

ONCOLOGÍA Dos nuevas investigaciones muestran resultados prometedores en la prevención de tumores hepáticos y en el tratamiento del prostático. Más de un centenar de ensayos en marcha evaluarán su papel como objetivo primario o secundario

Más estudios avalan el potencial de la metformina frente al cáncer

NAIARA BROCAL CARRASCO

naiara.brocal@correofarmacautico.com

Dos nuevos estudios publicados la semana pasada apuntaban a la posible utilidad de la metformina frente al cáncer de próstata e hígado. Este medicamento sin patente, considerado el patrón de oro en la diabetes tipo 2, intervendría en la prevención y tratamiento de los carcinomas por mecanismos no del todo comprendidos.

En próstata, los resultados de un ensayo clínico de fase II presentados en Chicago en la Reunión Anual de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer (ver págs. 18 y 19) sugieren que la metformina sería capaz de reducir la progresión del tumor. En el ensayo participaron 22 pa-

El fármaco habría mostrado en fase II su capacidad para reducir el tumor de próstata

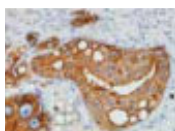
cientes con cáncer de próstata que recibieron 500 mg de metformina tres veces diarias durante 41 días antes de someterse a una prostatectomía. Dado que se trata de un trabajo muy preliminar, la aplicación de *facto* de la metformina en cáncer de próstata es una posibilidad "muy lejana", entiende el vicepresidente de la Asociación Española de Urología, Carlos Hernández. Aunque suponga una vía "interesante para continuar investigando".

REDUCCIÓN EN LA INCIDENCIA

Las conclusiones del estudio sobre metformina y carcinoma hepatocelular en ratones se pueden consultar en el último número de *Cancer Prevention Research*. El fármaco demostró ser capaz de reducir la incidencia y el tamaño de los tumores, lo que apunta a su potencial como quimio preventivo en personas consideradas de alto riesgo.

MÁS ALLÁ DE LA DIABETES

Resultados de algunos de los últimos trabajos que investigan la metformina en cáncer.



PRÓSTATA

El uso de metformina en pacientes con cáncer de próstata antes de una prostatectomía reduciría la progresión del tumor; según los resultados de un ensayo clínico de fase II presentados en la Reunión Anual de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer, que se celebró la semana pasada en Chicago (Estados Unidos).



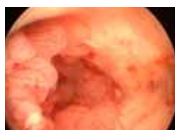
HÍGADO

Un estudio publicado la semana pasada en *Cancer Prevention Research* apunta a que la metformina tendría un efecto protector frente a la aparición de carcinoma hepatocelular. El trabajo, que se realizó en ratones de laboratorio, demostró que el fármaco reduciría tanto la aparición del número de tumores como su tamaño.



PÁNCREAS

La metformina reduciría hasta en un 62 por ciento el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas, según los resultados de un estudio realizado a partir de los datos 1.838 pacientes firmado por el Centro del Cáncer MD Anderson, en Texas (Estados Unidos), y publicado en *Gastroenterology* en agosto de 2009.



ENDOMETRIO

En mujeres con ovarios poliquísticos, el uso de metformina se asoció a una menor incidencia de cáncer de endometrio en un trabajo aparecido en abril de 2011 en *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Estos quistes, junto con la resistencia a la insulina y la obesidad, se vinculan a un mayor riesgo de desarrollar este tumor.



PULMÓN

Un trabajo aparecido en septiembre de 2010 en *Cancer Prevention Research* halló un efecto protector de la metformina en tumores de pulmón asociados al tabaquismo. El Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos condujo este trabajo en ratones de laboratorio que apoyaba los resultados de estudios observacionales previos.



MAMA

La metformina protegería frente a ciertos tipos de cáncer de mama. Los datos de un estudio observacional presentados en la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica de 2008 mostraron que las diabéticas que tomaban metformina durante la quimioterapia previa a la cirugía presentaban una mejor respuesta al tratamiento.

Fuente: elaboración propia.

Los diabéticos, en concreto, tienen entre dos y tres veces más posibilidades de sufrir el tumor, según los autores.

Los estudios, por separado, suponen un paso más en las dos líneas en las que se está investigando el papel de la metformina en cáncer: su capacidad de quimio prevención y la eficacia en cánceres ya establecidos, sostiene la secretaria científica de la Sociedad Española de Oncología Médica, Cristina Grávalos.

Pero no son los únicos datos esperanzadores. Las primeras pistas sobre este

potencial antitumoral datarían de 2005, cuando investigadores escoceses detectaron una menor incidencia de cáncer entre los diabéticos tipo 2 que tomaban metformina. Desde entonces, se han publicado numerosos estudios epidemiológicos, y algunos habrían demostrado una reducción del riesgo de hasta el 50 por ciento.

Asimismo, este posible efecto adicional del antidiabético fue un tema de debate candente en el 47 Congreso de la Asociación Europea de Diabetes, celebrado en

septiembre de 2011 en Lisboa (ver CF del 19-IX-2011).

La investigación oncológica clínica ya se está ocupando de evaluar este potencial. Según los datos de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (*clinicaltrials.gov*) existen más de un centenar de ensayos en marcha que entre sus objetivos primarios y secundarios pretenden extraer conclusiones del binomio metformina y cáncer.

Grávalos resalta los trabajos en próstata, hepatocelular, mama, linfomas, tumores de cabeza y cuello,

páncreas, endometrio, tiroides, glioblastoma multiforme y colorrectal. Además, explica, "se está investigando en la prevención del cáncer de esófago en pacientes con esófago de Barrett y del cáncer colorrectal en pacientes con adenomas colorrectales".

DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS

Pero los expertos no se atreven todavía a vaticinar el futuro de la metformina como medicamento oncológico. José Luis Pérez Gracia, del Departamento de Oncología de la Clínica Universidad de Navarra, entiende que, más que emplearse tal cual, permitirá "diseñar fármacos más eficaces que actúen sobre esta vía".

Antes de poder pensar en nuevos usos diferentes a la

La diabetes tipo 2 se asocia a mayor riesgo de cáncer de mama, hígado, páncreas y colorrectal

enfermedad diabética, Martín López de la Torre, coordinador del Grupo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, resalta la importancia de poder transmitir a los pacientes diabéticos un mensaje tranquilizador respecto a su seguridad en el cáncer. "Es esperanzador el que, además de sus ventajas metabólicas, esté demostrando beneficios frente a los tumores".

De hecho, el experto recuerda que el paciente diabético es más vulnerable al cáncer. Existen datos contundentes que vinculan la diabetes tipo 2 con un incremento del riesgo de cáncer de hígado, páncreas, endometrio, vejiga, mama, colorrectal, renal y con el linfoma no-Hodgkin. Y aunque los diabéticos presenten un riesgo ligeramente inferior de desarrollar cáncer de próstata, "cuando este tumor se presenta, su pronóstico es peor".

El antidiabético actuaría sobre las dianas de varias terapias oncológicas

N. B. C. Varios son los estudios preclínicos que han arrojado algo de luz a los mecanismos por los que la metformina actuaría frente al cáncer, pero todavía las razones últimas no se conocen del todo. El oncólogo José Luis Pérez Gracia, de la Clínica Universidad de Navarra, explica que la menor disponibilidad de glucosa como consecuencia del tratamiento con metformina tendría un efecto limitante sobre el crecimiento celular, "incluyendo el tumoral".

La capacidad de actuar del cáncer residiría en dos mecanismos, explica el coordinador del Grupo de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Martín López de la Torre, uno directo sobre la célula tumoral y otro indirecto metabólico.

En esta línea, investigadores canadienses de las universidades McGill y de Montreal publicaban en enero en *Cancer Prevention Research* las conclusiones de sus estudios de laboratorio, y sugerían que el fármaco reduciría la proliferación celular y la acumulación de ADN dañado.

EFFECTO SUPRESOR

La metformina tendría "un efecto supresor sobre procesos hiperproliferativos y de transformación característicos de la carcinogénesis". Las dianas moleculares en las células tumorales (mTOR, HER2) coincidirían con algunas de las terapias dirigidas que se utilizan actualmente en el tratamiento del cáncer, explican investigadores españoles, liderados por Sonia del Barco, del Instituto Catalán de Oncología, en un artículo de revisión sobre este asunto publicado en diciembre en *Oncotarget*.

Los autores se mostraban optimistas respecto a estos posibles nuevos usos de la metformina, aunque advierten de que su papel en la prevención y como tratamiento adyuvante será clarificado por los ensayos en marcha y futuros.