

Estado del arte: metformina, cáncer y leucemia

RESUMEN

Al día de hoy se sabe que en la génesis y mantenimiento efectivo de una célula tumoral participan el mantenimiento de señales de proliferación celular, la evasión de los mecanismos supresores, resistencia a la apoptosis, replicación ilimitada, inducción de la angiogénesis, invasión y metástasis. Recientemente se han postulado también las alteraciones al equilibrio energético celular y la expresión de genes de resistencia a múltiples fármacos. La metformina, un medicamento prescrito durante más de 50 años, es en la actualidad el patrón de referencia en el tratamiento de pacientes diabéticos no insulino dependientes debido a que tiene mecanismos de acción capaces de regular los mecanismos de obtención de energía. A partir de la administración tan difundida de este fármaco en todo el mundo, surgieron diversas cohortes que apuntaban a que metformina era un factor protector contra el cáncer. Esta teoría se ha trasladado de manera exitosa a experimentos *in vitro* e *in vivo*, confirmando las propiedades antitumorales, al parecer, mediadas por la inhibición de la vía LKB1/AMPK/mTOR y del IGF-1R. Por esta razón, en apenas menos de una década es posible encontrar ensayos clínicos de la adición de metformina a los esquemas de quimioterapia contra casi todos los tipos de cáncer. Sin duda alguna, se seguirán generando y consolidando los conocimientos de los efectos de metformina descritos e incluso de otros más inesperados, como los efectos sinérgicos que parece tener con los antibióticos en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente.

Palabras clave: metformina, proteínas cinasas activadas por AMP, serina-treonina cinasas TOR, receptor IGF tipo 1, cáncer, genes MDR.

State of the art: Metformin, cancer and leukemia

ABSTRACT

It is currently known that in the genesis and effective maintenance of a tumor cell they are involved at least the following mechanisms: sustaining proliferative signaling, evading growth suppressors, resisting cell death, enabling replicative immortality, inducing angiogenesis and activating invasion and metastasis. Recently other modifications have also postulated like deregulating cellular energetics and the expression of multidrug resistance genes. Metformin, a drug used for more than 50 years, is currently the leader in the management of non-insulin dependent diabetic patients due it has mechanisms of action to regulate energy production mechanisms. The widespread worldwide use of this drug allowed that various cohorts pointing to metformin was a protective factor against cancer. This theory has been successfully transferred to *in vitro* and *in vivo* experiments and all confirm the antitumoral properties

Christian Omar Ramos-Peña¹
Adrián Santoyo-Sánchez²
Irma Olarte-Carrillo³
Gloria Eugenia Queipo-García⁴
Yonathan Garfías-Becerra⁵
Adolfo Martínez-Tovar³

¹ Servicio de Hematología.

² Unidad de Medicina Experimental.

³ Laboratorio de Biología Molecular.

⁴ Servicio de Genética.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, México, DF.

⁵ Unidad de Investigación, Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, México, DF.

Recibido: 9 de enero 2015

Aceptado: 26 de marzo 2015

Correspondencia: Dr. Christian Omar Ramos Peña
Hospital General de México
Unidad 111-D, 2º piso
Dr. Balmis 148
México, DF
leukemiaCHOP@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Ramos-Peña CO, Santoyo-Sánchez A, Olarte-Carrillo I, Queipo-García GE y col. Estado del arte: metformina, cáncer y leucemia. Rev Hematol Mex 2015;16:168-178.

apparently mediated by inhibition of LBK1/AMPK/mTOR and the IGF-1R pathways. For this reason it is possible to find many clinical trials in the last decade about adding metformin to chemotherapy regimens for almost all cancers. Knowledge of the described effects of metformin is still being generated and strengthened as well as other more unexpected, such as the possible synergistic effects with antibiotics in the management of multidrug-resistant tuberculosis.

Key words: metformin, AMP-activated protein kinases, TOR serine-threonine kinases, receptor, IGF type 1, cancer, MDR genes.

ANTECEDENTES

En la actualidad el cáncer es una de las primeras causas de muerte en todo el mundo. De acuerdo con el Registro Global de Cáncer (GLOBOCAN), sólo en 2012 se estimó un total de 14.1 millones de casos con 8.2 millones de muertes directas asociadas; los principales tipos de cáncer fueron el de mama y de pulmón.¹ Una de las principales limitantes en todo el mundo son los pocos registros disponibles principalmente en países en vías de desarrollo. A pesar de que, de acuerdo con el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, la incidencia global de cáncer va a la baja; la población latina muestra un repunte de algunos tipos de cáncer, principalmente de cuello uterino.^{2,3} En México, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de 2002, estimó un total de 58,599 defunciones asociadas con cáncer, 13% de todas las muertes; del total de los casos registrados entre 1993 y 2002, el cáncer de cuello uterino fue la principal causa (22% de los casos), seguido del cáncer de mama (11%), próstata (6%) y los linfomas (5%). Las leucemias sólo representaron 2% de todos los cánceres de México (16,512 casos).⁴ Diversos investigadores también han sugerido que las zonas urbanas pobladas son un factor de riesgo de diversos tipos de cáncer. La mayor parte de la población hispana con cáncer está ubicada

en ciudades de Estados Unidos, Costa Rica y la Ciudad de México. En población pediátrica, Pérez-Saldivar y colaboradores estimaron la tasa de incidencia anual de leucemias en población pediátrica de hospitales públicos de la Ciudad de México, registraron 57.6 casos por millón de niños; la leucemia linfoblástica fue la principal causa, seguida de la leucemia mieloide aguda con 6.9 casos por millón de niños; concluyeron que la frecuencia de leucemia linfoblástica en la Ciudad de México es la más alta en población hispana.⁵ González-Salas y su grupo, en 2012, evaluaron en el Hospital General de México la distribución de leucemias agudas en adultos a través de dos periodos con 18 años de diferencia e identificaron que la leucemia linfoblástica aguda fue la variedad más frecuente en los dos periodos con un ligero realce de la leucemia promielocítica.⁶ En 2009, en México la mortalidad asociada con cáncer hemato-oncológico fue de 18%, en su mayor parte correspondió a leucemias agudas.⁷

El tratamiento general de la mayoría de los pacientes con neoplasias hemato-oncológicas consiste en un régimen secuencial de quimioterapia, que, en su conjunto, ocupa varios mecanismos de acción; el principal es el bloqueo de la proliferación y diferenciación celular mediante el ciclo celular.^{8,9}

Mecanismos de génesis del cáncer

El cáncer es una enfermedad multifactorial cuya génesis requiere la acumulación de factores de riesgo, como exposición a diversos agentes que condicionan el bloqueo de los mecanismos normales de inducción de la apoptosis. En general, todos los tipos de tumores comparten los mismos mecanismos, pero de manera particular cada uno puede expresar algún mecanismo más que otro.¹⁰ En el año 2000, Hanahan y Weinberg realizaron una descripción muy completa de los principales mecanismos presentes en todos los tumores; en general, incluyeron el mantenimiento de señales de proliferación celular, evasión de los mecanismos supresores, resistencia a la apoptosis, replicación ilimitada, angiogénesis y metástasis.^{11,12} Los avances en el entendimiento de la actividad tumoral permitieron el reconocimiento de otros dos mecanismos: la influencia en el metabolismo y la captación de energía, que puede estar incrementadas en diversos tumores y, finalmente, la evasión de la destrucción de las células tumorales mediante las células del sistema inmunitario.^{13,14} Otro de los mecanismos implicados en la fisiopatología y progresión de los tumores es su interacción con el microambiente principalmente asociado con los pericitos.¹⁵ Las enfermedades como el mieloma múltiple han permitido un mejor entendimiento de la interacción existente entre las células tumorales y su microambiente.¹⁶ La mayor parte del estroma tumoral está compuesto de fibroblastos; éstos pueden ser de dos tipos: aquéllos con características morfológicas semejantes a los fibroblastos que sostienen a las células endoteliales y los denominados miofibroblastos con la capacidad de expresar α -actina.¹⁷ Estos últimos se expresan en sitios con actividad inflamatoria elevada, como el hígado, el pulmón y el riñón.¹⁸ La aparición de diversas células madre tumorales también se ha implicado en un pronóstico desfavorable en las diversas enfermedades oncológicas. Estas células madre pueden interactuar con el estroma

generando plasticidad. Las células tumorales circulantes que se liberan del microambiente y pasan a la circulación también tienen la capacidad de encontrar un nuevo microambiente; estos sitios se conocen como nichos metastásicos, que tienen la capacidad de albergar nuevas células tumorales y son independientes de las señales tumorales iniciales.¹⁹ Los mecanismos básicos para la génesis de cualquier tipo de cáncer, descritos en el artículo original de Hanahan y Weinberg, se describen en la Figura 1.¹¹

Metformina y cáncer

La metformina es un fármaco antidiabético prescrito ampliamente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Inicialmente, *Galega officinalis* (lila francesa) se usó para el tratamiento de la poliuria y la halitosis por diversos herbolarios, pero a finales del decenio de 1950 tres fármacos se sintetizaron a partir de sus ingredientes activos (fenformina, metformina y buformina). Químicamente, la metformina es una biguanida sintética (Figura 2) y es la única biguanida disponible en el Reino Unido y Estados Unidos desde 1995.²⁰ A pesar de su administración tan extensa, aún es poco lo que se sabe de su mecanismo de acción. Al igual que un número importante de fármacos (por ejemplo, acetaminofén, tamoxifeno, simvastatina), la mitocondria es uno de los principales blancos moleculares de metformina.²¹ Debido a que metformina posee una carga positiva, ésta se acumula en la matriz mitocondrial inhibiendo al complejo I de la cadena transportadora de electrones. El resultado es la reducción en la oxidación de NADH y finalmente la disminución en las concentraciones de ATP, con la consecuente activación de la proteína AMPK (de las siglas en inglés: *adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase*), lo que transforma a la célula de un estado anabólico a un estado catabólico, restaurando su equilibrio energético.²² El interés de su administración potencial como medicamentos antitumorales se originó en diversos estudios

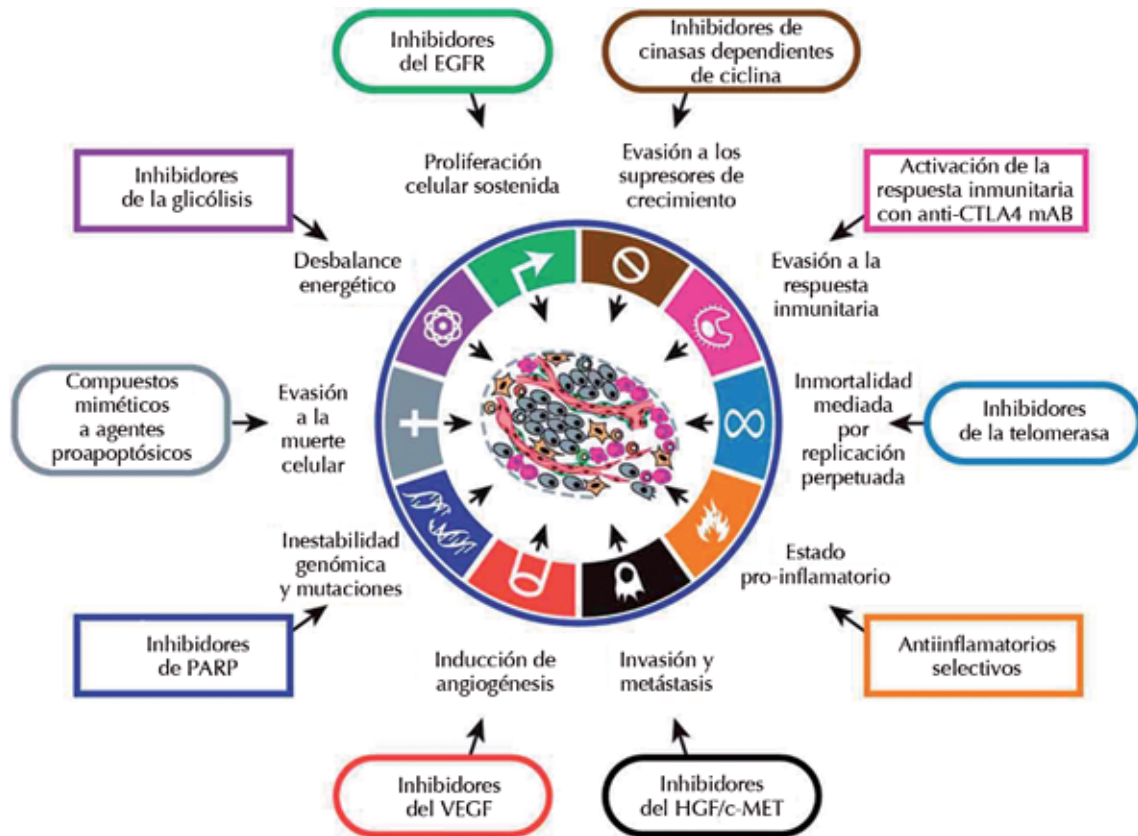


Figura 1. Mecanismos implicados en la génesis, mantenimiento y perpetuidad de las células tumorales. Imagen traducida de la referencia 11.

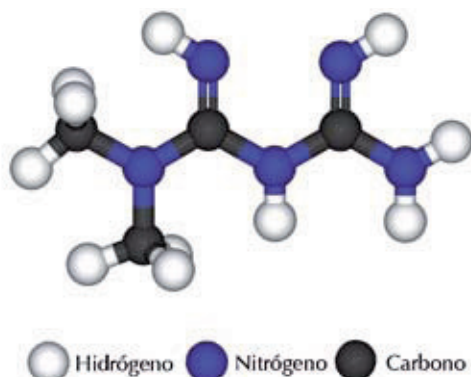


Figura 2. Estructura química de metformina.

epidemiológicos de cohortes de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en los que la administración de metformina sola o en combinación con sulfonilureas disminuía el riesgo de cáncer en comparación con los expuestos a insulina.²³ Estos hallazgos se han repetido en una diversidad de ensayos epidemiológicos en todo el mundo y de manera general con resultados constantes.^{24,25} Por tanto, podemos ubicar los beneficios de la administración de metformina respecto del cáncer en dos escenarios: el primero, pacientes con mayor riesgo de cáncer (por ejemplo, diabéticos) y segundo, los que ya tienen diagnóstico de cáncer y se desea potencializar el tratamiento o evitar las recaídas.

Estudios en pacientes con riesgo de cáncer

La diabetes es uno de los principales factores de riesgo de diversas neoplasias. Uno de los estudios más amplios lo presentaron Baur y colaboradores en Alemania, en colaboración con cerca de 3,188 médicos de atención primaria. La prevalencia de cáncer fue mayor en el grupo de pacientes con diabetes mellitus 2 (66/1,242) en comparación con la población sin diabetes (185/6,025: 5.1 *versus* 3%, $p < 0.001$). En cuanto al tratamiento, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que fueron tratados con metformina como monoterapia mostraron menor tendencia a padecer cáncer (OR 1.04; IC 95% 0.46-2.39) en comparación con los que recibieron tratamiento oral sin la adición de metformina (OR 2.26; IC 95% 1.24-4.13). En ese mismo estudio, pero en la cohorte prospectiva, el riesgo de morir por cáncer también fue menor en el grupo de tratamiento con metformina (RR 1.34; IC 95% 0.42- 4.25) en comparación con los que recibieron cualquier otro tratamiento que no incluyera metformina (RR 3.51; IC 95% 2.09-5.88).²⁶ Estos resultados se replicaron en otros países. Zhang y colaboradores reportaron menor riesgo de padecer neoplasias colorrectales en pacientes con diabetes mellitus 2 que fueron tratados con metformina de acuerdo con los hallazgos reportados de cinco ensayos (RR 0.63; IC 95% 0.5-0.79).²⁴ Col y colaboradores diseñaron un metanálisis basado en siete estudios (cuatro cohortes y tres de caso-control), todos los estudios evaluaron metformina *versus* cualquier otro tratamiento (sulfonilureas, insulina y la combinación con sulfonilurea); la mayor parte consideró solamente cáncer de mama invasor y sólo uno se basó en los subtipos histopatológicos (expresión del receptor de hormona y HER2). Se determinó que metformina tiene un factor protector (OR 0.83; IC 95% 0.71-0.97) en los siete estudios, fue mayor en las pacientes con más de tres años de tratamiento (n=4 estudios, OR 0.75; IC 95% 0.62-0.91).²⁵ En este contexto, el grupo encabezado por Liu describió el efecto de la adición de

metformina en la proliferación celular en líneas de cáncer de mama triple receptor negativas.²⁷ Recientemente, Koh y colaboradores describieron sobre esa misma línea celular los efectos de un compuesto derivado de metformina (metformina ácido gamma-aminobutírico (GABA), metformina-pregabalina, metformina-gabapentina) con efectos antitumorales semejantes pero 100 veces mayor.²⁸

Debido a los efectos en la línea celular, diversos investigadores han explorado su efecto en la supervivencia, principalmente en el cáncer de mama HER-2 positivo. En un estudio de cohorte, Kim y colaboradores incluyeron 6,967 pacientes no diabéticas, 202 pacientes diabéticas y 184 diabéticas pero con otro tipo de tratamiento; el brazo de tratamiento con metformina tuvo mejor supervivencia y el grupo que no recibió metformina mostró mayor tendencia a metástasis (RR: 5.37; IC 95% 1.88-15.28).²⁹

Efectos antitumorales de metformina

A pesar de una gran diversidad de estudios epidemiológicos, el entendimiento de su efecto antitumoral ha derivado de los diversos ensayos en líneas celulares. En su mecanismo de acción habitual, el clorhidrato de metformina inhibe indirectamente la acción mitocondrial mediante la obstrucción de sus mecanismos de obtención de ATP mediante el bloqueo de la AMPK (AMP proteína cinasa), incrementando las concentraciones de AMP con el consecuente bloqueo de la expresión de factores de transcripción (llamados factores de Yamanaka: OCT4, KLF4, SOX2, cMyc); también se ha reportado que regula la transcripción de microARNs (miARN) que influyen con diversos factores de transcripción, como FOXO o CREB (Figura 3).^{30,31}

Este efecto en los mARN lo describieron Feng y colaboradores en la línea celular HCT 116 (cáncer de colon) en donde la adición de met-

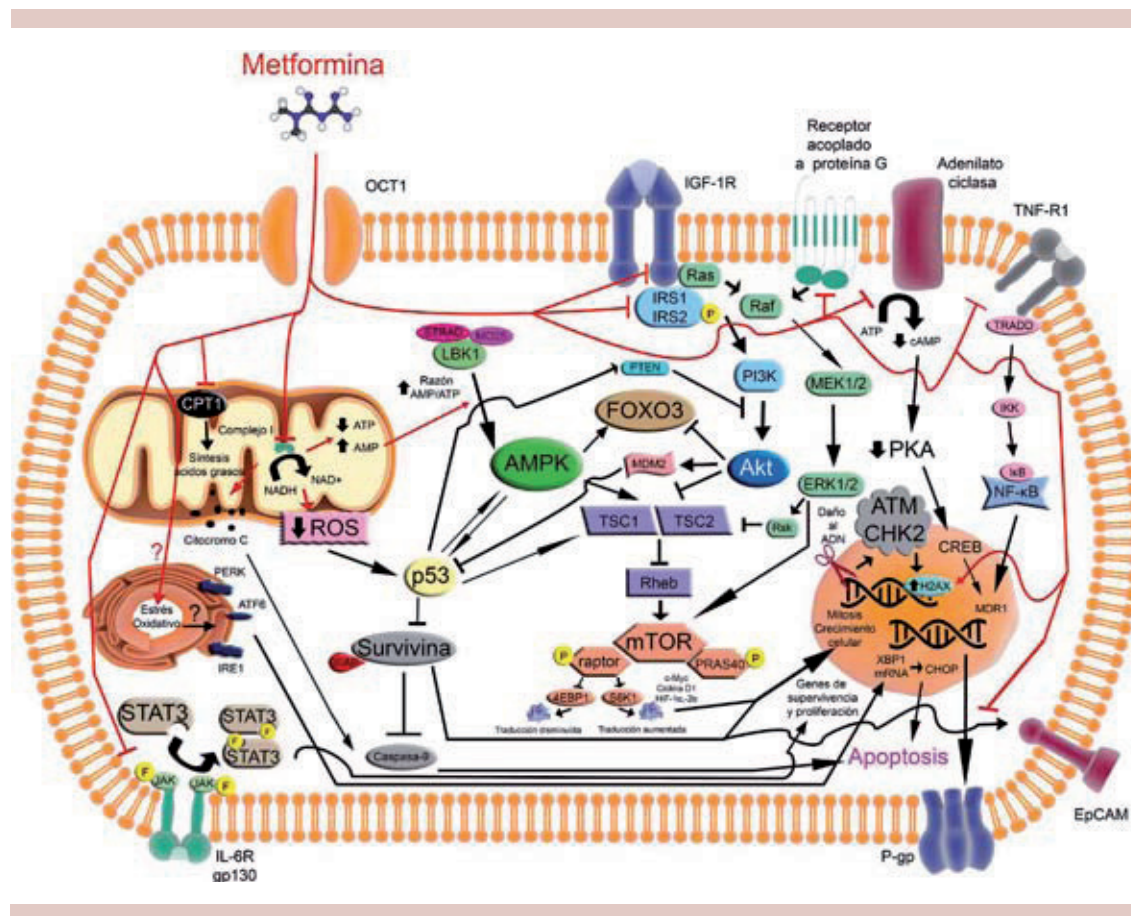


Figura 3. Mecanismos de acción antitumoral de metformina.

formina y 5-fluorouracilo (5-FU) incrementó las concentraciones de un gen supresor de tumores denominado Spry2 mediante la supresión del micro RNA-21 (mir-21).³² Su principal mecanismo de acción en las células tumorales se ha centrado en la inhibición de procesos celulares que consumen energía y el principal blanco es la activación vía AMPK. De manera normal AMPK fosforila a TSC2 (complejo de escleriosis tuberosa 2) estimulando la GTPasa y reduciendo la actividad de la vía mTOR (blanco mamario de rapamicina), indispensable para la proliferación celular.^{30,33,34} Su efecto, a su vez, va más allá de las vías de señalización; de acuerdo con Vazquez-Martin, su efecto puede extenderse hasta en las células que inician cambios

oncogénicos.³³ Esto lo corroboró Memmott en 2010 en un ensayo en ratones a los que se les expuso al carcinógeno de tabaco 4-metilnitrosamina-1-(3-piridil)-1-butanol y fueron tratados posteriormente con metformina.³⁵ En el hígado, metformina activó a AMPK e inhibió a mTOR, pero en el pulmón metformina inhibió la fosforilación del receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1R/1R), Akt y la vía ERK (factor de señalización extracelular).³⁵

La inhibición del IGF-1R también ha sido de beneficio en otras líneas celulares. Xie y colaboradores reportaron el efecto de la adición de metformina en líneas de cáncer de endometrio. La adición del fármaco aumentó la expresión del

receptor de progesterona, que es regulado por la vía del IGF.³⁶ La fosforilación de mTOR también ha adquirido importancia porque incrementa la traducción de diversas proteínas que codifican reguladores del ciclo celular, como c-myc y la ciclina D1 (Figura 3).³⁷

Otros efectos que se han descrito son en las vías relacionadas con la activación de AMPK, como LKB1 (serina/treonina cinasa 11).³⁸ En otro aspecto cercano a los descritos, Rozen-gurt y colaboradores describieron en células de cáncer de páncreas que la metformina también inhibe los receptores acoplados a proteínas G asociados con los receptores de IGF-1R.³⁸ Otra GTPasa que también es blanco de metformina es la GTPasa Rac1, altamente expresada en cáncer de próstata.³⁹ En el modelo celular de cáncer de próstata de Dirat y colaboradores, metformina inhibió la GTPasa Rac 1 mediante el bloqueo de vías de señalización celular, como P-REX1, AMPc, CXCL12/CXCR4.³⁹ Recientemente, otra vía de señalización se identificó como blanco de metformina. El grupo liderado por Nakamura, en la línea de células pancreáticas BxPC3, adicionó metformina, misma que bloqueó la expresión de las proteínas implicadas en la vía de señalización Sonic hedgehog (Shh).⁴⁰ Asimismo, en cáncer de mama también se describió que metformina inhibió el efecto de la vía Shh mostrando una correlación entre las concentraciones de AMPK.⁴¹

Las investigaciones del equipo de Lin en líneas celulares de cáncer de pulmón también evidenciaron que la adición de metformina inhibe la fosforilación de la vía mediada por IL6/STAT3 (transductor de señal y transcriptor activador *signal transducer and activator transcription*, Figura 3), incrementando la toxicidad mediada por cisplatino, pudiendo regularla por la activación de LKB1-AMPK y por este otro mecanismo independiente de la vía mTOR.⁴²

Metformina y su asociación con las proteínas que inhiben la apoptosis

Entre otros mecanismos implicados está la asociación con otras proteínas implicadas en diversas vías de señalización, como PI3K. Una de las proteínas más complejas es la survivina, que está implicada principalmente entre los mecanismos inhibidores de la apoptosis (Figura 3); son una familia completa de genes que están activos en estado normal y en estados patológicos. Su principal papel es en el mecanismo de mitosis,⁴³ principalmente en la etapa G2/M, inhibiendo la actividad de la caspasa 7.⁴⁴ Durante el desarrollo tumoral, la relación de la expresión de survivina está expresada de manera inversa, diversas mutaciones sobre la survivina también se han asociado con el crecimiento tumoral.⁴⁵

Diversos fármacos realizan sinergia con metformina, pero uno en especial muestra un efecto antagónico. Lisan y colaboradores, en la línea celular MKN-45, demostraron que la adición de metformina al cisplatino incrementa las concentraciones de survivina y mTOR. Este efecto antagónico se justifica por la interferencia del cisplatino mediado a metformina, por lo que no es buena opción para el tratamiento de cáncer gástrico.⁴⁶ En otro modelo de cáncer gástrico, Han y colaboradores evaluaron el efecto en tres líneas celulares de cáncer gástrico (MKN-28, SGC-7901, BGC-823) de añadir metformina, sugiriendo que el efecto de ésta en la apoptosis está mediada por inhibición de la survivina mediada por el efecto en la vía mTOR.⁴⁷

Metformina en neoplasias hemato-oncológicas

La mayor parte de la evidencia obtenida de las líneas celulares sugiere que la vía de señalización celular LKB1/AMPK tiene un papel muy importante en la regulación y protección de los mecanismos de apoptosis. Debido a que

metformina actúa mediante la activación de AMPK, se ha sugerido que muestra un efecto potencial en especial en las neoplasias en las que se prescriben antracíclicos como doxorubicina (cáncer de mama, de ovario, leucemia linfoblástica, melanoma).⁴⁸ Otros autores sugieren que su potencial antileucémico puede radicar en dos mecanismos; el primero: la disminución de la hiperinsulinemia, limitando la expresión de diversos factores de crecimiento semejantes a la insulina, y el segundo, por el bloqueo de vías de señalización dependientes de AMP, la principal es la vía mTOR.⁴⁹ Otros autores sugieren que este regulador metabólico puede ser de utilidad en situaciones como la expresión de BCR-ABL1, porque ésta activa vías de supervivencia, como PI3K/AKT/mTOR, que también es bloqueada por los activadores de la AMPK.⁵⁰ Vakana y colaboradores demostraron en líneas celulares la disminución en la expresión del transcrito BCR-ABL1 [células de leucemia mieloide crónica Ph (+), leucemia linfoblástica aguda] con la adición de metformina a los medios de cultivo, incluyendo líneas celulares con expresión de la mutación T315I.⁵¹ Debido a estos efectos, Pan y colaboradores evaluaron el efecto en diversas líneas celulares de la adición de metformina 500 μ M o rosiglitazone 10 μ M; los autores concluyeron que metformina sensibiliza a la línea celular Reh, mientras la insulina incrementa la quimiorresistencia.⁸

Otros modelos en líneas celulares de leucemia también han propuesto que la adición de metformina induce apoptosis mediante la sobre-regulación de vías de estrés celular y proteínas que interactúan en la apoptosis (disminución de la expresión de IRE1 α y CHOP).⁵² En nuestra experiencia en la línea celular MOLT-4, también se logró la inhibición en la viabilidad celular, logrando un bloqueo, principalmente en la etapa G0/G1; posteriormente al adicionar además prednisona como estrategia de pretratamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblás-

tica aguda, se logró incrementar la respuesta favorable a los esteroides.⁵³ Recientemente en un estudio piloto se adicionó metformina a nuestro régimen institucional de tratamiento de leucemia linfoblástica, logrando reducción del porcentaje de recaídas tempranas (25 *versus* 48%) en comparación con el grupo que sólo recibió quimioterapia; la dosis administrada en este ensayo fue de 850 mg vía oral cada 8 horas.⁹

Nuevos trucos de la metformina

El conocimiento de los efectos antitumorales de metformina es cada vez más complejo y extenso, se centra en la activación de AMPK y el bloqueo de la vía mTOR. Estos efectos antitumorales se han reportado en gran número de líneas celulares de cáncer, pero Singhal y colaboradores evaluaron los efectos de este fármaco en el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*. En su modelo, el crecimiento celular de *Mycobacterium* fue detenido debido a la activación de AMPK, produciendo especies reactivas de oxígeno, al igual que facilitó la fusión lisosomal.⁵⁴ Estos resultados han impulsado propuestas para incorporarse dentro de los esquemas de tratamiento, en especial en los bacilos multirresistentes.⁵⁵

CONCLUSIONES

En la actualidad, la metformina es la primera línea de tratamiento de los pacientes diabéticos no insulín dependientes en todo el mundo.⁵⁶ Sus indicaciones se han extendido con el tiempo, como en diabetes gestacional, prediabetes o en el síndrome de ovario poliquístico.⁵⁷⁻⁵⁹ A pesar de que se ha prescrito durante más de 50 años en la clínica, es poco aún lo que se conoce de su mecanismo de acción y más aún de su potencial antitumoral. Los efectos antitumorales de metformina se resumen en la Figura 4 e incluyen un nuevo posible efecto que actualmente está en investigación, que es el bloqueo de la expresión

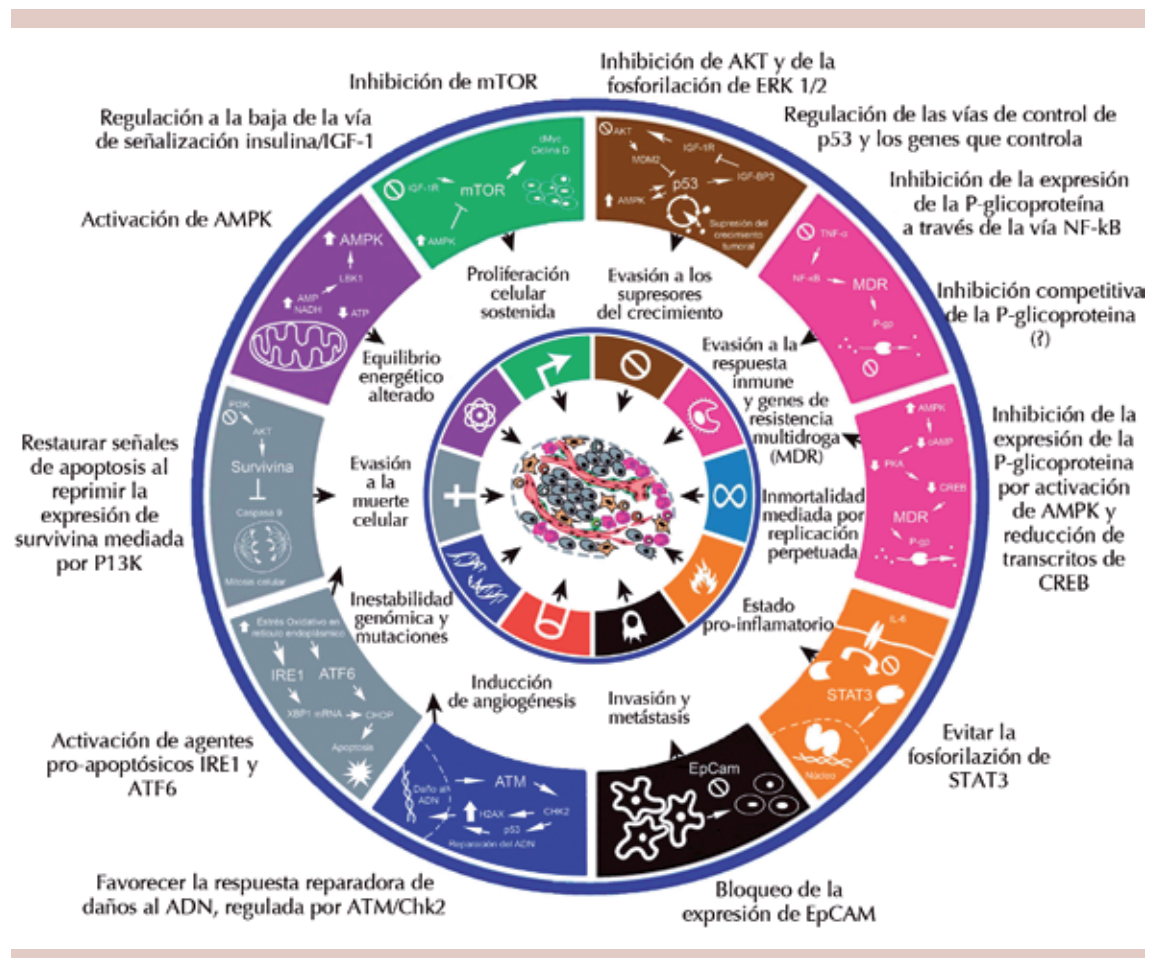


Figura 4. Efectos de metformina en los mecanismos fisiopatológicos de las células de cáncer. Modificada de la referencia 11.

de los genes de resistencia a fármacos. A pesar de ser un medicamento tan antiguo, cada vez conocemos más de su real y potencial mecanismo de acción.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) que apoya los protocolos de investigación (registros 80085 y 162269) que dan origen a esta revisión. De igual manera, agradecemos a la División de Posgrado

y la Coordinación de Servicio Social de Pregrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

REFERENCIAS

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
2. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, Simard EP, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer* 2014;120:1290-1314.

3. Bazargan M, Bazargan SH, Farooq M, Baker RS. Correlates of cervical cancer screening among underserved Hispanic and African-American women. *Prev Med (Baltim)* 2004;39:465-473.
4. Meneses-García A, Ruiz-Godoy LM, Beltrán-Ortega A, Sánchez-Cervantes F y col. Principales neoplasias malignas en México y su distribución geográfica (1993-2002). *Rev Invest Clin* 2012;64:322-329.
5. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355.
6. González-Salas WM, Olarte-Carrillo I, Gutiérrez-Romero M, Montaña-Figueroa EH, et al. Frecuencia de leucemias agudas en un hospital de referencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012;50:167-171.
7. Estadística a propósito del día mundial contra el cáncer. Instituto Nacional de Estadística y Geografía [Internet]. México, D.F., México; 2015 [Consultado 4 abril 2015]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/default.aspx?s=inegi&c=269>
8. Pan J, Chen C, Jin Y, Fuentes-Mattei E, et al. Differential impact of structurally different anti-diabetic drugs on proliferation and chemosensitivity of acute lymphoblastic leukemia cells. *Cell Cycle* 2012;11:2314-2326.
9. Ramos-Peñafiel CO, Martínez-Murillo C, Santoyo-Sánchez A, Jiménez-Ponce F, et al. [Effect of metformin addition to an acute lymphoblastic leukemia chemotherapy treatment]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014;52:270-275.
10. Horne SD, Pollick SA, Heng HHQ. Evolutionary mechanism unifies the hallmarks of cancer. *Int J Cancer* 2015;136:2012-2021.
11. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-674.
12. Sonnenschein C, Soto AM. The aging of the 2000 and 2011 Hallmarks of Cancer reviews: a critique. *J Biosci* 2013;38:651-663.
13. Marín de Mas I, Aguilar E, Jayaraman A, Polat IH, et al. Cancer cell metabolism as new targets for novel designed therapies. *Future Med Chem* 2014;6:1791-1810.
14. Masoudi-Nejad A, Asgari Y. Metabolic cancer biology: structural-based analysis of cancer as a metabolic disease, new sights and opportunities for disease treatment. *Semin Cancer Biol* 2015;30:21-29.
15. Lopes-Ribeiro A, Keith-Okamoto O. Combined effects of pericytes in the tumor microenvironment. *Stem Cells Int* 2015;2015:8.
16. Romano A, Conticello C, Cavalli M, Vetro C, et al. Immunological dysregulation in multiple myeloma microenvironment. *Biomed Res Int* 2014;2014:198539.
17. Kharashvili G, Simkova D, Bouchalova K, Gachechiladze M, et al. The role of cancer-associated fibroblasts, solid stress and other microenvironmental factors in tumor progression and therapy resistance. *Cancer Cell Int* 2014;14:41.
18. Kawaguchi M, Kataoka H. Mechanisms of hepatocyte growth factor activation in cancer tissues. *Cancers (Basel)* 2014;6:1890-1904.
19. Liu H, Lv L, Yang K. Chemotherapy targeting cancer stem cells. *Am J Cancer Res* 2015;5:880-893.
20. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:385-411.
21. Chan K, Truong D, Shangari N, O'Brien PJ. Drug-induced mitochondrial toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005;1:655-669.
22. Emami Riedmaier A, Fisel P, Nies AT, Schaeffeler E, Schwab M. Metformin and cancer: from the old medicine cabinet to pharmacological pitfalls and prospects. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:126-135.
23. Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010;53:1631-1637.
24. Zhang Z-J, Zheng Z-J, Kan H, Song Y, et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:2323-2328.
25. Col NF, Ochs L, Springmann V, Aragaki AK, Chlebowski RT. Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:639-646.
26. Baur DM, Klotsche J, Hamnvik O-PR, Sievers C, et al. Type 2 diabetes mellitus and medications for type 2 diabetes mellitus are associated with risk for and mortality from cancer in a German primary care cohort. *Metabolism* 2011;60:1363-1371.
27. Liu B, Fan Z, Edgerton SM, Deng X-S, et al. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells. *Cell Cycle* 2009;8:2031-2040.
28. Koh M, Lee J-C, Min C, Moon A. A novel metformin derivative, HL010183, inhibits proliferation and invasion of triple-negative breast cancer cells. *Bioorg Med Chem* 2013;21:2305-2313.
29. Kim HJ, Kwon H, Lee JW, Kim HJ, et al. Metformin increases survival in hormone receptor-positive, Her2-positive breast cancer patients with diabetes. *Breast Cancer Res* 2015;17:64.
30. Dowling RJO, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenges. *J Mol Endocrinol* 2012;48:R31-R43.
31. Serrano M. Metformin and reprogramming into iPSCs. *Cell Cycle* 2012;11:1058-1059.
32. Feng Y-H, Wu C-L, Shiao A-L, Lee J-C, et al. MicroRNA-21-mediated regulation of Sprouty2 protein expression enhances the cytotoxic effect of 5-fluorouracil and metformin in colon cancer cells. *Int J Mol Med* 2012;29:920-926.

33. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Cufi S, Martin-Castillo B, Menendez JA. Metformin and energy metabolism in breast cancer: from insulin physiology to tumour-initiating stem cells. *Curr Mol Med* 2010;10:674-691.
34. Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:143-156.
35. Memmott RM, Mercado JR, Maier CR, Kawabata S, et al. Metformin prevents tobacco carcinogen-induced lung tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1066-1076.
36. Xie Y, Wang Y-L, Yu L, Hu Q, 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.
37. Micic D, Cvijovic G, Trajkovic V, Duntas LH, Polovina S. Metformin: its emerging role in oncology. *Hormones (Athens)* 2011;10:5-15.
38. Rozengurt E, Sinnett-Smith J, Kisfalvi K. Crosstalk between insulin/insulin-like growth factor-1 receptors and G protein-coupled receptor signaling systems: A novel target for the antidiabetic drug metformin in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:2505-2511.
39. Dirat B, Ader I, Golzio M, Massa F, Mettouchi A, et al. Inhibition of the GTPase Rac1 mediates the antimigratory effects of metformin in prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2015;14:586-596.
40. Nakamura M, Ogo A, Yamura M, Yamaguchi Y, Nakashima H. Metformin suppresses sonic hedgehog expression in pancreatic cancer cells. *Anticancer Res* 2014;34:1765-1769.
41. Fan C, Wang Y, Liu Z, Sun Y, et al. Metformin exerts anticancer effects through the inhibition of the Sonic hedgehog signaling pathway in breast cancer. *Int J Mol Med* 2015 May 21 [Epub ahead of print].
42. Lin C-C, Yeh H-H, Huang W-L, Yan J-J, et al. Metformin enhances cisplatin cytotoxicity by suppressing signal transducer and activator of transcription-3 activity independently of the liver kinase B1-AMP-activated protein kinase pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;49:241-250.
43. Altieri DC. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer. *Oncogene* 2003;22:8581-8589.
44. Yang J, Liu F-X, Yan X-C. [Research advances on inhibitor of apoptosis, survivin]. *Ai Zheng* 2003;22:771-774.
45. Yamamoto T, Tanigawa N. The role of survivin as a new target of diagnosis and treatment in human cancer. *Med Electron Microsc* 2001;34:207-212.
46. Lesan V, Ghaffari SH, Salaramoli J, Heidari M, et al. Evaluation of antagonistic effects of metformin with cisplatin in gastric cancer cells. *Int J Hematol Stem cell Res* 2014;8:12-19.
47. Han G, Gong H, Wang Y, Guo S, Liu K. AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell. *Cancer Biol Ther* 2015;16:77-87.
48. Vallianou NG, Evangelopoulos A, Kazazis C. Metformin and cancer. *Rev Diabet Stud* 2013;10:228-235.
49. Rosilio C, Ben-Sahra I, Bost F, Peyron J-F. Metformin: a metabolic disruptor and anti-diabetic drug to target human leukemia. *Cancer Lett* 2014;346:188-196.
50. Vakana E, Platanias LC. AMPK in BCR-ABL expressing leukemias. Regulatory effects and therapeutic implications. *Oncotarget* 2011;2:1322-1338.
51. Vakana E, Altman JK, Glaser H, Donato NJ, Platanias LC. Antileukemic effects of AMPK activators on BCR-ABL-expressing cells. *Blood* 2011;118:6399-6402.
52. Leclerc GM, Leclerc GJ, Kuznetsov JN, DeSalvo J, Barredo JC. Metformin induces apoptosis through AMPK-dependent inhibition of UPR signaling in ALL lymphoblasts. *PLoS One* 2013;8:e74420.
53. Ramos-Peñafiel CO, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar A, Castellanos-Sinco H, et al. Effect of metformin to a pretreatment with steroids in adult patients with acute lymphoblastic leukemia and in the viability of the MOLT-4 cell line. *Med UIS* 2014;27:221-229.
54. Singhal A, Jie L, Kumar P, Hong GS, et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. *Sci Transl Med* 2014;6:263ra159.
55. Vashisht R, Brahmachari SK. Metformin as a potential combination therapy with existing front-line antibiotics for tuberculosis. *J Transl Med* 2015;13:83.
56. Tran L, Zielinski A, Roach AH, Jende JA, et al. The Pharmacologic treatment of type 2 diabetes: Oral medications. *Ann Pharmacother* 2015;49:540-556.
57. Poomalar GK. Changing trends in management of gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015;6:284-295.
58. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes* 2015;6:296-303.
59. Jayasena CN, Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:624-636.