

乳腺癌合并 2 型糖尿病 226 例临床病理特征及预后分析

沈海幸^{1,2}, 尚希³, 卢越新², 陆悦⁴, 郑晶燕⁵, 方健文², 姜晓聪², 傅佩芬²

(1. 慈溪市人民医院医疗健康集团, 慈溪市人民医院, 浙江 慈溪 315300; 2. 浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州 310003; 3. 浙江大学台州医院, 浙江 台州 318000; 4. 湖州师范学院附属第一医院, 浙江 湖州 313000; 5. 丽水市人民医院, 浙江 丽水 323000)

摘要: [目的] 探讨乳腺癌合并 2 型糖尿病患者临床病理特征及预后特点。[方法] 从 2015—2018 年浙江大学附属第一医院乳腺癌手术队列中筛选乳腺癌合并 2 型糖尿病 226 例和随机抽取的无糖尿病乳腺癌 788 例, 比较两组患者的临床病理特征; 对两组数据进行 1:1 倾向性评分匹配后, Kaplan-Meier 方法分析两组无病生存率及乳腺癌特异性生存率; 采用 Cox 回归分析 2 型糖尿病对乳腺癌无病生存率及乳腺癌特异性生存率的影响。[结果] 乳腺癌合并 2 型糖尿病患者的肿瘤体积相对较大、病理组织学分级较高, 无病生存率及乳腺癌特异性生存期较短。多因素 Cox 回归分析显示, 2 型糖尿病是乳腺癌术后复发的独立预后因素(HR=1.760, 95%CI: 1.101~2.672), 也是乳腺癌特异性死亡的独立预后因素(HR=1.724, 95%CI: 1.018~3.122)。[结论] 合并 2 型糖尿病的乳腺癌患者预后较差, 建议制定个体化治疗方案和更多关注。

关键词: 2 型糖尿病; 乳腺癌; 无病生存; 乳腺癌特异性生存

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2024)01-0032-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2024.01.B006

Clinicopathologic Features and Prognosis of 226 Cases of Breast Cancer Complicated with Type 2 Diabetes Mellitus

SHEN Haixing^{1,2}, SHANG Xi³, LU Yuexin², LU Yue⁴, ZHENG Jingyan⁵, FANG Jianwen², JIANG Xiaocong², FU Peifen²

(1. Cixi People Medical Health Group, Cixi People Hospital, Cixi 315300, China; 2. The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China; 3. Taizhou Hospital, Zhejiang University, Taizhou 318000, China; 4. First Affiliated Hospital of Huzhou University, Huzhou 313000, China; 5. Lishui People's Hospital, Lishui 323000, China)

Abstract: [Objective] To analyze the clinicopathological features and prognosis of invasive breast cancer patients complicated with type 2 diabetes mellitus(T2DM). [Methods] Among breast cancer patients treated in Department of Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine from 2015 to 2018, 226 cases were breast cancer complicated with T2DM, and 788 cases without diabetes were randomly selected as non-T2DM group. The clinicopathological features and prognosis of the two groups were compared. Then two groups were matched by 1:1 propensity matching, the disease-free survival (DFS) and breast cancer-specific survival (BCSS) were analyzed by Kaplan-Meier method, and factors influencing the recurrence of breast cancer and prognosis of patients were examined by Cox regression analysis. [Results] The average age was older, the tumor size was larger, the histological grade was higher, the DFS and BCSS were shorter in T2DM patients than those in non-T2DM patients (all $P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis indicated that T2DM was an independent factor for prognosis of breast cancer patients (HR=1.760, 95%CI: 1.101~2.672), and also an independent factor for breast cancer-specific death (HR=1.724, 95%CI: 1.018~3.122). [Conclusion] The prognosis of breast cancer patients complicated with T2DM is relatively poor, and special attention should be given to this group of patients.

Subject words: type 2 diabetes mellitus; breast cancer; disease-free survival; breast cancer specific survival

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 和乳腺癌均是严重危害人类健康的常见疾病。根据

基金项目: 慈溪市公益类科技计划资助项目 (CN2021009)

通信作者: 傅佩芬, E-mail: fupeifen@zju.edu.cn

收稿日期: 2023-01-03; **修回日期:** 2023-10-15

2021 年世界卫生组织发布的数据, 2020 年全球新发乳腺癌高达 226 万例, 我国约为 40 万例。随着新的治疗方案及新药推广, 乳腺癌 5 年生存率也有所提高^[1-2]。T2DM 是中国人群众体的主要公共健康问题之一,

约 10.9% 中国成年人患有 T2DM^[3]。研究证实 T2DM 增加女性乳腺癌的发病风险。相比较一般人群,在一个 50 万中国人的 T2DM 队列中,乳腺癌的发病风险明显增加,HR 值为 1.21 (95%CI:1.01~1.47)^[4]。本研究选取了浙江大学医学院附属第一医院 2015—2018 年乳腺癌手术队列,对比 T2DM 与无 T2DM 乳腺癌的临床病理特征及预后,采用无病生存(disease-free survival,DFS) 和乳腺癌特异性生存(breast cancer-specific survival,BCSS) 为评价指标,探讨 T2DM 对乳腺癌预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2015—2018 年在浙江大学医学院附属第一医院乳腺外科的乳腺浸润性癌手术队列中筛选出在乳腺癌诊断前即患有 T2DM 或者同时诊断 T2DM 的患者,并在后期随访时确认患病状态。排除标准:①重要临床资料缺失或者男性;②既往合并其他原发癌;③诊断时即有远处转移患者,即临床Ⅳ期患者;④乳腺癌治疗后及随访期确诊 T2DM。本研究获得浙江大学医学院附属第一医院伦理委员会同意[伦理号:2021HIT 会审第(107)号]。根据纳排标准,最后乳腺癌合并 T2DM(观察组)入组 226 例;考虑到随访的工作量,在未患 T2DM 的病例(对照组)中,随机筛选了 820 例患者,最后对照组入组 788 例。

1.2 数据收集

乳腺癌 TNM 分期根据美国联合委员会第 8 版进行评判,术后病理标本确定肿瘤大小及淋巴结分期;新辅助治疗患者则以肿瘤治疗前的临床及影像学资料进行肿瘤临床分期。乳腺癌常用的免疫组化标志物雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2,HER2)、增殖指数 Ki-67 结果均来自于病理科报告。根据检测结果分为 4 种分子亚型:管腔 A 型(Luminal A)、管腔 B 型(Luminal B)、HER2 阳性型(HER2+) 和三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer,TNBC)。乳腺手术方式分为全乳切除和保乳手术,腋窝淋巴结手术方式分为仅行前哨淋巴结活检术和腋窝淋巴结清扫术。DFS 定义为乳腺癌根治性手术后至复发或因任何原因死亡的时间;BCSS 定义为确诊乳腺癌至

因乳腺癌死亡的时间。

1.3 统计学处理

失访按删失数据处理,未发生结局事件则为截尾数据。在 BCSS 的生存分析中,非乳腺癌死亡患者作为删失数据处理。采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析,两组基本情况和临床特征的计数资料选用 χ^2 检验比较;采用 1:1 倾向性评分匹配用于去除混杂因素;两组间 DFS 率及 BCSS 率选用 Kaplan-Meier 法作生存曲线,并以 Log-rank χ^2 进行显著性检验;多因素 Cox 回归分析用于获取两组及各亚组间的风险比(hazard ratio,HR)及 95% 可信区间(95% confidence interval,95%CI)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床病理特征比较

观察组 226 例中位随访时间为 60.00 个月,失访 14 例,其中乳腺癌特异性死亡 20 例,其他原因死亡 1 例,复发转移 33 例;对照组 788 例中位随访时间 62.07 个月,失访 71 例,其中乳腺癌特异性死亡 30 例,其他原因死亡 4 例,复发转移 55 例。

两组淋巴结转移和分子分型差异无统计学意义。两组年龄、肿瘤大小、组织学分级差异有统计学意义。观察组平均年龄为(59.27±10.50)岁,对照组平均年龄为(53.74±11.71)岁。在治疗方式上,保乳手术、全乳切除、腋窝淋巴结清扫的比例差异均无统计学意义,两组化疗率差异无统计学意义,内分泌治疗率差异有统计学意义(Table 1)。

2.2 两组患者的复发及生存预后比较

考虑基线不平衡因素,将数据作 1:1 倾向性评分匹配,匹配后的观察组及对照组各 205 例(Table 2)。两组 DFS 率差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=10.68$, $P=0.001$)(Figure 1)。纳入年龄、肿瘤大小、淋巴结状态、病理组织学分级、分子分型进行多因素 Cox 回归分析,结果显示,T2DM 是乳腺浸润性癌术后复发的独立预后因素($P=0.006$),观察组复发风险是对照组的 1.760 倍(HR=1.760,95%CI:1.101~2.672)(Table 3)。

两组总体的 BCSS 率差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=7.95$, $P=0.005$)(Figure 2)。多因素 Cox 回归分析显示,T2DM 是乳腺浸润性癌的乳腺癌特异性死亡的独立预后因素($P=0.042$),观察组乳腺癌特异性

Table 1 Clinicopathological features and outcomes of enrolled cases

Feature	T2DM			non-T2DM			χ^2	P
	Total cases (n=226)	Recurrence (n=33)	Specific death (n=20)	Total cases (n=788)	Recurrence (n=55)	Specific death (n=30)		
Age at diagnosis(years old)								
<55	68	9	4	436	25	11	44.761	0.000
≥55	158	24	16	352	30	19		
T stage								
T ₁	136	12	6	535	28	13	4.008	0.045
T ₂₋₄	87	21	14	250	27	17		
Unknown	3	0	0	3	0	0		
N stage								
N ₀	155	18	10	558	25	12	0.393	0.822
N ₁	46	8	5	147	9	6		
N ₂₋₃	23	6	5	79	21	12		
Unknown	2	1	0	4	0	0		
Histological grade								
I ~ II	93	7	5	389	17	8	4.597	0.032
III	132	24	14	398	41	22		
Unknown	1	1	1	1	1	0		
Molecular subtype								
Luminal A	36	1	0	148	5	1	6.254	0.100
Luminal B	130	19	8	481	35	18		
HER2+	34	6	5	75	7	5		
TNBC	26	7	7	84	8	6		
Breast surgery								
BCS	49	3	1	162	6	2	0.134	0.714
Mastectomy	177	30	19	626	49	28		
Node surgery								
SLNB only	149	17	9	524	22	10	0.004	0.928
ALND	75	15	11	261	32	19		
Untreated	2	1	0	3	1	1		
Chemotherapy								
Non-chemotherapy	26	7	6	72	11	7	1.127	0.288
Chemotherapy	200	26	14	716	44	23		
Endocrinotherapy								
Non-endocrinotherapy	60	13	12	159	15	11	4.210	0.040
Endocrinotherapy	166	20	8	629	40	19		

Notes:T2DM:type 2 diabetes mellitus;T stage:primary tumor volume stage;N stage:regional lymph node stage;HER2:human epidermal growth factor receptor 2;TNBC:triple negative breast cancer;BCS:breast-conserving surgery;SLNB:sentinel lymph node biopsy;ALDN:axillary lymph node dissection

死亡风险是对照组的 1.724 倍(HR=1.724,95%CI: 1.018~3.122)(Table 4)。

3 讨 论

多项研究证实 T2DM 增加了女性乳腺癌的发病风险^[4-6]。Liao 等^[6]认为T2DM 增加乳腺癌发病风险 20%(HR=1.20,95%CI:1.13~1.27)。T2DM 是乳腺癌发病的独立危险因素,这种促癌机制在乳腺癌患者发病之后仍可能持续存在,T2DM 状态也会导致乳腺癌术后的高复发率及相对更差的预后。国外一项 483 例乳腺癌的回顾性研究提示,T2DM 是早期乳腺

癌的独立预后因素^[7]。Hou 等^[8]分析 T2DM 合并乳腺癌的回顾性研究指出,T2DM 组的老年患者、肥胖患者、绝经患者、PR 阴性表达或 Ki-67 低表达的百分比往往较高,且病理分期较晚,淋巴结转移较多。本研究结果与之基本吻合。在本研究中,两组患者的淋巴结转移情况未见统计学差异。Li 等^[9]分析 105 例乳腺癌患者 T2DM 及同期 200 例乳腺癌非 T2DM 患者,结果显示,T2DM 组 DFS 率和总生存率均低于对照组;但排除其他死因后,虽然 T2DM 组生存期结果仍较差,但差异无统计学意义。在本研究中,T2DM 组的 DFS 率及 BCSS 率也低于对照组,且差异均有统计学意义。

Table 2 Clinicopathological features and outcomes of enrolled cases after-propensity matching data										
Feature	T2DM			Non-T2DM			χ^2	P	HR for recurrence	95%CI
	Total cases (n=205)	Recurrence (n=29)	Specific death (n=18)	Total cases (n=205)	Recurrence (n=10)	Specific death (n=5)				
Age at diagnosis(years old)										
<55	61	7	3	81	2	1	4.309	0.038	2.343	1.215~4.971
≥55	144	22	15	124	8	4			1.763	1.072~2.991
T stage							12.768	0.000	1.511	1.072~3.529
T ₁	128	12	7	161	6	2			1.847	1.085~3.721
T ₂₋₄	77	17	11	44	4	3				
N stage							42.186	0.000	2.876	1.508~5.350
N ₀	144	15	8	194	7	2			1.984	0.904~5.528
N ₁	41	8	5	8	2	2			0.941	0.317~2.316
N ₂₋₃	20	6	5	3	1	1				
Histological grade							31.220	0.000	1.980	0.764~4.533
I ~ II	89	10	7	145	7	4			1.897	1.123~3.275
III	116	19	11	60	3	1				
Molecular subtype							36.119	0.000	1.028	0.119~9.231
Luminal A	36	1	0	66	2	1			1.804	1.121~3.201
Luminal B	117	17	8	126	8	4			*	0.000~*
HER2+	31	5	4	3	0	0			*	0.000~*
TNBC	21	6	6	10	0	0				
Breast surgery							31.416	0.000	0.811	0.232~3.971
BCS	44	1	1	98	2	1			2.111	1.305~3.371
Mastectomy	161	28	17	107	8	4				
Axillary lymph node surgery							6.013	0.014	2.831	1.394~5.721
SLNB only	139	14	7	161	6	2			1.411	0.961~2.985
ALND	66	15	11	44	4	3				
Chemotherapy							2.133	0.144		
Non-Chemotherapy	22	5	4	32	4	2				
Chemotherapy	183	24	14	172	6	3				
Endocrinotherapy							27.809	0.000		
Non-Endocrinotherapy	52	11	10	13	1	0				
Endocrinotherapy	153	18	8	192	9	5				

Notes:T2DM:type 2 diabetes mellitus;T stage:primary tumor volume stage;N stage:regional lymph node stage;HER2:human epidermal growth factor receptor 2;TNBC:triple negative breast cancer;BCS:breast-conserving surgery;SLNB:sentinel lymph node biopsy;ALDN:axillary lymph node dissection;*,several finite maxima,no practical significance

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of disease-free survival in breast cancer

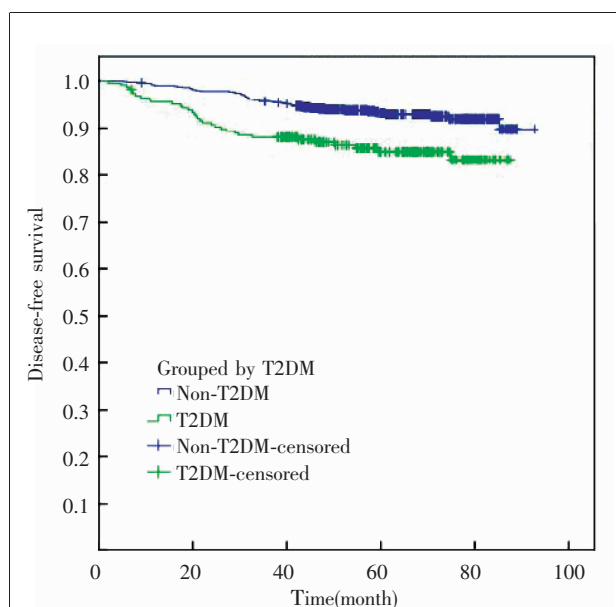
Feature	B	SE	Wald	df	P	Exp(B)	95%CI	Exp(B)
Type 2 diabetes mellitus	0.565	0.232	5.941	1	0.006	1.760	1.101~2.672	
Age	0.372	0.229	2.641	1	0.089	1.450	0.945~2.202	
T stage	0.543	0.226	5.778	1	0.015	1.721	1.116~2.618	
N stage	0.665	0.136	23.901	1	0.000	1.945	1.450~2.631	
Histological grade	0.268	0.130	4.254	1	0.035	1.308	1.025~1.701	
Molecular subtype	0.157	0.086	3.355	1	0.061	1.170	0.991~1.390	

Table 4 Multivariate Cox regression analysis of breast cancer-specific survival in breast cancer patients

Feature	B	SE	Wald	df	P	Exp(B)	95%CI	Exp(B)
Type 2 diabetes mellitus	0.544	0.301	3.275	1	0.042	1.724	1.018~3.122	
Age	0.752	0.317	5.631	1	0.016	2.122	1.138~3.963	
T stage	0.751	0.305	6.071	1	0.019	2.120	1.162~3.789	
N stage	0.737	0.178	17.152	1	0.000	2.090	1.498~2.952	
Histological grade	0.231	0.177	1.701	1	0.246	1.249	0.870~1.745	
Molecular subtype	0.382	0.105	13.246	1	0.000	1.465	1.192~1.783	

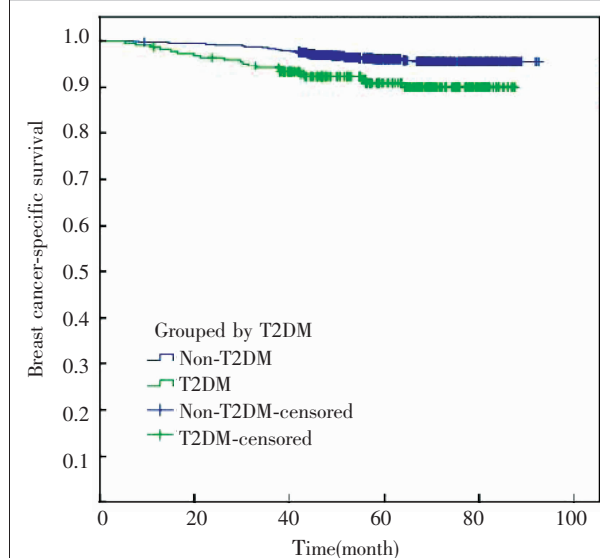
Schrauder 等^[10]分析了 4 056 例原发性浸润性乳腺癌队列研究发现,T2DM 女性年龄明显更大,肿瘤更大,淋巴结受累率更高,经5 年随访,T2DM 乳腺癌患者的总死亡率更高 (HR=1.92,95%CI: 1.49~2.48)。Mu 等^[11]的 2 106 例病例研究也得出了类似的结论。

众多基础研究揭示了 T2DM 与乳腺癌相关的可能机制。T2DM 常见的胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高血糖和血脂异常与肿瘤生长及转移相关。高血糖可能通过促进肿瘤细胞转化



Note: T2DM: type 2 diabetes mellitus

Figure 1 Disease-free survival in breast cancer with/without type 2 diabetes mellitus



Note: T2DM: type 2 diabetes mellitus

Figure 2 Breast cancer-specific survival in breast cancer with/without type 2 diabetes mellitus

和为细胞生长提供能量促进肿瘤的发生及进展;更重要的是,胰岛素抵抗及高胰岛素血症激活了多条信号通路,引起了肿瘤的增殖及转移。在乳腺癌的进展过程中,葡萄糖和空腹胰岛素之间的平衡可能比其他代谢因素如肥胖等更重要^[12]。空腹胰岛素水平升高与乳腺癌发病风险相关^[13]。在无高胰岛素血症的情况下,仅高血糖可能不会导致癌症的进展,T2DM 癌症发生及进展的关键驱动因素可能是高胰

岛素血症^[14]。胰岛素需要与胰岛素受体(insulin receptor, IR)结合后方可发挥其生理功能,胰岛素受体主要有 IR-A 与 IR-B 两种亚型。IR-A 主要在胎儿组织和癌症组织中表达,主要发挥有丝分裂作用;而 IR-B 主要在肝脏、骨骼肌、脂肪组织和肾脏等代谢组织中表达,主要发挥代谢作用。在生理条件下,胰岛素和 IR-B 的结合激活 PI3K/AKT/mTORC1 通路介导胰岛素的合成代谢作用,包括葡萄糖摄取、糖原合成、蛋白质合成和脂质合成。胰岛素与 IR-B 的相互作用是阶段性的,仅发生在餐后状态;而在高胰岛素血症患者和癌细胞中,胰岛素和 IR-A 结合后激活的 RAS/RAF/MAPK/ERK 通路介导了胰岛素的有丝分裂作用,且胰岛素与 IR-A 的相互作用是稳定或持续的,促进细胞增殖、存活和迁移^[15]。许多癌细胞在高胰岛素血症时上调 IR,导致有丝分裂效应,增加癌症生长和转移^[16]。乳腺癌正是众多过度表达 IR-A 的癌症^[17]。研究者成功建立了 HER2(+)乳腺癌糖尿病动物模型,通过两种基因型的同龄的配对小鼠全乳腺切片染色及生存分析发现,糖尿病影响乳腺癌进展的早期发生,并导致 HER2(+)乳腺癌小鼠模型中肿瘤体积更大、预后更差^[18]。

目前 T2DM 治疗方式对乳腺癌预后的影响也是研究热点。多篇报道显示,口服二甲双胍对乳腺癌患者预后有所不同^[19-21],口服二甲双胍能够抵消 T2DM 对乳腺癌预后的不良影响,而单用胰岛素治疗的病例预后较差^[22]。迄今为止最大的前瞻性二甲双胍乳腺癌Ⅲ期临床试验(CCTG MA.32)显示,将二甲双胍加入了非 T2DM 的标准乳腺癌治疗中,与安慰剂相比,未能显著性改善预后^[23];仅在 HER2(+)亚组中,二甲双胍带来 DFS 和总生存期获益,这使二甲双胍在乳腺癌亚群中的个性化使用成为了一种可选方案^[24]。但是,目前二甲双胍作为抗癌剂的确切机制尚未完全阐明。研究证明二甲双胍会增加细胞内 Fe^{2+} 和脂质 ROS 水平以不依赖 AMPK 的方式诱导铁死亡,从而抑制肿瘤生长^[25]。

本研究也有一定的局限性:①研究中未考虑 T2DM 患病年限及严重程度;②入组病例均为初治 I~Ⅲ期手术患者,未将Ⅳ期患者纳入队列;③作为回顾性研究,大部分结局资料通过电话随访获取,有失访情况;④本研究的随访时间相对较短,乳腺癌整体预后较好,结局事件尤其是死亡事件整体不多,两

组患者均未能获得中位生存时间这一相对重要指标；⑤T2DM 治疗措施可能会对乳腺癌预后产生影响。由于本研究中患者的抗糖治疗不尽相同，同一患者在不同时段也有不同的治疗方式，尤其是死亡患者的用药数据获取困难，故未能纳入抗糖治疗因素作进一步分析。

综上所述，乳腺癌患者合并 T2DM 的复发风险更高，预后更差。因此，对于合并 T2DM 的乳腺癌患者，在临床实践中，应该制定个体化治疗方案，在抗糖治疗时尽可能地选用二甲双胍，并适当增加复查项目及复查频次，尽早地发现潜在的复发转移。

参考文献：

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7–33.
- [2] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023–1075.
- [3] WANG L, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515–2523.
- [4] PAN X F, HE M, YU C, et al. Type 2 diabetes and risk of incident cancer in China: a prospective study among 0.5 million Chinese adults [J]. *Am J Epidemiol*, 2018, 187(7): 1380–1391.
- [5] HARDEFELDT P J, EDIRIMANNE S, ESLICK G D. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19(6): 793–803.
- [6] LIAO S, LI J, WEI W, et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(4): 1061–1065.
- [7] KAPLAN M A, PEKKOLAY Z, KUCUKONER M, et al. Type 2 diabetes mellitus and prognosis in early stage breast cancer women[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 1576–1580.
- [8] HOU G, ZHANG S, ZHANG X, et al. Clinical pathological characteristics and prognostic analysis of 1013 breast cancer patients with diabetes [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137(3): 807–816.
- [9] LI Z, LUO Y, GONG Y, et al. Clinical features and molecular phenotypes of breast cancer in patients with type-2 diabetes mellitus [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011, 12(9): 2183–2188.
- [10] SCHRAUDER M G, FASCHING P A, HABERLE L, et al. Diabetes and prognosis in a breast cancer cohort [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(6): 975–983.
- [11] MU L, ZHU N, ZHANG J, et al. Type 2 diabetes, insulin treatment and prognosis of breast cancer[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(1): 2823–2832.
- [12] KANG C, LEROITH D, GALLAGHER E J. Diabetes, obesity, and breast cancer[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(11): 3801–3812.
- [13] WILD S H. Diabetes, treatments for diabetes and their effect on cancer incidence and mortality: attempts to disentangle the web of associations [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(7): 1589–1592.
- [14] GIOVANNUCCI E, HARLAN D M, ARCHER M C, et al. Diabetes and cancer: a consensus report [J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(4): 207–221.
- [15] BELFIORE A, MALAGUARNERA R, VELLA V, et al. Insulin receptor isoforms in physiology and disease: an updated view[J]. *Endocr Rev*, 2017, 38(5): 379–431.
- [16] HARRINGTON S C, WEROHA S J, REYNOLDS C, et al. Quantifying insulin receptor isoform expression in FFPE breast tumors [J]. *Growth Horm IGF Res*, 2012, 22 (3–4): 108–115.
- [17] Huang J, Morehouse C, Streicher K, et al. Altered expression of insulin receptor isoforms in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26177.
- [18] CHOU P C, CHOI H H, HUANG Y, et al. Impact of diabetes on promoting the growth of breast cancer[J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2021, 41(5): 414–431.
- [19] HOSIO M, URPILAINEN E, HAUTAKOSKI A, et al. Survival after breast cancer in women with type 2 diabetes using antidiabetic medication and statins: a retrospective cohort study[J]. *Acta Oncol*, 2020, 59(9): 1110–1117.
- [20] FARIA J, NEGALHA G, AZEVEDO A, et al. Metformin and breast cancer: molecular targets[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2019, 24(2): 111–123.
- [21] MIN W, WANG B, GUO A, et al. The effect of metformin on the clinicopathological features of breast cancer with type 2 diabetes[J]. *World J Oncol*, 2020, 11(1): 23–32.
- [22] HUI T, SHANG C, YANG L, et al. Metformin improves the outcomes in Chinese invasive breast cancer patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10034.
- [23] GOODWIN P J, CHEN B E, GELMON K A, et al. Effect of metformin vs placebo on invasive disease-free survival in patients with breast cancer: the MA.32 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 327(20): 1963–1973.
- [24] CEJUELA M, MARTIN-CASTILLO B, MENENDEZ J A, et al. Metformin and breast cancer: where are we now?[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2705–2723.
- [25] YANG J, ZHOU Y, XIE S, et al. Metformin induces ferroptosis by inhibiting UFMylation of SLC7A11 in breast cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 206.