

Endometrial Kanserde Metformin Kullanımı

Zeliha KARADENİZ

Öz

Endometrial kanser (EK) gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir. Önemli risk faktörleri olan obezite, Tip 2 Diabetes Mellitus ve insülin direncinin artışı ile birlikte tüm dünyada EK insidensi ve etkilenen genç hasta sayısı giderek artmaktadır. EK’de temel tedavi seçeneği olan cerrahi, fertilitiyi sonlandırması nedeni ile genç hastaları olumsuz olarak etkilemektedir. Ayrıca mevcut tedavi seçenekleri ileri evre ve rekürren EK’li hastalarda yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle EK’li hastalar için yeni, etkili, cerrahi olmayan ve konservatif tedavi seçenekleri geliştirilmesi zorunlu görünmektedir. Bu açıdan antidiyabetik bir ilaç olan metformin EK tedavisi için güçlü bir aday olarak düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endometrial kanser, Obezite, İnsülin direnci, Tip 2 Diabetes Mellitus, Metformin

Metformin Use in Endometrial Cancer

Abstract

Endometrial cancer (EC) is the most common cancer of the female genital tract in developed countries. Globally, the incidence of EC and the number of affected young patients is ever-increasing, especially with increasing obesity, Diabetes Mellitus type 2 and insülin resistance, all of which are important risk factors. Surgery, which is the main treatment option in EC, negatively affects young patients due to the termination of fertility. In addition, current treatment options are inadequate in patients with advanced stage and recurrent EC. Therefore it seems imperative to develop new, effective, non-surgical and conservative treatments strategies for with EC patients. In this respect, metformin, an antidiabetic drug, is considered to be a strong candidate for the management of EC.

Keywords: Endometrial cancer, Obesity, Insülin resistance, Diabetes Mellitus type 2, Metformin

Dr. Zeliha KARADENİZ İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Yazışma Adresi: İstanbul Aydın Üniversitesi, Beşyol Mahallesi İnönü Cad. No:38 34295 Küçükçekmece/İstanbul.

Tel: 444 1 428 e-posta: zelihakaradeniz@aydin.edu.tr

Geliş Tarihi: 27.11.2018 Kabul Tarihi: 11.12.2018

Giriş

Endometrial kanser (EK) gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir (1,2). Günümüzde obezite, insülin rezistansı ve tip 2 Diabetes Mellitus'un (T2DM) artışı ile birlikte, tüm dünyada EK insidensi ve bu hastalıktan etkilenen genç kadınların sayısı giderek artmaktadır. Gelecek 20 yıl içinde bu artışın %50-100'lere ulaşacağı öngörülmektedir (3-6).

Mevcut tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı nedeni ile erken aşamadaki EK'lerde bile mevcut en etkili ilk basamak tedavi, cerrahi işlemlerdir. Cerrahi tedavi maliyeti, komplikasyonları ve fertilitiyi sonlandırması nedeniyle bazı dezavantajlara sahiptir. EK'in giderek daha genç yaşlarda görülmesi fertilitiyi koruyan, konservatif yeni tedavi seçenekleri arayışını zorunlu kılmaktadır (7,8). Ayrıca ileri evre ve rekürrensi olan hastalar kötü prognoza sahiptir. Bu hastaların cerrahi, konvansiyonel kemoterapi, radyoterapi veya bu tedavi seçeneklerinin kombinasyonu ile tedavisi güçtür, bu grup hastalarda da yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi acil bir ihtiyaç olarak gündeme gelmektedir.

Uzun yıllardır antidiyabetik bir ilaç olarak kullanılan metformin, son dönemlerde EK tedavisinde yeni ve güçlü bir aday olarak dikkatleri çekmektedir.

Endometrial kanser

EK, kadınlarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Kadın üreme sisteminin en sık görülen malign tümörü olan EK, uterus boşluğunu kaplayan endometriumdan kaynaklanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde EK insidensi gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksektir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde kötü prognoz ve mortalite daha yüksektir (9).

Biyolojik, moleküler ve klinik parametreler baz alınarak EK'ler tip 1 ve tip 2 olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tip 1 EK (endometrioid, östrojen-dependent tip) en yaygın tiptir ve tüm EK vakalarının %80'nini oluşturmaktadır. Bunlar düşük gradelidir, çoğunlukla perimenopozal kadınlarda oluşur ve genellikle öncesinde veya

beraberinde endometrial hiperplazi eşlik etmektedir. Tip 2 EK (nonendometrioid, östrojen-independent tip) genellikle daha yaşlı kadınlarda görülür, agresif tümörlerdir ve östrojen stimülasyonu ile bağlantılıları yoktur. Tip 2 EK'ler atrofik endometriumdaki prekanseröz lezyonlardan veya endometrial poliplerden kaynaklanabilmektedirler. Ayrıca tip 1 EK ve tip 2 EK vakaları farklı gen ekspresyon profillerine sahiptir. Tip 1 EK vakalarında mikrosatellit instabilite ve fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN) mutasyonları yaygındır. Oysa tip 2 vakalarında sıklıkla p53 mutasyonları ve çeşitli kromozomlarda heterozigosite kaybı görülmektedir (10). Tip 1 EK vakalarında somatik PTEN mutasyonları görülme oranı %80'lere ulaşabilmektedir. PTEN, fosfatidilinozitol 3-kinaz/protein kinaz B/ rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (PI3K/AKT/mTOR) sinyal yolağını negatif olarak regüle eden bir tümör supressör proteindir ve pek çok değişik kanser tipinde mutasyonları olduğu saptanmıştır (8,10). Gerçek mekanizma tam olarak bilinmemesine rağmen, insülin/insülin büyüme faktör1(IGF1)/PI3K/AKT/mTOR ve mitojenle aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) sinyal yolaklarının aktivasyonunun EK oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu iki sinyal yolağı hücre proliferasyonunu ve hücre sağ kalımını artırarak kanser gelişmesinde ve kemorezistansta etkili olmaktadır (3,6,8,11).

Son yıllarda EK'de nükleer faktör kappa B (NFκB), sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü (STAT3) yolaklarının aktivasyonunun ve midkin ekspresyonunun arttığı ve E-kaderin ekspresyonunun da azalmış olduğu bildirilmiştir (10,12,13).

EK'de en belirgin semptomlar menstruasyon dışında düzensiz kanamalar ve kanlı akıntıdır. Obezite, diyabet, insülin rezistansı, progesteronla dengelenmemiş devamlı östrojen maruziyeti, aile hikayesi, nulliparite, tamoksifen kullanımı ve polikistik over sendromu (PCOS) risk faktörleri olarak tanımlanmakla birlikte insülin ve östrojen EK oluşumunda en önemli rolü üstlenmektedirler (3,8,14,15).

Östrojenlerin endometrial dokuda proliferatif faktörler olarak fonksiyon göstererek endometrial hiperplaziye yol açmaları nedeni ile endometriumun östrojene sürekli maruziyeti EK'in primer sebebi olarak kabul edilmektedir. Endojen östrojen seviyelerinin tip 1 EK'li kadınlarda sağlıklı kadınlara göre 3 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (8,9,16). Progesteron ve analogları EK hücrelerinin proliferasyonunu ve sağ kalımını suprese eder. Progesteron endometriumda östrojenin oluşturduğu büyüme ve hiperplaziyi antagonize ettiğinden dolayı, yetersiz progesteron aktivitesi EK riskini bariz olarak arttırmaktadır (8,17). Uzun süre devam eden östrojen fazlalığı veya progesteron eksikliğinin EK'in öncü lezyonu olan atipik endometrial hiperplaziye sebep olduğu kabul edilmektedir. Atipik endometrial hiperplazili kadınlarda EK gelişme oranı %40'ları bulabilmektedir. Östrojen ve progesteron biyolojik etkilerini sırası ile östrojen ve progesteron reseptörleri (ER, PR) aracılığı ile gerçekleştirirler (8,18,19).

Sistemik insülin ve endometrial IGF-1'in yüksek seviyelerinin EK agresivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Üstelik insülin endometriumda insülin benzeri büyüme faktörü bağlanma proteini 1 (IGFBP-1) sentezini azaltarak IGF-1'in biyoaktivitesini arttırmaktadır. İnsülin, IGF-1 ve onların reseptörleri arasındaki interaksyonlar sonucu PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağının aktive olarak hücre proliferasyonuna sebep olduğu bilinmektedir. İnsülin ve IGF-1'in mitojenik olduğu ve kanser hücrelerinin büyümesini ve metastazı stimüle ettiği gösterilmiştir. İnsülin ve IGF-1 reseptörlerinin aşırı ekspresyonunun da PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağı aktivasyonu yoluyla endometrial hiperplazi ve tip1 EK gelişimine yol açtığı bildirilmiştir (8,11,20,21). T2DM ve insülin rezistansı EK'in önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. EK'li hastaların yaklaşık %30 unda T2DM ve % 36'sında henüz teşhis edilmemiş insülin rezistansı olduğu rapor edilmiştir. 16 çalışmalık geniş bir metaanalize göre T2DM'li kadınlarda, diyabetik olmayan kontrol grubuna kıyasla EK riski 2 kat daha yüksek bulunmuştur (9,20).

EK diğer kanserler arasında obezite ile en güçlü ilişkisi olan kanserdir (22). Obezite, östrojen ve insülin sinyal disregulasyonu ile EK gelişimini arttırmaktadır. Aşırı vücut yağının EK riskini doza bağlı olarak arttırdığı ve vücut kitle indeksinde (BMI) her 5 kg/m² lık artış ile birlikte, EK riskinin 1,6 kat yükseldiği saptanmıştır. BMI'i 42 olan bir kadında tip 1 EK riskinin normal kilolu olanlardan (BMI: 20-25 kg/m²) yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (20). Obezite EK için majör bir risk faktörüdür. Obezite ve EK arasındaki bu ilişki obez kadınlarda genellikle östrojen ve insülin seviyelerinin yüksek olması ile açıklanmaktadır. İnsülin sinyal yolağının, obezite ile bağlantılı olan inflamatuvar mekanizmalarla biyolojik interaksyonu mevcuttur ve yüksek adipokin seviyeleri insülin rezistansına yol açabilmektedir (3,6).

PCOS'un, tip1 EK gelişimi ve progresyonunda önemli bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (8,23,24). Kronik anovulasyon sonucunda progesteronla dengelenmemiş östrojen artışı endometrial hiperplazi ve EK oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Endometrium steroid hormonlara duyarlıdır. Epitelyal ve stromal hücrelerin proliferasyon, sekresyon ve apoptozisinin kontrollü bir şekilde devam etmesi için östrojen ve progesteron arasında dengeli bir karşılıklı ilişki gereklidir. Östrojen endometrial epitelyal hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisine yol açar. Progesteron ise östrojenin oluşturduğu bu proliferasyonu inhibe eder. PCOS'lu kadınların endometriumu, normal endometriumun aksine sürekli olarak östrojen stimülasyonuna maruz kalır, progesteron stimülasyonu minimaldir veya tamamen yoktur (8,17,25). İn-vitro çalışmalar proliferatif östrojenin endometrial IGF-1 sentezini arttırdığını göstermektedir. IGF-1, endometriumun epitelyal ve stromal hücrelerinde eksprese edilen IGF-1 reseptörlerine (IGF-1R) bağlanarak direkt olarak hücre proliferasyonunu stimüle edebilir ve apoptozisi inhibe edebilir. Dengesiz olarak eksprese edilen IGFBP-1 ve IGF-1R endometrial patolojilere sebep olabilir. Bu nedenle IGF-1, PCOS'lu kadınlarda endometrial hiperplazinin oluşmasında ve EK'e progresyonunda önemli bir

rol oynayabilir. Sonuçta PCOS'da progesteronla dengelenmemiş östrojen fazlalığı ve insülin rezistansı EK oluşumunda önemli risk faktörleridir (26). Çalışmalar PCOS ve EK arasında yakın ilişki olduğunu göstermiştir. PCOS'lu kadınlarda tip1 EK riski, PCOS'u olmayan kadınlara göre 3 kez daha yüksek saptanmıştır. Endometrial hiperplazi ve PCOS bir arada olduğunda ise tip1 EK riski 4 kez daha yüksek bulunmuştur (20,26). PCOS'lu hastalar genç kadınlardır, bu kadınlarda EK oluştuğunda genellikle potansiyel fertilitelerini korumayı arzu ederler ve cerrahi tedaviyi kabullenmek istemezler. Bu hastaların fertilitelerini korumak amacıyla cerrahi olmayan, yeni medikal tedavilerin geliştirilmesi önemlidir.

EK'in tedavisinden sonra total 5 yıllık sağ kalım oranı %21-56'dır. EK'li hastalar erken aşamada saptanırsa prognoz iyidir, 5 yıllık sağ kalım stage 1 ve stage 2 de sırası ile %87 ve %76'dır. Stage 3 ve stage 4'lü hastalardaki sağ kalım oranları ise sırası ile %59 ve %18'dir. Rekürren EK'li hastalarda prognoz kötüdür ve total sağ kalım oranı sadece % 7.7 dir (1,27).

EK tedavisinde seçenekler kısıtlıdır. Erken dönem EK'de progesteron ve analogları kullanılabilir olsa da, hastaların %30 unda progesteron rezistansı görülmektedir. Bu nedenle erken aşamadaki EK'de bile günümüzde ilk basamak tedavi olarak genellikle total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi uygulanır (7,8,23,24,28-30).

Obezite, diyabet ve insülin rezistansı gibi risk faktörlerinin artması nedeni ile EK giderek daha genç kadınların problemi olarak gündeme gelmektedir. Bu sebeple fertilitiyi koruyan, konservatif yeni medikal tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi zorunlu görünmektedir. Ayrıca ileri evrede teşhis edilmiş ve rekürren EK'lerinin cerrahi de dahil olmak üzere mevcut tedavi seçeneklerinden yararlanması güçtür. Bu grup hastalarda da yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi önemli bir ihtiyaçtır (1,7,26,).

Bu açıdan son yıllarda metformin yeni bir anti-endometrial kanser ajan olarak dikkatleri çekmektedir.

Metformin

Son yıllarda, pek çok çalışma metforminin EK dahil çeşitli insan kanserlerinde güçlü bir terapötik ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir (31-34).

Metformin, keçi sedefi (*Galega officinalis*) bitkisinden elde edilen bir biguanid türevidir. Elli yılı aşkın süredir T2DM tedavisinde birinci basamak oral antidiyabetik ajan olarak kullanılmaktadır. Genellikle iyi tolere edilir. Yaklaşık %10 vakada bulantı, kusma, diyare, şişkinlik hissi gibi hafif ve genellikle geçici gastrointestinal sistem belirtileri görülebilir. En ciddi yan etki olan laktik asidoz oldukça nadirdir (100.000 hastada 3) ve genellikle karaciğer, böbrek yetmezliği olanlarda ve 80 yaş üzeri hastalarda görülmektedir.

Metformin karsinogenezisi tetikleyen hiperproliferatif süreçleri inhibe ederek antikanser etkiler gösterebilmektedir. Obezite ve insülin rezistansı ile birlikte olan kanserlerde daha etkin olduğu ileri sürülmüştür (20,35). Çeşitli deneysel ve prelinik çalışmalarda metforminin hücre proliferasyonunu, hücre sağ kalımını, invazyonu ve metastazı inhibe ettiği, buna karşılık apoptozis ve otofajiyi arttırdığı, ilave olarak progesteron rezistansı ve kemorezistansı azalttığı gösterilmiştir (14,36-38).

Metforminin potansiyel antikanser etkilerinin altında yatan gerçek mekanizma tam olarak anlaşılmasına rağmen, insüline bağımlı ve insülinde bağımsız etkiler dahil pek çok değişik mekanizmanın geçerli olduğu ileri sürülmüştür (31,32). Metformin güçlü mitojenik olan insülin ve IGF-1 seviyelerini düşürerek ve böylece PI3K/AKT/mTOR yolunun aktivasyonunu başlatan substratları azaltarak antikanser etki gösterebilmektedir (11,20,21,39). Ayrıca AMPK'ya (AMP ile aktifleşen protein kinaz) bağımlı ve AMPK'den bağımsız yollarla PI3K/AKT/mTOR/ve MAPK/mTOR sinyal yollarının aktivasyonunu inhibe ederek hücre proliferasyonunu ve protein sentezini azaltır, otofaji ve apoptozisi artırır (18,25). Metforminin PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunu inhibe ederek insan EK hücrelerinde proliferasyonu azalttığı gösterilmiştir (20,27,39). Metformin mitokondride solunum zinciri kompleks

1'i inhibe ederek, ATP üretimini azaltır. AMP/ATP oranının artması ile hücrenin enerji sensörü olarak kabul edilen AMPK aktive olur. AMPK aktivasyonu çok sayıda hücre içi sinyalizasyon yollarını harekete geçirerek etkisini gösterir. Aktive olan AMPK karaciğerde glikoneojenezi inhibe ederek glikoz üretimini azaltır, glikoz transporter (GLUT4) mRNA ekspresyonunu arttırarak, glikozun hedef periferik dokulara (adipoz doku ve iskelet kası) alımını ve kullanımını arttırır. Hedef dokularda insülin hassasiyeti artar. Sonuçta plazma glikoz ve insülin düzeyi azalmış olur. Metformin ayrıca bağırsaktan glikoz emilimini azaltır. Lipid sentezini azaltır, yağ asidi oksidasyonunu arttırır. Ayrıca AMPK aktivasyonu PI3K/AKT/mTOR yolağını inhibe ederek protein sentezini azaltır, hücre büyümesini engeller, hücre siklusunu durdurur, apoptozis ve otofajiyi arttırır (8,20).

Metforminin antiinflamatuvar, antiangiogenik ve obeziteyi antagonize edici etkileri de varsayılan antikanser etkilerinin ortaya çıkmasında etkili olabilmektedir. Ayrıca metformin NFκB ve STAT3 yollarının aktivasyonunu inhibe ederek ve tümör nekroz faktörü (TNF) üretimini azaltarak antikanser etkiler gösterebilmektedir (13,20,35,36,39-41). Endometrial karsinogenezde metforminin bir diğer antikanser etkisi anti-aromataz aktivitesi ile açıklanmaktadır. Bu etki obez kadınlarda sistemik insülin seviyelerinin azalmasına yol açar. Metformin, insan EK hücrelerinde östrojenin oluşturduğu proliferasyonu inhibe eder ve östrojen reseptörlerini regüle eder (20,42,43). İlave olarak metforminin tümör hücrelerinin kanser kök hücrelerine dönüşümünü ve kök hücre yenilenmesini inhibe edebildiği rapor edilmiştir (31,44). EK hücrelerinde E-kaderin düzeyini arttırdığı ve epitelyal-mezenkimal transisyonu (EMT) azalttığı, EMT ve kanserde rol oynayan dönüştürücü büyüme faktörünü (TGF) suprese ettiği de bildirilmiştir (9,31,45,46). Ayrıca hücre içi DNA hasar cevap kontrol noktalarını aktive ederek kansere karşı doğal bariyer olarak fonksiyon gösterebilmektedir (31,47,48). Reaktif oksijen ürünlerini, oksidatif stresi, DNA hasarını ve böylelikle mutagenез riskini azalttığı da saptanmıştır. Metformin ayrıca microRNA ((mi)RNA) sentezinde rol alan bir

enzim olan DİCER ekspresyonunu indükleyerek, microRNA grubuna dahil olan let-7 ve miR-200 ekspresyonunu arttırarak antikanser etkiler gösterebilmektedir (19,20,31,49). Metformin tedavisi ile paclitaxel ve cisplatin kemorezistansının azaldığı ve ilaç etkinliğinin arttığı bildirilmiştir (19,37).

Tüm bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde metforminin kansere karşı çok yönlü koruma sağlayabildiği görülmektedir (31).

Atipili endometrial hiperplazinin metformin tedavisi ile endometrial kansere progresyonunun engellendiği, hiperplazik endometriumun yeniden normal endometriuma dönüştüğü gösterilmiştir. Böylelikle endometrial kanser insidensi azalmış olur ve gebelik arzusu olan genç kadınlarda fertilitenin devamına olanak sağlanmış olur. İnsülin rezistansı, morbid obezite, PCOS ve endometrial hiperplazi gibi EK risk gruplarında metforminin koruyucu olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Klinik çalışmalarda EK'li hastalarda adjuvan olarak metformin kullanılması ile total sağ kalımın arttığı ve rekürrens riskinin azaldığı bulunmuştur (1,8,9,18).

Tüm bu ümit oluşturan gelişmelere rağmen, metforminin klinik uygulamada EK'li kadınlarda tedavi edici ve koruyucu olarak kullanılabilmesi için çok merkezli, geniş hasta gruplu, iyi dizayn edilmiş, prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Xie W, Li T, Yang J et al. Metformin use and survival outcomes in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(42):73079-73086.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
3. Shafiee MN, Khan G, Ariffin R et al. Preventing endometrial cancer risk in polycystic ovarian syndrome (PCOS) women: could metformin help? *Gynecol Oncol* 2014;132(1):248-253.

4. Fanning J. Treatment for early endometrial cancer. Cost-effectiveness analysis. *J Reprod Med* 1999;44(8):719-723.
5. Dowling RJ, Goodwin PJ, Stambolic V. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Med* 2011;9:33.
6. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H et al. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(4):921-929.
7. Corzo C, Barrientos Santillan N, Westin SN et al. Updates on Conservative Management of Endometrial Cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25(2):308-313.
8. Shao R, Li X, Feng Y et al. Direct effects of metformin in the endometrium: a hypothetical mechanism for the treatment of women with PCOS and endometrial carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2014;11: 33- 41.
9. Chu D, Wu J, Wang K et al. Effect of metformin use on the risk and prognosis of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2018;18(1):438.
10. Yeramian A, Moreno-Bueno G, Dolcet X et al. Endometrial carcinoma: molecular alterations involved in tumor development and progression. *Oncogene* 2013;32(4):403-413.
11. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008;8(12):915-928.
12. Tanabe K, Matsumoto M, Ikematsu S et al. Midkine and its clinical significance in endometrial carcinoma. *Cancer Sci* 2008;99(6):1125-1130.
13. Wallbillich JJ, Josyula S, Saini U et al. High Glucose-Mediated STAT3 Activation in Endometrial Cancer Is Inhibited by Metformin: Therapeutic Implications for Endometrial Cancer. *PLoS One* 2017;12(1).
14. Cantrell LA, Zhou C, Mendivil A et al. Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation--implications for a novel treatment strategy. *Gynecol Oncol* 2010;116(1):92-98.
15. Zhang J, Xu H, Zhou X et al. Role of metformin in inhibiting estrogen-induced proliferation and regulating ER α and ER β expression in human endometrial cancer cells. *Oncol Lett* 2017;14(4):4949-4956.
16. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril* 2008;89(5):1039-1048.
17. Li X, Guo YR, Lin JF et al. Combination of Diane-35 and Metformin to Treat Early Endometrial Carcinoma in PCOS Women with Insulin Resistance. *J Cancer* 2014;5(3):173-181.
18. Clement NS, Oliver TR, Shiwani H et al. Metformin for endometrial hyperplasia: a Cochrane protocol. *BMJ Open* 2016 16;6(8):e013385.
19. Pernicova I, Korbonits M. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(3):143-156.
20. Sivalingam VN, Myers J, Nicholas S et al. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. *Hum Reprod Update* 2014;20(6):853-868.
21. Wang Y, Zhu Y, Zhang L et al. Insulin promotes proliferation, survival, and invasion in endometrial carcinoma by activating the MEK/ERK pathway. *Cancer Lett* 2012;322:223-231.
22. Renehan AG, Tyson M, Egger M et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612):569-578.

23. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2009;19:398-405.
24. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB et al. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control* 2010;21:2303-2308
25. Xie Y, Wang YL, Yu L et al. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;126:113-120
26. Shao R, Li X, Billig H. Promising clinical practices of metformin in women with PCOS and early-stage endometrial cancer. *BBA Clin* 2014;2:7-9
27. Zhao Y, Sun H, Feng M et al. Metformin is associated with reduced cell proliferation in human endometrial cancer by inhibiting PI3K/AKT/mTOR signaling. *Gynecol Endocrinol* 2018(5):428-432.
28. Amant F, Moerman P, Neven P et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491-505.
29. Di Cristofano A, Ellenson LH. Endometrial carcinoma. *Ann Rev Pathol*. 2007;2:57-85.
30. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2012;27:1327-1331.
31. Del Barco S, Vazquez-Martin A, Cufi S et al. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget* 2011;2:896-917.
32. Dowling RJ, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol Endocrinol* 2012;48:R31-R43.
33. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One* 2013;8:e71583.
34. Nevadunsky NS, Van Arsdale A, Strickler HD et al. Metformin use and endometrial cancer survival. *Gynecol Oncol* 2014;132:236-240.
35. Vallianou NG, Evangelopoulos A, Kazazis C. Metformin and cancer. *Rev Diabet Stud* 2013;10(4):228-235.
36. Tan BK, Adya R, Chen J et al. Metformin treatment exerts antiinvasive and antimetastatic effects in human endometrial carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:808-816.
37. Hanna RK, Zhou C, Malloy KM et al. Metformin potentiates the effects of paclitaxel in endometrial cancer cells through inhibition of cell proliferation and modulation of the mTOR pathway. *Gynecol Oncol* 2012;125:458-469.
38. Gu CJ, Cheng J, Zhang B et al. Protopanaxadiol and metformin synergistically inhibit estrogen-mediated proliferation and anti-autophagy effects in endometrial cancer cells. *Am J Transl Res* 2017;9(9):4071-4082.
39. Kheirandish M, Mahboobi H, Yazdanparast M et al. Anti-cancer Effects of Metformin: Recent Evidences for its Role in Prevention and Treatment of Cancer. *Curr Drug Metab* 2018;19(9):793-797.
40. Liao H, Zhou Q, Gu Y et al. Luteinizing hormone facilitates angiogenesis in ovarian epithelial tumor cells and metformin inhibits the effect through the mTOR signaling pathway. *Oncol Rep* 2012;27:1873-1878.
41. Arai M, Uchiba M, Komura H et al. Metformin, an antidiabetic agent, suppresses the production of tumor necrosis factor and tissue factor by inhibiting early growth response factor-1 expression in human monocytes in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;334(1):206-213.
42. Brown KA, Hunger NI, Docanto M, Simpson ER. Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123(2):591-596.

43. Zhang J, Xu H, Zhou X et al. Role of metformin in inhibiting estrogen-induced proliferation and regulating ER α and ER β expression in human endometrial cancer cells. *Oncol Lett* 2017;14(4):4949-4956.
44. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Del Barco S et al. The anti-diabetic drug metformin suppresses self-renewal and proliferation of trastuzumab-resistant tumor-initiating breast cancer stem cells. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:355-364.
45. Laskov I, Abou-Nader P, Amin O et al. Metformin Increases E-cadherin in Tumors of Diabetic Patients With Endometrial Cancer and Suppresses Epithelial-Mesenchymal Transition in Endometrial Cancer Cell Lines. *Int J Gynecol Cancer* 2016 (7):1213-1221.
46. Cufí S, Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C et al. Metformin against TGF β -induced epithelial-to-mesenchymal transition (EMT): from cancer stem cells to aging-associated fibrosis. *Cell Cycle* 2010;9:4461-4468.
47. Bartkova J, Horejsí Z, Koed K et al. DNA damage response as a candidate anti-cancer barrier in early human tumorigenesis. *Nature* 2005;434:864-870.
48. Xiao H, Zhang J, Xu Z et al. Metformin is a novel suppressor for transforming growth factor (TGF)- β 1. *Sci Rep* 2016;6:28597.
49. Vazquez-Martin A, López-Bonet E, Cufí S et al. Repositioning chloroquine and metformin to eliminate cancer stem cell traits in premalignant lesions. *Drug Resist Updat* 2011;14:212-223.