статистическая обработка данных

Анализ данных проводился с помощью статистической программы SPSS 17.0 (SPSS Corp, TX, USA). Проверка распределения изучаемых количественных данных проводилась путем построения гистограмм распределения и с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных данных независимых групп использовались критерии Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Для сравнений по типу «до-после» использовался парный критерий Вилкоксона. Критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера применялся для сравнения качественных данных. Ключевым условием проведения анализа многопольных таблиц — учет доли ячеек с ожидаемым числом наблюдений менее 5 (20% от общего числа ячеек многопольной таблицы) [4, 5, 7, 26].

## Результаты

Как отмечалось выше, первичным критерием оценки суррогатным маркером эффективности неoadъювантной гормонотерапии являлось снижение индекса пролиферации Ki-67%. Число случаев со снижением Ki-67 на фоне лечения в группе одной гормонотерапии составило 8 из 19 (42%), в группе гормонотерапии с МЛТ 9 из 16 (56%), в группе гормонотерапии с МТФ 14 из 19 (74%). При проведении однофакторного анализа не было выявлено влияния ни одного из факторов (возраст, индекс массы тела (ИМТ), индекс инсулинорезистентности, показатели иммунного статуса) на динамику Ki-67, за исключением вида проведенной терапии; при этом в группе «торемифен+МТФ» значение было близко к статистически значимому (p=0,053). Кроме того, у больных этой группы показана корреляция между

динамикой снижения индекса Ki-67 в опухоли и ИМТ (коэффициент Спирмена,  $p=0,015$ ): чем выше градация ИМТ (повышение градации: нормальная масса, избыточная масса и ожирение I, II и III степеней), тем в большей степени снижался Ki-67. В многофакторный анализ включались вариант терапии и возраст больных (как непрерывная переменная). При проведении многофакторного анализа было выявлено, что в группе «торемифен+МТФ» имеет место статистически значимое снижение индекса Ki-67 на фоне терапии — при использовании данного варианта неoadъювантной терапии шансы снижения индекса Ki-67 на фоне лечения были в 4,2 раза выше (95% ДИ 1,04-17,1) по сравнению с использованием только гормонотерапии (табл. 2, рис. 1).

Вторичными критериями оценки эффективности терапии были объективный клинический ответ, патоморфологический ответ в опухоли и лимфатических узлах, качество жизни. Объективный ответ в исследуемых группах равнялся 31,6%, 86,7% и 47,3% соответственно. Добавление МЛТ к гормонотерапии торемифеном достоверно увеличивало частоту объективного ответа с 31,6% до 86,7% ( $\chi^2 = 10,32$ ,  $p=0,001$ ). Полный патоморфологический ответ в опухоли и лимфатических узлах не был достигнут ни у одной больной. Частота органосохраняющих операций в группах была сопоставима: 10,5%, 12,5% и 15,7% соответственно. Включение в режим неoadъювантной гормонотерапии торемифеном МЛТ или МТФ не снижало качество жизни пациенток; при этом у 50% больных в группе «торемифен+МЛТ» наблюдалось улучшение сна (табл. 2-3, рис. 1-2).

### Обсуждение

Несмотря на то, что неoadъювантная гормонотерапия не входит в стандарты лечения РМЖ в Российской Федерации, допустимо ее использование у отдельных групп пациентов. Первое рандомизированное исследование эффективности неoadъювантной гормонотерапии было представлено сотрудниками ФГБУ «НМИЦ» онкологии им. Н.Н. Петрова в 2004 году [13, 35]. По прошествии более 10 лет были представлены отдаленные результаты: показана тенденция к уменьшению показателей 10-летней безрецидивной выживаемости при люминальном А подтипе РМЖ у больных, получавших гормонотерапию экземеостаном в сравнении с полихимиотерапией (72,8% против 53,9%,  $p=0,062$ ); не выявлено достоверных отличий показателей безрецидивной выживаемости в группе больных люминальным В подтипом (41% против 40,0% соответственно) [35-37]. После этого было проведено достаточно большое количество исследований не-

oadъювантной гормонотерапии, 20 из которых были включены в последний мета-анализ (3490 пациентов). По результатам мета-анализа было выявлено, что неoadъювантная гормонотерапия различными ингибиторами ароматазы имеет сравнимые показатели по частоте объективного ответа с химиотерапией и при этом более низкий профиль токсичности. Также показано, что неoadъювантная гормонотерапия ингибиторами ароматазы является более эффективной, чем тамоксифен [39]. В нашем исследовании в качестве неoadъювантной гормонотерапии был выбран антиэстроген торемифен, который, по результатам одного из рандомизированных исследований приводит к большему числу объективных ответов, чем летрозол (результаты близки к статистически значимым — 65% объективных ответов в группе торемифена против 54% в группе летрозола,  $p=0,054$ ) [18].

Известно, что маркером эффективности неoadъювантной химиотерапии является достижение pCR [24], в то время как об эффективности неoadъювантной гормонотерапии можно судить по снижению индекса пролиферации Ki-67. Доказано, что чем выше значение Ki-67 перед началом неoadъювантной терапии, тем хуже отдаленные результаты лечения [31]. Более того, продемонстрирована прогностическая значимость динамики изменения Ki-67 на фоне гормонотерапии и химиотерапии. В исследовании ROETIC пациентки ( $n=4480$ ) с ранним РМЖ рандомизировались в соотношении 2:1 — 1-я группа получала летрозол 2,5 мг в течение 14-ти дней до операции и 14-ти дней после, 2-я группа не получала лечения. Первичной конечной точкой была общая выживаемость, которая при анализе данных оказалась равной в двух группах. Однако было выявлено, что изменение на фоне лечения значения Ki-67 с высокого на низкий ведет к повышению показателя 5-летней безрецидивной выживаемости на 10,7% [32]. В исследовании P. Cabrera — Galeana в 2018 году оценены отдаленные результаты лечения 435 пациенток, получивших неoadъювантную химиотерапию по поводу РМЖ. Пациенты, у которых не был достигнут pCR, были ретроспективно разделены на 2 группы: со снижением индекса Ki-67 в опухоли и без снижения индекса Ki-67 на фоне терапии. При анализе была выявлена более длительная БРВ и ОВ у пациенток из группы, где Ki-67 в опухоли снижался на фоне лечения [23]. Во время неoadъювантной гормонотерапии крайне редко достигается pCR и, как правило, ответ не превышает 5-10% [39], что подтверждается и нашим исследованием.

В нашем исследовании было продемонстрировано, что добавление МТФ к торемифену увеличивает шансы снижения Ki-67 по сравнению

с одним торемифеном в 4,2 раза (ОР 4,23 [95% ДИ 1,044-17.139],  $p=0,043$ ). Исходя из литературных данных, это позволяет коррелировать динамику снижения Ki-67 с увеличением БРВ и ОВ у больных группы «торемифен+метформин», по сравнению с теми, кто не получал метформина. Пациенты с повышенным ИМТ и ожирением (явным нарушением жира-углеводного обмена) лучше отвечали на терапию с включением метформина, что также проявлялось снижением Ki-67 на фоне лечения.

### Заключение

Эндокринотерапия местно-распространенного гормонрецептор-позитивного рака молочной железы (ЭР+РМЖ), наряду с улучшением показателей выживаемости, усугубляет клинико-метаболические обменные процессы в организме больных, оказывая негативное влияние на качество их жизни. Разработка и совершенствование методов патогенетически обоснованной корригирующей терапии метаболических и иммунных нарушений на разных этапах гормонального лекарственного лечения ЭР+РМЖ заслуживает несомненного внимания. Представляет интерес, в особенности с учетом механизма действия, дальнейшее изучение таких хорошо известных препаратов как мелатонин и метформин, которые, влияя на клинико-метаболические обменные процессы, способны индуцировать противоопухолевый ответ, по крайней мере у части больных.

### Прочая информация

Исследование зарегистрировано на сайте [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov). Регистрационный номер научно-исследовательской работы NCT02506790.

### ЛИТЕРАТУРА

- Анисимов В.Н., Физиологические функции эпифиза // Рос. Физиол. ж. им. И.М. Сеченова. — 1997. — Т. 83. — № 8. — С. 1-13.
- Берштейн Л.М. Антидиабетический бигуанид метформин и онкологическая заболеваемость // Сахарный диабет. — 2010. — № 3. — С. 45-48.
- Берштейн Л.М. Неоднозначность данных об эффективности метформина как средства, снижающего массу тела и предотвращающего опухолевый рост: причины и следствия // Ожирение и метаболизм. — 2012. — №2.
- Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Сравнение количественных данных двух парных выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и здравоохранение. — 2016. — № 3. — С. 5-25.
- Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS // Наука и здравоохранение. — 2016. — № 6. — С. 5-39.
- Мусатов С.А., Розенфельд С.В., Того У.Ф., и др. Влияние мелатонина на мутагенность и противоопухолевый эффект цитостатиков у мышей // Вопр. онкол. — 1997. — № 6. — С. 623-626.
- Наследов А. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных. — СПб.: Питер, 2011. — 400 с.
- Осипов М.А., Анисимов В.Н., Попович И.Г., Семиглазова Т.Ю. Мелатонин усиливает противоопухолевый эффект доксорубина на модели перевиваемой опухоли Эрлиха у самок мышей SHR // Вопр. онкологии. — 2016. — Т. 62. — № 1. — С. 146-149.
- Осипов М.А., Семиглазова Т.Ю., Попович И.Г. и др. Влияние метформина, мелатонина и их комбинаций с паклитакселом на рост перевиваемой HER2 положительной опухоли молочной железы у самок мышей FBV/N // Вопросы онкологии. — 2017. — Т. 63. — № 4. — С. 650-654.
- Осипов М.А., Семиглазова Т.Ю., Криворотько П.В. и др. Метформин в лечении рака молочной железы // Злокачественные опухоли. — 2017. — № 2. — С. 76-82.
- Попович И.Г., Панченко А.В., Тындык М.Л. и др. Влияние противоопухолевых препаратов и их комбинаций с мелатонином на рост перевиваемой опухоли молочной железы с инкорпорированным геном HER2/ neu у самок мышей FBV // Материалы VII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. — Казань, 2014. — С. 116.
- Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю. и др. Рекомендации по лечению рака молочной железы. — М.: Мегapolis, 2017. — 168 с.
- Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. и др. Неоадьювантная эндокринотерапия пациентов с эстроген-рецептор-положительным раком молочной железы // Сибирский онкологический журнал. — 2018. — Т. 17. — № 3. — С. 11-19.
- Семиглазова Т.Ю., Осипов М.А., Новик А.В. и др. Перспективы использования мелатонина в клинической онкологии // Злокачественные опухоли. — 2016. — № 4. — С. 21-29.
- Anisimov V.N. Metformin for cancer and aging prevention: is it a time to make the long story short? // Oncotarget. — 2015. — Vol. 6(37). — P. 398-407.
- Anisimov V.N. The solar clock of aging // Acta Geront. — 1994. — Vol. 45. — P. 10-18.
- Anisimov V.N., Zavarzina N.Y., Zabezhinski M.A. et al. Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CMBA mice // J. Gerontol. Biol. Sci. — 2001. — Vol. 56A. — P. 311-323.
- Azatyan S.K., Lubenets N.V., Kosse V.A. et al. Neoadjuvant hormone therapy with toremifene vs. letrozole of postmenopausal breast cancer patients // Annals of Oncol. — 2014. — Vol. 25(4). — P. 111-112.
- Berstein L.M., Vasilyev D.A., Iyevleva A.G. et al. Potential and real 'antineoplastic' and metabolic effect of metformin in diabetic and nondiabetic postmenopausal females // Future Oncol. — 2015. — Vol. 11(5). — P. 759-70.
- Berstein L.M. Metformin in obesity, cancer and aging: Addressing controversies // Aging. 2012. — Vol. 4(5). — P. 320-9.

21. Bodmer M., Meier C., Krähenbühl S. et al. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33. — P. 1304–8.
22. Bosco J., Antonsen S., Sørensen H. Metformin and incident breast cancer among diabetic women: a population-based case-control study in Denmark // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2011. — Vol. 20 (1). — P. 101–11.
23. Cabrera–Galeana P., Munos–Montano W., Lara–Medina F. et al. Ki67 Changes Identify Worse Outcomes in Residual Breast Cancer Tumors After Neoadjuvant Chemotherapy // *Oncologist*. — 2018. — Vol. 23(6). — P. 670–678.
24. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // *Lancet*. — 2014. — Vol. 12(384). — P. 164–72.
25. Hee J., Hyunwook K., Jong L. et al. Use of metformin and survival of diabetic women with breast cancer // *Curr. Drug Saf.* — 2013. — Vol. 8. — P. 357–63.
26. Hernan M.A., Hernandez-Diaz S., Robins J.M. A structural approach to selection bias // *Epidemiology*. — 2004. — Vol. 15 (5). — P. 615–625.
27. Kim H., Kwon H., Lee J. Metformin increases survival in hormone receptor-positive, HER2-positive breast cancer patients with diabetes // *Breast Cancer Res.* — 2015. — Vol. 17. — P. 64.
28. Libby G., Donnely L., Donnan P. 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. — Vol. 32. — P. 1620–1625.
29. Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care? // *Support. Care Cancer* — 2002. — Vol. 10(2). — P. 110–6.
30. Iliopoulos D., Heather A., Hirsch K. et al., Metformin decreases the doses of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types // *Cancer Res.* — 2011. — Vol. 71(9). — P. 3196–201.
31. Inwald E., Klinkhammer-Schalke M., Hofstadler F., Zeman F., Koller M. et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry // *Breast Cancer Res Treat.* — 2013. — Vol. 139(2). — P. 539–52.
32. Robertson J., Dowsett M., Bliss J., Morden J., Wilcox M. Et al Peri-operative aromatase inhibitor treatment in determining or predicting longterm outcome in early breast cancer — The POETIC\* Trial (CRUK/07/015) // *Cancer Res* — 2018. — Vol. 78(4). — DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS17-GS1-03.
33. Scherbakov A., Sorokin V., Tatarskiy V. Jr. et al. The Phenomenon of Acquired Resistance to Metformin in Breast Cancer Cells: The Interaction of Growth Pathways and Estrogen Receptor Signaling // *IUBMB Life*. — Vol. 68(4). — P. 281–292.
34. Seely D., Ping Wu., Heidy F. et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review an meta-analysis of randomized trials // *Integr. Cancer Ther.* — 2012. — Vol. 11(4). — P. 293–303.
35. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Ivanov V.I. et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal women with ER-positive breast cancer // *J. Clinical. Oncology*. — 2004. — Vol. 23. — P. 7S.
36. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. et al. Phase II randomized trial of primary endocrine therapy chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Cancer*. — 2007. — Vol. 110. — № 2. — P. 244–54.
37. Semiglazov V.F., Dashyan G.A., Semiglazov V.V. et al. P198 Prognostic values of breast cancer subtypes: from phase 2 randomized trial of neoadjuvant therapy // *The Breast*. — 2015. — Vol. 24. — S92.
38. Sonnenblick A., Agbor-Tarh D., Bradbury I. et al. Impact of Diabetes, Insulin, and Metformin Use on the Outcome of Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Primary Breast Cancer: Analysis From the ALTO Phase III Randomized Trial // *J. Clin. Oncol.* — 2017. — DOI: 10.1200/JCO.2016.69.7722.
39. Spring L., Gupta A., Reynolds K., et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review a meta-analysis // *JAMA Oncol.* — 2016. — Vol. 02(11). — P. 1477–1486.
40. Wang Y., Jin B., Ai F. et al. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Cancer Chemother. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 69(5). — P. 1213 — 1220.

Поступила в редакцию 30.08.2018 г.

*T.Yu. Semiglazova<sup>1,2</sup>, M.A. Osipov<sup>1,4</sup>, P.V. Krivorotko<sup>1,2</sup>, V.V. Klimenko<sup>1</sup>, G.A. Dashyan<sup>1</sup>, R.M. Paltuev<sup>1</sup>, E.K. Zhiltsova<sup>1</sup>, T.T. Tabagua<sup>1,3</sup>, A.V. Komyahov<sup>1</sup>, K.S. Nikolaev<sup>1</sup>, V.A. Kostorov<sup>4</sup>, V.S. Appolonova<sup>1</sup>, V.O. Bashlik<sup>1</sup>, R.V. Donskikh<sup>1</sup>, B.S. Kasparov<sup>1</sup>, A.V. Novik<sup>1,2</sup>, E.V. Tsirlina<sup>1</sup>, A.N. Poltoratsky, E.A. Busko<sup>1</sup>, V.V. Semiglazov<sup>1,3</sup>, A.S. Artemieva<sup>1</sup>, S.V. Ivanov<sup>3</sup>, L.M. Berstein<sup>1</sup>, V.N. Anisimov<sup>1</sup>, A.M. Belyaev<sup>1,2</sup>, V.F. Semiglazov<sup>1</sup>*

**Melatonin and metformin in neoadjuvant hormonotherapy in locally advanced breast cancer**

- <sup>1</sup>N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia,
- <sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
- <sup>3</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
- <sup>4</sup>State Budgetary Healthcare Institution “Leningrad Regional Oncology Dispensary”,
- <sup>5</sup> St. Peterburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg

Materials and methods. The effect of melatonin (MLT) and metformin (MTF) on the efficacy of neoadjuvant hormone therapy with toremifene was investigated in 54 patients with estrogen receptor-positive, locally advanced breast cancer (ER + BC). The average age of women was 67 years. The patients had no diabetes mellitus. The first group of patients (n = 19) received toremifene 120 mg per day, the second group (n = 16) — toremifene in combination with MLT 3 mg orally every night, the third group (n = 19) — toremifene in combination with MTF 850 mg twice daily. Randomization was performed — 1: 1: 1. The duration of therapy in all study groups was 4 months. After the end of treatment, all patients were undergone surgery. Further adjuvant treatment depended

on the results of the postoperative pathomorphological conclusion. The primary endpoint was a decrease in the Ki-67% level (a surrogate marker for the effectiveness of hormone therapy), the secondary endpoints were the objective response, a pathological response in the tumor and lymph nodes, and the quality of life.

**Results.** In all patients (n = 54), the frequency of decrease Ki-67 level and the frequency of objective response were 57% and 50%, respectively. At the same time, the incidence of Ki-67% level decrease in the «toremifene» group was 42%, in the «toremifene+MLT» group — 56%, in the «toremifene+MTF» group — 74%. Multifactor analysis showed that the addition of MTF to toremifene increases the chances of reducing Ki-67 compared with control 4.2 times (RR 4.23 [95% CI 1,044-17,139], p = 0.043). It is important that only in the patients of the «toremifene+MTF» group a significant correlation was found between the Ki-67 index decrease in the tumor and the BMI value above the norm (p = 0.015). A complete pathomorphological response in the tumor and lymph nodes was not achieved in any patient. The objective response in the study groups was 31.6%, 86.7% and 47.3%, respectively. The addition of MLT to hormone therapy with toremifene significantly increased the frequency of the objective response from 31.6% to 86.7% ( $\chi^2 = 10.32$ , p = 0.001). The inclusion into neoadjuvant hormone therapy with toremifene of MLT or MTF did not reduce the quality of life of patients, while in 50% of patients in the «toremifene+MLT» group there was an improvement in sleep.

**Key words:** melatonin, mmetformin, toremifene, neoadjuvant hormonotherapy, locally advanced ER positive breast cancer