



Penggunaan Metformin Sebagai Terapi Adjuvan Pada Pasien Kanker Payudara: Literature Review

Sri Rahmat Molidia¹

¹Universitas Tanjungpura, Pontianak, Indonesia

Korespondensi: Sri Rahmat Molidia

Email: sriahmat@pharm.untan.ac.id

Alamat : Jl. Prof. Dr. Haji Hadari Nawasi, Bansir Laut, Pontianak Tenggara, Kota Pontianak, Kalimantan Barat, **085342611601**



Pharmacy Genius Journal is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering didiagnosis di dunia dengan sekitar 2,3 juta kasus baru setiap tahun. Perkembangan strategi *drug repurposing* mendorong pemanfaatan kembali obat yang telah ada untuk indikasi baru dalam terapi kanker. Metformin, obat lini pertama untuk diabetes melitus tipe 2, dilaporkan memiliki potensi aktivitas antikanker dan berpotensi digunakan sebagai terapi tambahan pada kanker payudara.

Tujuan: Kajian literatur ini bertujuan untuk mengkaji dan merangkum berbagai penelitian mengenai potensi penggunaan metformin sebagai terapi adjuvan pada pasien kanker payudara.

Metode: Kajian literatur ini menggunakan pendekatan seleksi artikel berdasarkan pedoman PRISMA. Pencarian literatur dilakukan pada database ScienceDirect terhadap publikasi jurnal penelitian yang diterbitkan antara tahun 2022 hingga 2026 menggunakan kata kunci “metformin”, “breast cancer”, “breast neoplasm”, “treatment”, “therapy”, dan “management”. Artikel yang diinklusi merupakan jurnal internasional yang membahas penggunaan metformin pada kanker payudara dan tersedia dalam bentuk *full text*. Analisis dilakukan dengan membandingkan persamaan dan perbedaan temuan dari artikel yang diperoleh.

Hasil: Sebanyak enam penelitian diinklusi dalam kajian ini. Hasil penelitian menunjukkan bahwa metformin berpotensi meningkatkan *overall survival* pada pasien kanker payudara dengan diabetes, menurunkan risiko kejadian kanker payudara, serta memperbaiki biomarker metabolik seperti estradiol, insulin, leptin, dan HOMA-IR. Studi eksperimental juga menunjukkan bahwa metformin dapat meningkatkan efek antitumor melalui kombinasi dengan terapi target serta menghambat proliferasi sel kanker melalui mekanisme molekuler tertentu.

Kesimpulan: Metformin memiliki potensi sebagai terapi adjuvan dalam pengobatan kanker payudara melalui berbagai mekanisme biologis dan molekuler serta memberikan implikasi penting dalam bidang kefarmasian, khususnya dalam pengembangan strategi *drug repurposing* dan optimalisasi terapi kanker.

Kata Kunci: Metformin, Kanker Payudara, Adjuvan

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering didiagnosis di seluruh dunia dengan perkiraan 2,3 juta kasus baru setiap tahun (11,7%), dan menjadi masalah kesehatan masyarakat yang signifikan (Sung et al., 2021). Etiologi di balik kanker payudara melibatkan interaksi antara faktor lingkungan, gaya hidup, dan genetik yang secara kolektif menentukan risiko kanker (Morra et al., 2021). Dalam beberapa tahun terakhir, strategi drug repurposing atau penggunaan kembali obat yang telah ada untuk indikasi baru mulai banyak dikembangkan sebagai pendekatan potensial untuk meningkatkan efektivitas terapi kanker (Sirtori et al., 2024). Salah satu obat yang mendapat perhatian besar adalah metformin, yaitu obat lini pertama yang secara luas digunakan dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2 (PB Perkeni, 2024). Selain efek utamanya dalam menurunkan kadar glukosa darah, berbagai penelitian menunjukkan bahwa metformin memiliki potensi aktivitas antikanker dan dapat berperan dalam terapi maupun pencegahan kanker payudara (Lv et al., 2025).

Berdasarkan berbagai temuan, metformin berpotensi digunakan sebagai terapi tambahan (adjuvan) dalam pengobatan kanker payudara. Metformin dapat meningkatkan efektivitas kemoterapi maupun terapi endokrin, terutama pada pasien dengan diabetes (Morio et al., 2022). Selain itu, metformin juga telah diusulkan sebagai agen kemopreventif karena kemampuannya dalam menurunkan risiko kejadian kanker pada populasi penderita diabetes (Hua et al., 2023; Mahmoudi et al., 2024).

Sejumlah penelitian klinis telah mengevaluasi pengaruh penggunaan metformin terhadap luaran klinis pada pasien kanker payudara. Studi observasional menunjukkan bahwa penggunaan metformin pada pasien kanker payudara yang juga menderita diabetes dikaitkan dengan peningkatan disease-free survival dan overall survival, terutama pada subtipe kanker payudara dengan reseptor hormon positif dan HER2-positif (Kim et al., 2021). Namun demikian, bukti dari uji klinis terkontrol secara acak (randomized controlled trials/RCTs) menunjukkan hasil yang beragam. Beberapa penelitian melaporkan bahwa metformin tidak memberikan peningkatan signifikan terhadap luaran kelangsungan hidup pada pasien kanker payudara non-diabetik (Lusica et al., 2021). Adanya perbedaan hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa efektivitas metformin sebagai terapi tambahan pada kanker payudara masih memerlukan kajian lebih lanjut.

Tujuan

Kajian literatur ini bertujuan untuk mengkaji dan merangkum berbagai penelitian yang membahas potensi penggunaan metformin sebagai terapi adjuvan pada pasien kanker payudara.

Metode

Pemilihan artikel dalam kajian literatur ini dilakukan berdasarkan daftar checklist PRISMA yang tercantum pada gambar 1. Pengumpulan literatur diambil dari publikasi jurnal penelitian yang diterbitkan antara tahun 2022 hingga 2026 pada database ScienceDirect, dengan menggunakan kata kunci “Metformin, breast cancer, breast neoplasm, treatment, therapy, dan management”. Selanjutnya, pemilihan pustaka yang relevan dilakukan secara manual dari artikel penelitian dan dilakukan analisis perbandingan hasil terkait perbedaan dan persamaan temuan dari artikel yang diperoleh.

Kriteria inklusi dalam kajian literatur ini meliputi jurnal internasional yang membahas peran atau penggunaan metformin pada kanker payudara dan tersedia dalam bentuk full teks. Sedangkan kriteria eksklusi adalah jurnal yang membahas metformin sebagai terapi adjuvan kanker tapi tidak berfokus pada kanker payudara.

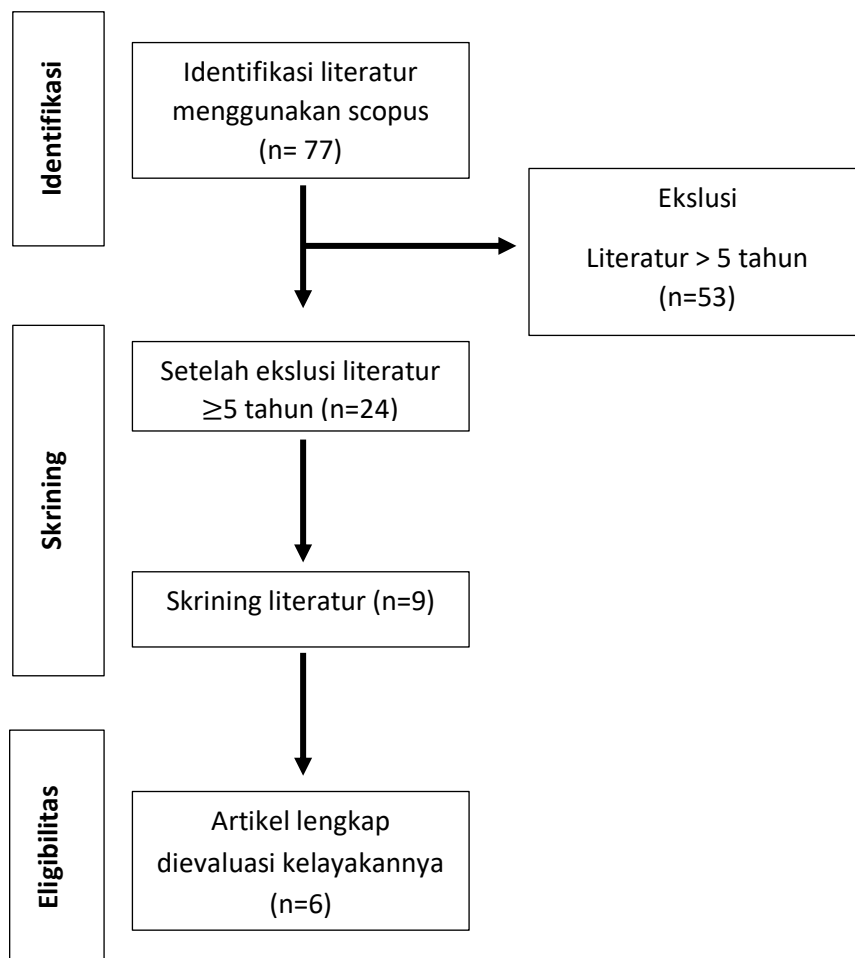
Hasil dan Pembahasan

Kajian literatur ini membahas penggunaan metformin sebagai terapi adjuvan pada pasien kanker payudara yang dianalisis dari enam jurnal penelitian terkini dan dirangkum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik jurnal yang diinklusi

Referensi	Desain Penelitian	Intervensi	Hasil Penelitian
(Yan et al., 2022)	Retrospektif komparatif	Terapi metformin dibandingkan terapi tanpa metformin	Metformin meningkatkan overall survival dan prognosis pada pasien kanker payudara dengan diabetes dibandingkan pasien yang tidak menggunakan metformin.
(Essa et al., 2022)	prospective randomized study	Kemoterapi + metformin dan kemoterapi saja	Penambahan metformin tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada response rate (RR) dan progression-free survival (PFS) dibanding kemoterapi saja.
(Osman et al., 2023)	cross-sectional study	Penggunaan metformin jangka panjang	Penggunaan metformin dikaitkan dengan penurunan kejadian kanker payudara pada wanita dengan diabetes tipe 2.
(El-attar et al., 2023)	controlled open-labeled parallel pilot study	Letrozole saja vs letrozole + metformin selama 6 bulan	Kombinasi metformin menurunkan estradiol, insulin, leptin, dan HOMA-IR, menunjukkan potensi efek antikanker sebagai terapi tambahan.
(Mahmoudi et al., 2024)	Eksperimental in vitro dan model CAM	Metformin dikombinasikan dengan terapi target (tamoxifen, trastuzumab, anti-ROR1)	Kombinasi metformin dengan terapi target meningkatkan efek antitumor, menghambat proliferasi, migrasi, invasi sel, serta menurunkan ukuran tumor.
(Wu et al., 2025)	Eksperimental molekuler (in vitro & in vivo)	Metformin yang menargetkan PRMT6	Metformin menghambat pertumbuhan kanker payudara dengan menghambat PRMT6, mengganggu replikasi DNA dan proliferasi sel tumor.

Penelitian yang dilakukan oleh (Yan et al., 2022) mengevaluasi pengaruh terapi metformin terhadap karakteristik biologis dan prognosis pasien kanker payudara yang juga menderita diabetes melitus tipe 2. Studi retrospektif ini melibatkan 102 pasien kanker payudara dengan diabetes tipe 2 yang dibagi menjadi kelompok pengguna metformin dan non-metformin, serta 106 pasien kanker payudara tanpa diabetes sebagai kelompok kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes memiliki stadium klinis dan diferensiasi histologis yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Selain itu, tingkat kelangsungan hidup lima tahun pada pasien kanker payudara dengan diabetes lebih rendah dibandingkan pasien tanpa diabetes. Namun, pasien yang menerima terapi metformin menunjukkan tingkat overall survival yang lebih tinggi dibandingkan kelompok non-metformin. Temuan ini menunjukkan bahwa penggunaan metformin berpotensi memperbaiki prognosis pada pasien kanker payudara dengan diabetes tipe 2 .



Gambar 1. Proses pemilihan publikasi (diagram alur PRISMA)

Penelitian oleh (Essa et al., 2022) menilai efektivitas metformin sebagai terapi adjuvan pada pasien metastatic breast cancer (MBC). Studi prospektif ini melibatkan 107 pasien wanita non-diabetik dengan kanker payudara metastatik yang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok yang menerima kemoterapi dikombinasikan dengan metformin dan kelompok yang hanya menerima kemoterapi. Parameter yang digunakan untuk menilai efektivitas terapi adalah response rate (RR) dan progression-free survival (PFS). Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok dalam hal RR maupun PFS. Dengan demikian, penambahan metformin pada terapi kemoterapi pada pasien MBC non-diabetik tidak memberikan manfaat klinis yang signifikan terhadap luaran kelangsungan hidup .

Penelitian yang dilakukan oleh (Osman et al., 2023) bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara penggunaan metformin dan kejadian kanker payudara pada wanita dengan diabetes tipe 2 di wilayah Ha'il. Penelitian ini menggunakan pendekatan survei dengan kuesioner terstruktur untuk mengidentifikasi prevalensi kanker payudara pada wanita yang menggunakan metformin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kejadian kanker payudara pada wanita yang menggunakan metformin relatif rendah. Selain itu, penggunaan metformin pada penderita diabetes tipe 2 dikaitkan dengan penurunan risiko terjadinya kanker payudara, bahkan pada wanita yang memiliki riwayat keluarga kanker payudara. Temuan ini menunjukkan bahwa metformin berpotensi memiliki efek protektif terhadap kejadian kanker payudara pada populasi pasien diabetes tipe 2 .

Penelitian oleh (El-attar et al., 2023) mengevaluasi efek metformin sebagai terapi tambahan terhadap letrozole pada wanita postmenopause dengan kanker payudara stadium II–III yang mengalami overweight atau obesitas. Penelitian ini merupakan studi pilot open-label yang melibatkan 45 pasien yang dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok wanita kurus yang menerima letrozole, kelompok overweight/obesitas yang menerima letrozole saja, dan kelompok overweight/obesitas yang menerima kombinasi letrozole dan metformin selama enam bulan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok yang menerima kombinasi metformin mengalami penurunan signifikan pada kadar estradiol, leptin, glukosa darah puasa, insulin, serta nilai HOMA-IR dibandingkan kelompok kontrol. Penurunan biomarker metabolik tersebut menunjukkan bahwa metformin berpotensi memberikan efek antikanker melalui perbaikan kondisi metabolik dan hormonal pada pasien kanker payudara .

Penelitian eksperimental yang dilakukan oleh (Mahmoudi et al., 2024) mengevaluasi efek kombinasi metformin dengan terapi target pada beberapa jenis sel kanker payudara, termasuk MCF-7 (ER-positif), SKBR-3 (HER2-positif), dan MDA-MB-231 (triple-negative). Penelitian ini menggunakan pendekatan in vitro serta model tumor ex ovo chick chorioallantoic membrane (CAM). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi metformin dengan terapi target seperti tamoxifen, trastuzumab, dan antibodi terhadap reseptor ROR1 mampu meningkatkan efek antitumor secara signifikan. Kombinasi tersebut terbukti dapat menghambat proliferasi sel kanker, mengurangi kemampuan migrasi dan invasi sel, serta menurunkan ukuran tumor dan potensi metastasis. Temuan ini menunjukkan bahwa metformin berpotensi meningkatkan efektivitas terapi target pada pengobatan kanker payudara .

Penelitian terbaru oleh (Wu et al., 2025) mengkaji mekanisme molekuler metformin dalam menghambat pertumbuhan kanker payudara melalui penghambatan protein arginine methyltransferase 6 (PRMT6). Studi eksperimental ini menggunakan berbagai cell line kanker payudara serta model tumor pada hewan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa metformin secara langsung berikatan dengan PRMT6 dan menghambat aktivitas enzim tersebut dalam memetilasi histon H3R2. Inhibisi PRMT6 menyebabkan penurunan ekspresi gen yang terkait dengan replikasi DNA, sehingga menghambat proliferasi sel kanker dan memicu penghentian siklus sel. Temuan ini mengungkap mekanisme molekuler baru dari efek antitumor metformin pada kanker payudara dan menunjukkan potensi PRMT6 sebagai target terapi yang menjanjikan .

Potensi aktivitas antikanker metformin didukung oleh berbagai mekanisme biologis. Metformin diketahui memiliki efek langsung terhadap sel kanker, terutama melalui aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK), suatu regulator utama homeostasis energi sel yang berperan dalam menghambat pertumbuhan dan proliferasi sel kanker (Irie et al., 2016). Selain itu, metformin juga dapat menekan jalur sinyal onkogenik yang terlibat dalam perkembangan kanker, termasuk jalur m⁶A/METTL3/p21 dan Sp1/HMGA2 yang berperan dalam progresi kanker payudara (Cheng et al., 2021; Li et al., 2020). Metformin juga dilaporkan mampu menghambat proses epithelial–mesenchymal transition (EMT), yaitu proses biologis yang berkontribusi terhadap metastasis tumor serta perkembangan resistensi terhadap kemoterapi (Xu et al., 2023).

Selain mekanisme langsung pada sel tumor, metformin juga memiliki mekanisme tidak langsung melalui efek metaboliknya. Metformin dapat menurunkan kadar insulin sirkulasi dan

meningkatkan sensitivitas insulin, sehingga berpotensi menurunkan risiko serta progresivitas kanker, terutama pada kondisi resistensi insulin atau diabetes (El-Benhawy & El-Sheredy, 2014). Kondisi hiperinsulinemia diketahui berkaitan dengan peningkatan pertumbuhan tumor dan prognosis yang lebih buruk pada beberapa jenis kanker, termasuk kanker payudara, sehingga efek penurunan insulin oleh metformin diduga berkontribusi terhadap potensi terapeutiknya.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil kajian literatur terhadap enam penelitian terkini, metformin menunjukkan potensi sebagai terapi adjuvan pada pasien kanker payudara melalui berbagai mekanisme biologis dan molekuler. Beberapa penelitian melaporkan bahwa penggunaan metformin dapat meningkatkan *overall survival* pada pasien kanker payudara dengan diabetes, menurunkan risiko kejadian kanker payudara, serta memperbaiki biomarker metabolik yang berkaitan dengan perkembangan kanker, seperti estradiol, insulin, leptin, dan HOMA-IR. Selain itu, studi eksperimental menunjukkan bahwa metformin dapat meningkatkan efek antitumor ketika dikombinasikan dengan terapi target serta menghambat proliferasi sel kanker melalui mekanisme molekuler tertentu.

Temuan tersebut menunjukkan bahwa metformin berpotensi dimanfaatkan sebagai terapi tambahan dalam pengobatan kanker payudara. Dalam bidang kefarmasian, hal ini memberikan implikasi penting terkait pengembangan strategi *drug repurposing* serta optimalisasi terapi kanker melalui pemanfaatan obat yang telah tersedia dan memiliki profil keamanan yang relatif baik. Namun, perbedaan hasil pada beberapa penelitian klinis menunjukkan bahwa penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memastikan efektivitas dan manfaat klinis metformin pada pasien kanker payudara.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada rekan penulis yang memberikan dukungan moril untuk menyelesaikan kajian literatur ini.

Daftar Pustaka

1. Cheng, L., Zhang, X., Huang, Y.-Z., Zhu, Y.-L., Xu, L.-Y., Li, Z., Dai, X.-Y., Shi, L., Zhou, X.-J., Wei, J.-F., & Ding, Q. (2021). Metformin exhibits antiproliferation activity in breast cancer via miR-483-3p/METTL3/m6A/p21 pathway. *Oncogenesis*, 10(1), 7. <https://doi.org/10.1038/s41389-020-00290-y>

2. El-attar, A. A., Ibrahim, O. M., Alhassanin, S. A., Essa, E. S., & Mostafa, T. M. (2023). Effect of metformin as an adjuvant therapy to letrozole on estradiol and other biomarkers involved in the pathogenesis of breast cancer in overweight and obese postmenopausal women: a pilot study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 79(2), 299–309. <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03444-6>
3. El-Benhawy, S. A., & El-Sheredy, H. G. (2014). Metformin and survival in diabetic patients with breast cancer. *Journal of the Egyptian Public Health Association*, 89(3), 148–153. <https://doi.org/10.1097/01.EPX.0000456620.00173.c0>
4. Essa, N. M., Salem, H. F., Elgendy, M. O., Gabr, A., Omran, M. M., Hassan, N. A., Tashkandi, H. M., Harakeh, S., & Boshra, M. S. (2022). Efficacy of Metformin as Adjuvant Therapy in Metastatic Breast Cancer Treatment. *Journal of Clinical Medicine*, 11(19). <https://doi.org/10.3390/jcm11195505>
5. Hua, Y., Zheng, Y., Yao, Y., Jia, R., Ge, S., & Zhuang, A. (2023). Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 403. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04263-8>
6. Irie, H., Banno, K., Yanokura, M., Iida, M., Adachi, M., Nakamura, K., Umene, K., Nogami, Y., Masuda, K., Kobayashi, Y., Tominaga, E., & Aoki, D. (2016). Metformin: A candidate for the treatment of gynecological tumors based on drug repositioning. *Oncology Letters*, 11(2), 1287–1293. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4075>
7. Kim, B. H., Cho, M.-J., & Kwon, J. (2021). Potential intrinsic subtype dependence on the association between metformin use and survival in surgically resected breast cancer: a Korean national population-based study. *International Journal of Clinical Oncology*, 26(11), 2004–2016. <https://doi.org/10.1007/s10147-021-02005-8>
8. Li, Y., Wang, D., Ren, H., & Feng, W. (2020). Metformin alleviates breast cancer through targeting high-mobility group AT-hook 2. *Thoracic Cancer*, 11(3), 686–692. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13318>
9. Lusica, P. M. M., Eugenio, K. P. Y., Sacdalan, D. B. L., & Jimeno, C. A. (2021). A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of metformin as adjunctive therapy among women with metastatic breast cancer. *Cancer Treatment and Research Communications*, 29, 100457. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100457>

10. Lv, H., Gong, H., Zhao, R., Gao, X., Liu, W., Zhao, L., & Sun, R. (2025). From basics to clinics: New opportunities for metformin in tumor metabolic intervention and treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *191*, 118507. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118507>
11. Mahmoudi, G., Ehteshaminia, Y., Kokhaei, P., Jalali, S. F., Jadidi-Niaragh, F., Pagheh, A. S., Enderami, S. E., Kenari, S. A., & Hassannia, H. (2024). Enhancement of targeted therapy in combination with metformin on human breast cancer cell lines. *Cell Communication and Signaling*, *22*(1). <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01446-0>
12. Morio, K., Kurata, Y., Kawaguchi-Sakita, N., Shiroshta, A., & Kataoka, Y. (2022). Efficacy of Metformin in Patients With Breast Cancer Receiving Chemotherapy or Endocrine Therapy: Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy*, *56*(3), 245–255. <https://doi.org/10.1177/10600280211025792>
13. Morra, A., Jung, A. Y., Behrens, S., Keeman, R., Ahearn, T. U., Anton-Culver, H., Arndt, V., Augustinsson, A., Auvinen, P. K., Beane Freeman, L. E., Becher, H., Beckmann, M. W., Blomqvist, C., Bojesen, S. E., Bolla, M. K., Brenner, H., Briceno, I., Brucker, S. Y., Camp, N. J., ... Chang-Claude, J. (2021). Breast Cancer Risk Factors and Survival by Tumor Subtype: Pooled Analyses from the Breast Cancer Association Consortium. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, *30*(4), 623–642. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0924>
14. Osman, M., Muqbel, T., Abdualh, A., Alanazi, S., Khalifa, N. E., Khojali, W. M. A., Elagib, H. M., Hussein, W., & Abdallah, M. H. (2023). Metformin Therapy and Breast Cancer Incidence in the Ha'il Region. *Healthcare (Switzerland)*, *11*(3). <https://doi.org/10.3390/healthcare11030321>
15. PB Perkeni (Ed.). (2024). *Pedoman Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2024 Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*. Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.
16. Sirtori, C. R., Castiglione, S., & Pavanello, C. (2024). Metformin: From diabetes to cancer to prolongation of life. *Pharmacological Research*, *208*, 107367. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107367>

17. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
18. Wu, Y., Xu, X., Tong, Y., Wang, M., Ge, F., Wu, M., Wang, Y., Chen, G., Yu, X., & Li, S. (2025). Metformin Impairs Breast Cancer Growth through the Inhibition of PRMT6. *Advanced Science*. <https://doi.org/10.1002/advs.202508525>
19. Xu, Y., Cai, H., Xiong, Y., Tang, L., Li, L., Zhang, L., Shen, Y., Yang, Y., Lin, L., & Huang, J. (2023). YAP/TAZ axis was involved in the effects of metformin on breast cancer. *Journal of Chemotherapy*, 35(7), 627–637. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2022.2162221>
20. Yan, X., Gao, Z., Li, Y., Li, Q., & Deng, X. (2022). Effect of Metformin Therapy on Biological Properties and Prognosis of Breast Cancer Patients Complicated with Type-2 Diabetes. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 38(5). <https://doi.org/10.12669/pjms.38.5.5135>