

## Efecto antitumoral de la metformina en el cáncer de próstata: revisión

Eduardo Orozco-Alonso<sup>1,4</sup>, Georgina Hernández-Flores<sup>1</sup>, Francisco J. Ochoa-Carrillo<sup>2</sup>, Pablo C. Ortiz-Lazareno<sup>1</sup>, Alejandro Bravo-Hernandez<sup>3</sup>, Alejandro Lara-López<sup>4</sup> y Alejandro Bravo-Cuellar<sup>1,5\*</sup>

<sup>1</sup>División de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco; <sup>2</sup>Departamento de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología de México, Ciudad de México; <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco; <sup>4</sup>Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco; <sup>5</sup>Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara, Tapatitlán de Morelos, Jalisco. México

### Resumen

El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en hombres en el mundo. Recientemente, reportes epidemiológicos asocian una disminución del riesgo de cáncer en pacientes que utilizan metformina como tratamiento, fármaco ampliamente utilizado y de primera elección en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Diversos estudios han mostrado utilidad terapéutica de la metformina en tumores malignos como el cáncer de mama, hepatocarcinoma, cáncer gástrico y también el cáncer de próstata, actualmente muchos de ellos se han enfocado en determinar las vías de señalización por las cuales la metformina ejerce sus efectos antitumorales como la activación de la cinasa activada por monofosfato de adenina, inhibición de la diana de rapamicina en células de mamífero e inhibición del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1, entre otros. La investigación sobre el tema es alentadora, posicionando la metformina como buen candidato como agente preventivo o para utilizarse en el cáncer de próstata como monoterapia o en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos. La bibliografía respalda el concepto de quimioterapia con bases moleculares racionales.

**Palabras clave:** Metformina. Neoplasia prostática. Agentes antineoplásicos. Uso terapéutico.

### Antitumoral effect of metformin in prostate cancer: review

#### Abstract

Prostate cancer has positioned itself as the most frequent cancer in men worldwide. Recently, epidemiological reports have associated a decrease in cancer risk in patients who use metformin as treatment, a widely used first line drug in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Several studies have shown its therapeutic utility in various tumors such as hepatocellular carcinoma, breast cancer, gastric cancer and also prostate cancer. Many of them have focused on determining the signaling pathways by which metformin can boast antitumor effects such as, for example, the activation of activated protein kinase, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition inhibition and insulin-like growth factor-1 inhibition, among others. Research on the subject is encouraging, accepting metformin as a good candidate to be used in prostate cancer for prevention as well as monotherapy or in combination with other chemotherapeutic drugs. The bibliography supports the concept of chemotherapy with molecular rational bases.

**Key words:** Metformin. Prostatic neoplasm. Antineoplastic agents. Therapeutic use.

#### Correspondencia:

\*Alejandro Bravo-Cuellar  
E-mail: [abravocster@gmail.com](mailto:abravocster@gmail.com)

Fecha de recepción: 28-08-2019  
Fecha de aceptación: 01-11-2019  
DOI: 10.24875/j.gamo.19000354

Disponible en internet: 20-12-2019  
Gac Mex Oncol. 2020;19(2):70-76  
[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

1665-9201/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permyner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El cáncer de próstata es el cáncer más diagnosticado en hombres de más de 50 años en el mundo, además, ocupa el tercer lugar en incidencia global de casos de cáncer<sup>1</sup>. Para 2015, en México el cáncer de próstata alcanzó el primer lugar de tasa de mortalidad por cáncer en hombres en el país y el segundo lugar en causas totales de muertes por cáncer, tan solo debajo del cáncer de pulmón<sup>2</sup>. Actualmente, existen terapias para el tratamiento de tumores primarios en cáncer de próstata basadas en quimioterapia y radioterapia<sup>3</sup>, sin embargo, el riesgo de recurrencia es alto y los efectos colaterales severos. Para el tratamiento de estadios avanzados, el estándar de oro se basa en la terapia de privación androgénica (TPA), la cual solo presenta mejorías momentáneas que se relaciona directamente con la disminución de los niveles de antígeno prostático específico (APE) en suero. Así pues, una gran parte de los pacientes con TPA tienden a recurrir, presentando cáncer de próstata resistente a la castración, que se caracteriza por niveles de APE que vuelven a elevarse y por la reincidencia de células tumorales<sup>4</sup>. Para estas formas independientes de andrógeno o de carácter metastásico, el quimioterapéutico de elección es el docetaxel, que no termina por ofrecer una cura para el paciente<sup>5</sup>, presenta un alto índice de toxicidad en los pacientes y el promedio de supervivencia de los pacientes bajo esta opción de tratamiento apenas ronda los 19 meses<sup>6</sup>. Por tal motivo, la búsqueda de nuevas alternativas que puedan potenciar y evitar los efectos colaterales de la terapia antitumoral es un área de desarrollo.

La metformina es un medicamento de la familia de las biguanidas utilizado ampliamente en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) desde el siglo pasado, siendo el antihiper glucémico oral de mayor uso en el mundo por su bajo índice de efectos adversos, su bajo costo en el mercado y la amplia experiencia clínica que lo respaldan. Ha sido tanta su relevancia que la Organización Mundial de la Salud ha incluido a la metformina en su lista de medicamentos esenciales<sup>7</sup>. Sus efectos antidiabéticos se basan principalmente en la inhibición de la gluconeogénesis y el mejoramiento de la resistencia a la insulina en tejidos periféricos, donde mejora la utilización de la glucosa, disminuyendo la glucemia y ejerciendo un mejor control sobre la hipersecreción de insulina típica en la DMT2. Sus efectos adversos son limitados, siendo los más frecuentes de intolerancia gastrointestinal; puede llegar a ocasionar acidosis láctica en solo un 0.00003% de los pacientes<sup>8</sup>.

La DMT2 y el cáncer como tal comparten mecanismos fisiopatológicos, como son la resistencia a la insulina, la elevación persistente de la glucemia y la hiperinsulinemia. Este estado aumentado de la secreción de insulina está relacionado con la proliferación celular de tejidos epiteliales que puede dar paso tanto a un proceso de carcinogénesis, como también al crecimiento de un tumor previamente establecido facilitando la proliferación y supervivencia celular, por la vía de fosfoinositol-3-quinasa/proteína AKT/proteína ribosómica S6-quinasa (PI3K/AKT/S6K)<sup>8,9</sup>.

El interés de estudio de la metformina en la prevención y tratamiento del cáncer inicia debido a que, en años recientes, se ha encontrado una disminución del riesgo de cáncer en pacientes diagnosticados con DMT2 que utilizan metformina como monoterapia o en conjunto con otros fármacos antidiabéticos. Libby, et al. reportan en su estudio de cohorte una incidencia de cáncer del 7.3% entre 4,085 pacientes que utilizaban metformina como tratamiento antidiabético frente al 11.6% de 4,085 pacientes que no la utilizaban, así como una *hazard ratio* de 0.46 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.40-0.53); también reportan que solo el 3% de pacientes que consumían metformina falleció por algún tipo de cáncer frente al 6.1% del grupo que no la consumían<sup>10</sup>. Por otra parte y en primera instancia, el control glucémico y la disminución de la resistencia a la insulina mediados por la metformina podría contribuir a la disminución del riesgo de cáncer, sin embargo cabe señalar que se han reportado estudios de efectos antitumorales de la metformina en diferentes tipos de cáncer, como cáncer gástrico<sup>11</sup>, pancreático<sup>12</sup>, endometrial<sup>13</sup>, hepatocarcinoma<sup>14</sup>, melanoma<sup>15</sup>, colon<sup>16</sup> y mama<sup>17</sup>, entre otros, donde señalan otros posibles mecanismos moleculares de acción de la metformina, tanto por vías dependientes de la activación de la cinasa activada por monofosfato de adenina (AMPK) como por vías independientes de ella. La AMPK es un conocido sensor del balance energético en la célula, que puede considerarse un punto clave entre el metabolismo y el cáncer, puesto que una insuficiente actividad de esta enzima puede conducir al crecimiento celular descontrolado incluso en estados de estrés celular, convirtiéndose en un factor para la carcinogénesis<sup>8</sup>.

Aunque los resultados en estos experimentos han sido material de debate, el tema en especial sobre el cáncer de próstata se ha considerado polémico, puesto que mientras otros tipos de neoplasias malignas tienen mayor incidencia en pacientes con DMT2, el cáncer de próstata encuentra un riesgo menor en estos pacientes<sup>18</sup>. Un metaanálisis sugiere el incremento del riesgo

de cáncer gástrico en el 19% en pacientes con DMT2 frente a un grupo sin este padecimiento<sup>19</sup>, o la elevación del riesgo hasta en un 50% mayor para el cáncer colorectal<sup>20</sup>, sin embargo, en contradicción a otros reportes Kasper y Giovannucci incluyen en su metaanálisis que en el cáncer prostático el riesgo relativo (RR) se mantiene < 1 en los pacientes diabéticos<sup>21</sup>. Sin embargo, algunos estudios preclínicos ya han demostrado beneficios antitumorales de la metformina en el cáncer de próstata<sup>22-25</sup>, además de que hace ya algunos años establecimos el concepto de «quimioterapia con bases moleculares racionales», que consiste en intervenir blancos selectivos a nivel molecular para inducir apoptosis o sensibilizar a las células a la acción antitumoral de la quimioterapia<sup>26</sup>, concepto en el que la metformina podría tomar un rol importante.

### Mecanismo de acción antitumoral de la metformina

Se han reportado diferentes efectos antitumorales de la metformina, tanto dependientes como independientes de la insulina. La principal acción farmacológica independiente de insulina reportada de las biguanidas, como la metformina, es la activación de la vía de la AMPK, una enzima involucrada en el balance energético de la célula durante ciertos eventos de estrés metabólico. La enzima AMPK es considerada pilar fundamental en la conservación de la homeostasis energética, puesto que participa en el mantenimiento del equilibrio energético mediante el restablecimiento del ATP que ha sido utilizado durante el periodo de estrés celular<sup>27</sup>. Su activación fisiológica puede ser dada ya sea por un aumento en la relación AMP: ATP, por un aumento de la concentración intracelular de Ca<sup>2+</sup>, por una privación de glucosa o un daño en el ADN<sup>28,29</sup>, lo que desde el punto de vista bioquímico implica la activación de la proteína con actividad supresora tumoral LKB1 (cinasa hepática B1), principal encargada de la fosforilación de la AMPK<sup>30,31</sup>.

La actividad antitumoral de la AMPK se debe a que conduce a la inhibición de la diana de rapamicina en células de mamífero del complejo 1 (mTORc1), un potenciador de la vía de señalización PI3K/AKT/S6K que interviene en el proceso de crecimiento tumoral al inhibir la apoptosis y propiciar la traducción proteica y la proliferación celular<sup>9,25</sup>.

La insulina es un conocido mediador del crecimiento celular, su papel metabólico se enfoca en el almacenamiento y utilización de la glucosa. Pacientes con DMT2 sufren una resistencia a la insulina que se

traduce en una hipersecreción compensatoria de dicha hormona. Varios estudios han establecido una relación entre el aumento del riesgo de cáncer en DMT2 no tratada y la hiperinsulinemia<sup>32</sup>. Partiendo de la premisa que gran cantidad de tumores presentan un aumento en la expresión de receptores de insulina, altos niveles sistémicos de dicha hormona podrían contribuir al crecimiento tumoral tal como se ha visto en modelos *in vivo*. El efecto antitumoral indirecto dependiente de insulina mediado por la metformina se basa en la disminución de la gluconeogénesis hepática, por lo cual incrementa la captación muscular de glucosa que resulta en una disminución de la glucemia y de los niveles de insulina en el torrente sanguíneo, lo que conduce a un menor crecimiento tumoral por medio de la regulación a la baja de PI3K, una vía caracterizada por su participación en la tumorigénesis<sup>23</sup>. La importancia de lo anterior radica en que en el cáncer de próstata, como en muchos otros tumores, se han descrito alteraciones genómicas en la activación de PI3K por las cuales las células tumorales median señales de supervivencia. Cerca del 40% de las células cancerígenas prostáticas de tumor primario y un 70% de metastásicos tienen alteraciones genómicas de PI3K<sup>33</sup>.

La metformina también ha demostrado potencial en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a castración, una entidad avanzada del cáncer prostático ante el cual las opciones terapéuticas son muy reducidas. Recientes estudios han encontrado que aun en los tumores refractarios a la TPA, el nivel de andrógenos y los receptores androgénicos siguen siendo parte importante de la fisiopatología del cáncer de próstata resistente a castración<sup>34</sup>. Basta evidencia ha arrojado diversos mecanismos por los cuales esto se vuelve posible pese a la castración, entre ellos: aumento de los niveles de ARNm de receptores androgénicos, síntesis hormonal androgénica ectópica y aberraciones en la codificación de genes para los receptores de andrógenos que aumentan su sensibilidad a factores estimulantes, convirtiendo a este receptor en un blanco susceptible de tratamiento donde la regulación a la baja de hormonas androgénicas está asociado con una mejor respuesta clínica a la quimioterapia<sup>35</sup>. En este contexto, la metformina ha mostrado disminuir la expresión de receptores de andrógenos a expensas de una menor síntesis de ARNm en las líneas celulares de cáncer de próstata LNCaP y CWR22Rv1<sup>4</sup>.

Se han encontrado también mecanismos implicados en la inhibición de vías proinflamatorias, responsabilizando al uso de la metformina el bloqueo de la metástasis de células cancerosas prostáticas por medio de

la inhibición de una vía postulada como el eje (ciclooxigenasa 2/prostaglandina E2/transductor de señal y activador de la transcripción fosforilado, por sus siglas en inglés)<sup>36</sup>. Esta información se complementa con reportes donde la metformina tiene un mejor desempeño antitumoral en estados proinflamatorios inducidos por una dieta alta en grasas<sup>37</sup>.

## Evidencia epidemiológica

Con un enfoque más directo en el cáncer de próstata, se ha reportado una disminución de su incidencia en pacientes con tratamiento de metformina, como reportan Deng, et al. en su metaanálisis que menciona un riesgo relativo de 0.88 (IC 95%: 0.78-0.99)<sup>38</sup>. Aunque la metformina es el fármaco antidiabético más usado, los pacientes diabéticos con otros tipos de regímenes terapéuticos con hipoglucemiantes también han sido estudiados, pero se reportan menores efectos protectores que en los pacientes tratados con metformina<sup>39</sup>.

A pesar de todo lo anterior, existen estudios que establecen la falta de asociación entre el consumo de metformina con el riesgo de cáncer de próstata<sup>40</sup>. Esto puede explicarse ante las diferencias en las características del tratamiento, tal como el tiempo durante el cual se llevaba consumiendo el medicamento, puesto que hay evidencia de la necesidad de un lapso prolongado de su consumo para encontrar efectos antitumorales<sup>41,42</sup>. Del mismo modo, otra variable depende de la etapa del cáncer en la que el paciente se encuentra al momento de iniciar su tratamiento, ya que la evidencia sugiere que el efecto antineoplásico de la metformina es mayor en etapas tempranas de la neoplasia<sup>39</sup>. Los resultados, aunque algunos controvertidos, han coincidido en una disminución de la mortalidad por cáncer de próstata asociada a la exposición a metformina (Tabla 1).

## Estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo*

Tras la evidencia epidemiológica de una disminución de la incidencia y progresión del cáncer de próstata en pacientes tratados con metformina, se han llevado a cabo diferentes modelos *in vitro* e *in vivo* (Tabla 2). En ellos, varias líneas celulares de este cáncer se han sometido a diferentes concentraciones de metformina ante las cuales se muestran buenos resultados, basados en la disminución de la proliferación celular, reducción de la formación de colonias y la inducción de apoptosis<sup>43,44</sup>, la mayoría por mecanismos guiados por la activación de la AMPK.

La principal limitante de los estudios en general ha sido definir la dosis de metformina a usar en experimentos *in vitro* para mantener una concentración teóricamente en los rangos sistémicos del fármaco en el paciente humano, aptos para evitar efectos adversos graves como la acidosis láctica<sup>24</sup>. En estos experimentos se han utilizado concentraciones medias de metformina desde 10 hasta 40 mM con el fin de alcanzar la activación de la AMPK, aunque estas dosis estén sobrepasando los rangos en sangre que podríamos llegar a encontrar en un paciente bajo tratamiento con metformina. Por ello, la búsqueda de otros mecanismos antitumorales mediados por la misma metformina pero activados a dosis menores que las anteriores, están siendo motivo de estudio<sup>45</sup>.

Otro punto importante en los experimentos *in vitro* es la concentración de glucosa utilizada en cada medio de cultivo celular. El efecto antineoplásico de la metformina es considerablemente menor en estados hiperglucémicos, a diferencia de cultivos donde la concentración de glucosa en el medio no sobrepasa una concentración de 5 mM<sup>46</sup>.

Estudios centrados en la disminución de la proliferación celular de líneas cancerosas por medio de la metformina han encontrado en el IGF-1 (factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1) una diana de estudio importante<sup>47</sup>. Desde hace tiempo, se ha demostrado la importancia del IGF-1 en el crecimiento tumoral puesto que ha quedado de manifiesto que niveles altos de dicho factor, así como un estado de hiperinsulinemia, están relacionados con un mayor riesgo de cáncer de próstata<sup>48</sup>. Kato, et al. encontraron en su estudio una inhibición del receptor de IGF-1 con la administración de metformina que conlleva una disminución en la proliferación celular de líneas de cáncer prostático<sup>24</sup>.

El estudio de los efectos quimiosensibilizantes de la metformina en el cáncer de próstata aún han sido poco explorados. Sin embargo, algunos estudios que se han llevado a cabo han encontrado buenos resultados *in vitro* al combinar metformina y docetaxel<sup>49</sup>, sobre todo en líneas celulares de cáncer de próstata con la conservación de la expresión del supresor tumoral LKB1, como la línea PC3<sup>50</sup>. Así pues, se ha encontrado una disminución significativa en la proliferación *in vitro* de células malignas prostáticas con la terapia conjunta de metformina y bicalutamida, comparada con el tratamiento aislado de cada fármaco<sup>51</sup>.

Algo importante al implementar estas terapias novedosas es la necesidad de tipificar molecularmente a los pacientes antes de iniciar tratamiento, o dicho de otra manera, personalizar la terapia para obtener mejores resultados, como ya se ha propuesto en otros tumores como el cáncer de mama<sup>52</sup>.

**Tabla 1.** Evidencia de la relación entre consumo de metformina y cáncer de próstata

Estudio	Tipo de estudio	Población	Características del estudio	Hallazgos clave
Tong D, et al. <sup>36</sup>	Cohorte	n = 32 11 PR 11 CAS + PR 10 CAS + PR + MET	Comparación histopatológica de marcadores de TEM inducida por castración entre muestras de especímenes de prostatectomías radicales a pacientes con CaP	MET inhibe la TEM inducida por castración en el CaP
Deng D, et al. <sup>38</sup>	Metaanálisis	n = 334,532	Análisis de la incidencia de CaP en pacientes que consumen MET frente a una población que no consume MET	Disminución de la incidencia de CaP en pacientes que consumen MET (RR: 0.88; IC 95%: 0.78-0.99; p = 0.03)
Preston MA, et al. <sup>39</sup>	Casos y controles	n = 134,486 12,226 casos 122,260 controles	Comparación de la incidencia de CaP en una población expuesta a MET por al menos un año frente a nunca expuestos	Disminución del riesgo de CaP en pacientes expuestos a MET (OR: 0.84; IC 95%: 0.74-0.95)
			Consumo de MET < 1.5 años	No hay disminución del riesgo de CaP (ORa: 0.76; IC 95%: 0.58-1.01)
			Consumo de MET por 3-5 años	Disminución del riesgo de CaP (ORa: 0.75; IC 95%: 0.57-0.98)
			Consumo de MET > 5 años	Disminución del riesgo de CaP (ORa: 0.75; IC 95%: 0.57-0.98)
Feng Z, et al. <sup>40</sup>	Metaanálisis	n = 52,328	Relación de la exposición a MET y su asociación con la incidencia de CaP	El consumo de MET no se asocia a CaP (RR: 0.97; IC 95%: 0.8-1.16; p = 0.711)
Margel D, et al. <sup>42</sup>	Cohorte	n = 3,837	Estudio de la mortalidad directa por CaP en pacientes diabéticos con nuevo diagnóstico de CaP	El consumo de MET se asocia a disminución de la mortalidad por CaP (HR: 0.76; IC 95%: 0.64-0.89; p = 0.01)

CaP: cáncer de próstata; PR: prostatectomía radical; CAS: castración; MET: metformina; TEM: transición epitelio-mesenquimal; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; ORa: odds ratio ajustada; HR: hazard ratio; RR: riesgo relativo.

Se han diseñado algunos modelos animales por medio de xenotrasplante de células cancerosas prostáticas en ratas para el estudio de su migración y metástasis, donde se encontró una inhibición del crecimiento tumoral tanto con tratamientos basados solo en metformina<sup>51</sup> como al combinar metformina con quercetina, en este último caso asociada a la disminución de la expresión de genes antiapoptóticos como *Mcl-1*, *Bcl-2* y *Bcl-xl*<sup>53</sup>.

## Estudios clínicos

Debido a la evidencia de estudios en modelos animales *in vitro* a favor de la metformina como antineoplásico, se han desarrollado estudios clínicos con pacientes con diversos tipos de cánceres, ya sea para

buscar un efecto quimiosensibilizante o un efecto anti-tumoral *per se*. Entre estos estudios se encuentra un ensayo clínico en fase 2 donde se agrega metformina al tratamiento con 5-fluorouracilo para el abordaje del cáncer colorrectal metastásico recidivante; en él se reporta una estabilización del tumor a las ocho semanas de tratamiento en el 22% de los pacientes, asociándolo a una mayor tasa de supervivencia<sup>54</sup>. En otro estudio se agregó metformina al esquema de quimioterapia para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda; en él sus autores mencionan un incremento del rendimiento de la quimioterapia a expensas de una disminución en el 56% del riesgo de recaída<sup>55</sup>.

Por otro lado, se llevó a cabo un estudio de fase 2 con metformina en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata resistente a castración y con evidencia

**Tabla 2.** Estudios *in vitro* realizados en líneas celulares de cáncer de próstata

Estudio	Línea (s) celular (es) de cáncer de próstata	Condiciones experimentales	Mecanismos de acción reportados
Wang Y, et al. <sup>4</sup>	CWR22Rv1 LNCaP	MET 2mM Bicalutamida 5 µM	↓ expresión de receptores de andrógenos
Ben Sahra I, et al. <sup>22</sup>	DU145 LNCaP PC3	MET 1 mM y 5 mM	Activación AMPK ↓ niveles de ciclina D1
Kato H, et al. <sup>24</sup>	LNCaP PC3	MET 5-10 mM	↓ expresión de receptores de IGF-1
Tong D, et al. <sup>36</sup>	CWR22Rv1 (22Rv1) PC3	MET 1-10 mM	↓ expresión del eje COX2/PGE2/STAT3-p
Chen X, et al. <sup>43</sup>	LNCaP PC3	MET 0.625-10 mM	↑ expresión de PEDF
Pennanen P, et al. <sup>44</sup>	LNCaP	Simvastatina 1 µM +/- MET 0.5 mM	Activación AMPK $\alpha$ Activación ACC2 Activación AKT ↑ glucólisis, ↑ lactato
Biernacka KM, et al. <sup>46</sup>	DU145 LNCaP PC3	MET 1-10 mM Medio con glucosa a 5 mM o a 25 mM Docetaxel 35-60 nM	↓ expresión de IGFBP-2 Activación AMPK-p por LKB1
Colquhoun AJ, et al. <sup>51</sup>	DU145 LNCaP PC3 PC3AR2	Bicalutamida 0.1-10 µM MET 0.1-10 mM	Activación de AMPK ↓ señalización de vía mTOR
Sun S, et al. <sup>53</sup>	LNCaP PC3	MET 10-40 µM Quercetina 10-40 µM	↓ vía VEGF/Akt/PI3K

MET: metformina; AMPK: cinasa activada por monofosfato de adenina; IGF-1: factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1; COX2: ciclooxigenasa 2; PGE2: prostaglandina E2; STAT3-p: transductor de señal y activador de la transcripción fosforilado; ACC2: acetil-CoA carboxilasa 2; AKT: proteína AKT; IGFBP-2: proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 2; LKB1: cinasa hepática B1; mTOR: diana de rapamicina en células de mamífero; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; PI3K: fosfoinositol-3-quinasa.

de progresión, sin antecedentes de diabetes o consumo de antidiabéticos. En él se reporta la no progresión de la enfermedad en el 36% de los pacientes tras 12 semanas de tratamiento con metformina, con lo que concluyen que dicho fármaco resulta atractivo para una posible combinación con otros quimioterapéuticos al usarse como sensibilizante sin recomendar un tratamiento antineoplásico basado exclusivamente en el uso de la metformina<sup>56</sup>.

A la hora actual, existen 27 ensayos clínicos registrados en ClinicalTrials.gov basados en la inclusión de la metformina en esquemas para el tratamiento de cáncer de próstata. Entre ellos se encuentra un estudio de comparación entre la terapia de castración frente a la terapia de castración más metformina en el cáncer prostático avanzado (NCT01620593), así como algunos otros asociados al uso conjunto de quimioterapia con docetaxel en el tratamiento del cáncer metastásico de próstata (NCT00268476, NCT01796028).

## Conclusiones

Bajo el concepto de quimioterapia con bases moleculares racionales, la metformina se perfila como un excelente candidato en el tratamiento y prevención del cáncer de próstata, ya sea como monoterapia o en combinación con otros fármacos antitumorales. Sus ventajas, como el accesible costo, efectos colaterales mínimos y beneficios metabólicos, lo hacen una opción terapéutica llamativa. Sin embargo, los resultados reportados en la literatura aún requieren estudios de seguridad y eficacia.

## Bibliografía

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, Torrecillas-Torres L, Erazo-Valle-Solis AA, Cabrera-Galeana P, et al. Mortalidad por cáncer en México: actualización 2015. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2018;17:7.

3. Morote J, Maldonado X, Morales-Barrera R. Cáncer de próstata. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(3):121-7.
4. Wang Y, Liu G, Tong D, Parmar H, Hasenmayer D, Yuan W, et al. Metformin represses androgen-dependent and androgen-independent prostate cancers by targeting androgen receptor. *Prostate*. 2015;75(11):1187-96.
5. Gennigens C, Menetrier-Caux C, Droz JP. Insulin-like growth factor (IGF) family and prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;58(2):124-45.
6. Heidenreich A, Pfister D, Merseburger A, Bartsch G; German Working Group on Castration-Resistant Prostate Cancer (GWG-CRPC). Castration-resistant prostate cancer: where we stand in 2013 and what urologists should know. *Eur Urol*. 2013;64(2):260-5.
7. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566-76.
8. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, de Jong S, Reyners AK, Gans RO, et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2369-80.
9. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(12):915-28.
10. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1620-5.
11. Sekino N, Kano M, Matsumoto Y, Sakata H, Murakami K, Toyozumi T, et al. The antitumor effects of metformin on gastric cancer in vitro and on peritoneal metastasis. *Anticancer Res*;2018;38(11):6263-9.
12. Wang Z, Lai ST, Xie L, Zhao JD, Ma NY, Zhu J, et al. Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):19-26.
13. Kim JS, Turbov J, Rosales R, Thaete LG, Rodriguez GC. Combination simvastatin and metformin synergistically inhibits endometrial cancer cell growth. *Gynecol Oncol*. 2019;154(2):432-40.
14. Fujita K, Iwama H, Miyoshi H, Tani J1, Oura K, Tadokoro T, Sakamoto T, et al. Diabetes mellitus and metformin in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2016;22(27):6100-13.
15. Jaune E, Rocchi S. Metformin: Focus on melanoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:472.
16. Moon HS, Mantzoros CS. Adiponectin and metformin additively attenuate IL1beta-induced malignant potential of colon cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(6):849-59.
17. Lord SR, Cheng WC, Liu D, Gaude E, Haider S, Metcalf T, et al. Integrated pharmacodynamic analysis identifies two metabolic adaption pathways to metformin in breast cancer. *Cell Metab*. 2018;28(5):679-88.e4.
18. Habib SL, Rojina M. Diabetes and risk of cancer. *ISRN Oncol*. 2013;2013:583786.
19. Jae Moon Yoon, Ki Young Son, Chun Sick Eom, Daniel Durrance, and Sang Min Park. Pre-existing diabetes mellitus increases the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):936-45.
20. Agache A, Mustătea P, Mihalache O, Bobîrca FT, Georgescu DE, Jauca CM, et al. Diabetes mellitus as a risk-factor for colorectal cancer literature review - Current situation and future perspectives. *Chirurgia (Bucur)*. 2018;113(5):603-10.
21. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2056-62.
22. Ben Sahra I, Laurent K, Loubat A, Giorgetti-Peraldi S, Colosetti P, Auberger P, et al. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level. *Oncogene*. 2008;27(25):3576-86.
23. Zaidi S, Gandhi J, Joshi G, Smith NL, Khan SA. The anticancer potential of metformin on prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019;22(3):351-61.
24. Kato H, Sekine Y, Furuya 2, Miyazawa Y, Koike H, Suzuki K. Metformin inhibits the proliferation of human prostate cancer PC-3 cells via the downregulation of insulin-like growth factor 1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;461(1):115-21.
25. Zingales V, Distefano A, Raffaele M, Zanghi A2, Barbagallo I, Vanella L. Metformin: a bridge between diabetes and prostate cancer. *Front Oncol*. 2017;7:243.
26. Lerma-Díaz JM, Hernández-Flores G, Domínguez-Rodríguez JR, Ortiz-Lazareno PC, Gómez-Contreras P, Cervantes-Munguía R, et al. In vivo and in vitro sensitization of leukemic cells to adriamycin-induced apoptosis by pentoxifylline. Involvement of caspase cascades and I $\kappa$ B $\alpha$  phosphorylation. *Immunol Lett*. 2006;103(2):149-58.
27. Whitburn J, Edwards CM, Sooriakumaran P. Metformin and prostate cancer: a new role for an old drug. *Curr Urol Rep*. 2017;18(6):46.
28. Vara-Ciruelos D, Russell FM, Hardie DG. The strange case of AMPK and cancer: Dr Jekyll or Mr Hyde? (dagger). *Open Biol*. 2019; 9(7):190099.
29. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
30. Miranda N, Tovar AR, Palacios B, Torres N. La AMPK como un sensor de energía celular y su función en el organismo. *Rev Invest Clín*. 2007; 59:6.
31. Liu X, Chhipa RR, Pooya S, Wortman M, Yachyshin S, Chow LM, et al. Discrete mechanisms of mTOR and cell cycle regulation by AMPK agonists independent of AMPK. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(4):E435-44.
32. Anisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(3):201-23.
33. Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, Hieronymus H, Chen Y, Chandralapaty S, et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell*. 2011;19(5):575-86.
34. Kobayashi T, Inoue T, Kamba T, Ogawa O. Experimental evidence of persistent androgen-receptor-dependency in castration-resistant prostate cancer. *Int J Mol Sci*. 2013;14(8):15615-35.
35. Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell*. 2009;16(6):458-62.
36. Tong D, Liu Q, Liu G, Xu J, Lan W, Jiang Y, et al. Metformin inhibits castration-induced EMT in prostate cancer by repressing COX2/PGE2/STAT3 axis. *Cancer Lett*. 2017;389:23-32.
37. Hayashi T, Fujita K, Matsushita M1, Hayashi Y, Uemura M, Nonomura N. Metformin inhibits prostate cancer growth induced by a high-fat diet in Pten-deficient model mice. *Int J Urol*. 2019;26(2):307-9.
38. Deng D, Yang Y, Tang X, Skrip L, Qiu J, Wang Y, et al. Association between metformin therapy and incidence, recurrence and mortality of prostate cancer: evidence from a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(6):595-602.
39. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, Breau RH, Batista JL, Olumi AF, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*. 2014;66(6):1012-20.
40. Feng Z, Zhou X, Liu N, Wang J, Chen X, Xu X. Metformin use and prostate cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14955.
41. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1304-8.
42. Margel D, Urbach DR, Lipscombe LL, Bell CM, Kulkarni G, Austin PC. Metformin use and all-cause and prostate cancer-specific mortality among men with diabetes. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3069-75.
43. Chen X, Li C, He T, Mao J, Li C, Lyu J, et al. Metformin inhibits prostate cancer cell proliferation, migration, and tumor growth through upregulation of PEDF expression. *Cancer Biol Ther*. 2016;17(5):507-14.
44. Pennanen P, Syväälä H, Bläuer M, Savinainen K, Ylikomi T, Tammela TLJ, et al. The effects of metformin and simvastatin on the growth of LNCaP and RWPE-1 prostate epithelial cell lines. *Eur J Pharmacol*. 2016;788:160-7.
45. De A, Kuppasamy G. Metformin in breast cancer: preclinical and clinical evidence. *Curr Probl Cancer*. 2019 Jun 20. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2019.06.003. [Epub ahead of print]
46. Biernacka KM, Persad RA, Bahl A, Gillatt D, Holly JM, Perks CM. Hyperglycaemia-induced resistance to Docetaxel is negated by metformin: a role for IGFBP-2. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(1):17-30.
47. Chien SW, Kuo DY, Liao JM, Wang PS, Yu CH. Growth modulation of diabetic factors and antidiabetic drugs on prostate cancer cell lines. *Chin J Physiol*. 2016;59(2):109-18.
48. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science*. 1998;279(5350):563-6.
49. Mitrakas AG, Kalamida D, Koukourakis MI. Effect of mitochondrial metabolism-interfering agents on cancer cell mitochondrial function and radio/chemosensitivity. *Anticancer Drugs*. 2014;25(10):1182-91.
50. Mayer MJ, Klotz LH, Venkateswaran V. Evaluating metformin as a potential chemosensitizing agent when combined with docetaxel chemotherapy in castration-resistant prostate cancer cells. *Anticancer Res*. 2017;37(12):6601-7.
51. Colquhoun AJ, Venier NA, Vandersluis AD, Besla R, Sugar LM, Kiss A, et al. Metformin enhances the antiproliferative and apoptotic effect of bicalutamide in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012;15(4):346-52.
52. Baird RD, Caldas C. Genetic heterogeneity in breast cancer: the road to personalized medicine? *BMC Med*. 2013;11:151.
53. Sun S, Gong F, Liu P, Miao Q. Metformin combined with quercetin synergistically repressed prostate cancer cells via inhibition of VEGF/PI3K/Akt signaling pathway. *Gene*. 2018;664:50-7.
54. Miranda VC, Ignez Braghieri M, Dib Faria L, Bariani G, Alex A, Bezerra Neto JE, Caparelli FC, et al. Phase 2 trial of metformin combined with 5-fluorouracil in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(4):321-328.e1.
55. Ramos-Peñafiel CO, Martínez-Murillo C, Santoyo-Sánchez A, Jiménez-Ponce F, Rozen-Fuller E, Collazo-Jaloma J, et al. Metformina adicional a la quimioterapia contra la leucemia linfoblástica aguda. *Rev Méd Inst Mex Seguro Soc*. 2014;3:3.
56. Rothermundt C, Hayoz S, Templeton AJ, Winterhalder R, Strebler RT, Bartschi D, et al. Metformin in chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer: a multicenter phase 2 trial (SAKK 08/09). *Eur Urol*. 2014;66(3):468-74.