

# Las fronteras de la metformina: entre la diabetes y el cáncer de próstata

Adela Serrano-Herrera<sup>1</sup>, Cristina Rodríguez-Martínez<sup>1</sup>, Paula Domingo-López<sup>1</sup>, Alberto Girona-Torres<sup>1</sup>, Pablo Sola-Montijano<sup>1</sup>, Javier Domingo-López<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Estudiante del Grado en Medicina de la Universidad de Granada (UGR)

## Resumen

El cáncer de próstata supone un tercio de los nuevos casos de cáncer al año, convirtiéndose en el más frecuente en hombres. Datos recientes sugieren que pacientes diabéticos que toman metformina, el medicamento más empleado en la Diabetes tipo II, tienen una menor incidencia de padecer ciertos cánceres, como el de próstata. Un gran número de estudios han examinado el potencial antineoplásico de la metformina, aunque aún no se comprende del todo y los datos obtenidos son ambiguos. Esta revisión resume la información referente a los efectos de la metformina sobre las células del cáncer de próstata, destacando algunos de los mecanismos de acción a través de los cuales puede actuar dicho fármaco. También analiza algunas discordancias referentes a los efectos de la metformina sobre pacientes con distintos perfiles metabólicos y farmacológicos. Tras comparar los datos, sugerimos que la metformina podría tener un importante papel en el futuro para el manejo del cáncer de próstata, tanto en monoterapia, como en combinación; aunque a día de hoy sigue siendo necesario realizar ensayos clínicos más sólidos para confirmar su eficacia.

**Palabras clave:** metformina, cáncer, próstata, diabetes, AMPK, terapia de privación androgénica (TDA).

## 1. Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es el más cáncer más frecuente entre los hombres y la segunda causa de muerte oncológica de los mismos (1). Debido a la elevada prevalencia de esta patología, además de nuevas moléculas, se están empleando fármacos con otras indicaciones para su tratamiento.

La metformina es un medicamento comúnmente utilizado en el tratamiento para la Diabetes Mellitus tipo II (DMII). Aunque sus mecanismos no están concretados con certeza, sus propiedades antineoplásicas, antiinflamatorias y metabólicas podrían ejercer un efecto favorable sobre el pronóstico y evolución del CaP.

Sin embargo, al adentrarse en el estudio de los mecanismos y efectos de la metformina sobre el CaP, encontramos puntos de controversia entre las diferentes fuentes de información.

Nuestra intención es exponer los distintos aspectos de la evolución y tratamiento del CaP sobre los que la metformina parece actuar favorable o desfavorablemente. Nos enfocamos tanto en la aplicación y efectos observables de la metformina en la práctica clínica como en las distintas vías químicas y metabólicas sobre las que se cree que ejerce su efecto.

## 2. Vía de la metformina

En relación a su efecto en el CaP, se describen dos vías de acción (Fig. 1): una directa sobre las células tumorales (inhibe la cadena transportadora de electrones) (2) y otra indirecta, a través de la disminución de los niveles de insulina y otros factores proliferativos (como los receptores androgénicos, fundamentales en el CaP). Además, la metformina bloquea los mecanismos de obtención de energía de las células tumorales: la gluconeogénesis hepática y la glucólisis (esta última si se combina con 2-desoxiglucosa) (3). Aunque la acción indirecta tiene cierto interés por el carácter órgano-específico de la metformina, los mecanismos no están totalmente establecidos, por lo que nos centraremos en desarrollar la vía directa de acción sobre las células tumorales.

### 2.1. Mecanismos dependientes de adenosín monofosfato kinasa

La metformina inhibe directamente la cadena respiratoria mitocondrial. Esto reduce los niveles de adenosín trifosfato (ATP) y aumenta la proporción AMP/ATP, lo que supone la activación de la adenosín monofosfato kinasa (AMPK) y la reducción de la producción de glucosa (4). Bajo estas condiciones de estrés, la kinasa hepática B1 (LKB1), conocida por su papel supresor de tumores, activará a la AMPK y reducirá el complejo de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) (5). Al inhibir mTOR, se actúa sobre la vía de señalización PI3k/AKT/mTOR, asociada a una proliferación celular

anormal, inhibición de la apoptosis y carcinogénesis. Por otro lado, al activar la vía AMPK, aumenta la producción del factor de transcripción Forkhead box O3 (FOXO3). La inactivación de este gen está implicada en la progresión del cáncer de próstata, haciendo de su activación a través de la metformina una opción terapéutica (6).

## 2.2. Mecanismos independientes de AMPK

La activación de AMPK es el principal mecanismo antineoplásico de la metformina, pero se han descrito otras vías. Un ejemplo lo reportaron Sarah et al. que afirmaron que Redd1 y ciclina D1 median los efectos antiproliferativos de la metformina en las células del CaP (7). Este efecto también lo induce la metformina al activar la vía LKB1 (reduce su ARN mensajero) y disminuir los niveles de c-MYC (8,9,10). Esta acción es fundamental puesto que los andrógenos inducen una regulación al alza de los receptores del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1R) y de la insulina (IR), ya de por sí sobreexpresados en las células tumorales del CaP. Cuando estos receptores se activan, la vía mTOR estimula la proliferación y la invasión celular. Finalmente, otros estudios subrayan que la metformina también bloquea los ejes COX2 /PGE2/STAT2/transición epitelio-mesénquima (TEM) y el factor Fox M1, ambos con un papel central en la regulación del ciclo celular, angiogénesis, invasión, metástasis y TEM, que también se verá reducida por la modulación de los microARNs (11,12).

Por tanto, la metformina actúa sobre una gran variedad de dianas moleculares y miles de vías de transducción. A esto se suma la falta de datos sobre efectos relevantes en las células benignas, sugiriendo que su acción pro-apoptótica se limita a las malignas (8). La actividad antineoplásica de la metformina podría explicar la disminución en la incidencia, in vivo e in vitro, de distintos tipos de cáncer (colon, mama o páncreas) si se emplea como tratamiento (13). Se determinó una disminución de la proliferación tumoral in vitro en ratones, sin embargo, las dosis empleadas en este tipo de estudios son entre 100 y 300 veces mayores a las empleadas en los tratamientos antidiabéticos estándar (14). Por otro lado, en un estudio se evidenció una disminución de Ki 67 en el 30% de los pacientes oncológicos (tanto diabéticos como no) antes de someterse a cirugía, pero no hubo una disminución significativa del PSA (marcador del CaP). Por contraparte, la metodología de este trabajo fue cuestionada (15). Por último, aunque in vitro la metformina actúa sobre los osteoblastos y las células madre tumorales, sus efectos sobre las metástasis óseas no se han demostrado (10).

## 3. Efectos de la metformina en diversos grupos de pacientes

### 3.1. Pacientes diabéticos y obesos

La diabetes es por sí misma un factor de riesgo de padecer cáncer (16); sin embargo, se ha determinado un descenso de su aparición en diabéticos que tomaban metformina frente a los que no (7,3% vs 11,6%). Este efecto no se ha observado con otros fármacos antidiabéticos como las sulfonilureas (17). Aunque se observó también una menor mortalidad asociada al uso de metformina, se evidencian discrepancias en los resultados, probablemente asociadas a diferencias en las características de los pacientes (18). En contraposición, otros estudios niegan el papel protector de la metformina en el CaP (19). Del mismo modo, varios estudios han demostrado que, empleada como tratamiento en los estadios iniciales y finales del cáncer, la metformina carece de efectos (20-23). De esta conclusión, algunos investigadores destacan la ausencia de estudios en otras fases y en pacientes con CaP (15).

En oposición a los trabajos anteriormente expuestos, algunos autores sugirieron que la Diabetes Mellitus tipo II y la obesidad podrían tener un cierto efecto protector en el caso específico del CaP, más incluso que el de la propia metformina (que por otro lado impediría este efecto). Estas patologías reducen los niveles de andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona) y los factores genéticos que estimulan el crecimiento inicial de las células tumorales (24). Además, postularon la ausencia de efectos beneficiosos significativos en el uso de metformina para la prevención o tratamiento del CaP en la población general. Pese a la falta de datos concluyentes, la metformina es el fármaco de elección en pacientes oncológicos con DMII (25).

La gran cantidad de factores de confusión (los estudios son retrospectivos y los trabajos en no diabéticos escasos) impiden dilucidar si realmente es el control de la diabetes y no la metformina en sí la que reduce el riesgo de desarrollar un cáncer. Del mismo modo, son necesarios estudios más extensos para valorar los efectos a largo plazo del fármaco.

### 3.2. Pacientes en terapia de deprivación androgénica

La terapia de deprivación androgénica (TDA), normalmente realizada con la administración de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), es el tratamiento habitual en el cáncer de próstata localmente avanzado, recurrente o metastásico. La TDA induce la apoptosis de un 2-3% de las células tumorales, pero también activa otros mecanismos como la autofagia (por aumento de actividad de AMPK), la necrosis o la quiescencia. Las células quiescentes

todavía son viables y pueden volver a entrar al ciclo celular (Fig. 2), de manera que, aunque inicialmente haya una alta respuesta a la TDA, estos cánceres acaban volviéndose resistentes a la terapia (25, 26). Algunos estudios clínicos sugieren que la TDA induce cambios en las células tumorales, haciéndolas más susceptibles al efecto de otros tratamientos sinérgicos, como ocurre con el docetaxel (mejora la supervivencia). Por este motivo, se plantea estudios de terapia sinérgica con metformina dadas sus propiedades antineoplásicas, antiinflamatorias y metabólicas (25, 27, 28).

### 3.3. La metformina en los efectos adversos de la TDA

La TDA produce diversos efectos adversos (tabla 2) como fatiga, flushing vasomotor, disfunción sexual, complicaciones óseas (osteoporosis), anemia o disfunción cognitiva. Entre ellos se remarcan los efectos metabólicos y cardiovasculares (obesidad, dislipemia, aumento de la resistencia a la insulina y diabetes), ya que podrían evitarse con la toma de metformina (28, 29). Richard KA et al., en un estudio retrospectivo con una muestra de 87.344 veteranos, demostró que la metformina combinada con TDA mejoraba la supervivencia global en diabéticos tipo II, reducía el riesgo de complicaciones relacionadas con el esqueleto y la necesidad de usar radioterapia o cirugía debido a estas complicaciones (30). Por otro lado, en el estudio de Nobes et al. en pacientes no diabéticos se evidenció que el cambio en el estilo de vida (dieta y ejercicio) combinado con la metformina ayuda a reducir peso, índice de masa corporal, presión sistólica y el riesgo a padecer diabetes en el contexto del tratamiento con TDA comparado con el control. Sin embargo, en este estudio no se hallaron diferencias en los marcadores de resistencia a la insulina, no se intentó demostrar el aumento de la supervivencia global ni se establece si estos cambios se debían a la metformina o a los cambios en el estilo de vida (31). La evidencia disponible apunta a que combinar TDA con metformina podría ser una buena opción para mejorar la supervivencia del paciente, sea por su efecto sobre las células tumorales o por sus beneficios contra los efectos adversos de la TDA.

### 3.4. Pacientes con TDA y tumores hormonalmente resistentes

El 10%-20% de los pacientes con CaP se vuelven resistentes a la TDA, lo que se denomina CaP resistente a la castración de andrógenos (CRPC) (32). Esta variedad está relacionada con trastornos genéticos como mutación o amplificación del gen receptor androgénico (AR) o sobreexpresión de los genes responsables del paso de andrógenos a dihidrotestosterona (33). En estos casos, se recomienda administrar metformina por su perfil farmacológico seguro, por

establecer una sinergia con otros tratamientos empleados (inhibidores PI3K/Akt y los antiandrógenos) y por presentar un efecto terapéutico contra los efectos secundarios de los mismos (náuseas, vómitos, diarrea e hiperglucemia (34). Aunque tanto la metformina como la combinación de antiandrógenos e inhibidores de PI3K producen diarrea por separado, la asociación de estos fármacos no incrementa su prevalencia frente a la monoterapia (35).

Dado que se ha observado que una desregulación de la vía PI3K/Akt en un 42% del CaP localizado y en un 100% en fases avanzadas (36), esta vía se ha convertido en la diana de los nuevos ensayos clínicos para el CRPC (37). Se están empleando inhibidores de los 3 componentes principales de la vía: PI3K, Akt y mTOR, siendo los inhibidores de los dos primeros más eficaces. Sin embargo, estos fármacos no son efectivos en monoterapia y se emplean con otros tratamientos, como el doble bloqueo PI3K/Akt-andrógenos (38). La utilización de antiandrógenos en principio no tiene sentido en los CRPC, sin embargo, se ha visto que esta resistencia es reversible debido a la activación de Akt (PKB). Por ello, la inhibición de la vía de la Akt restablece la respuesta a andrógenos, mayoritariamente en células con mutación en PTEN (39). Este hecho se confirmó con modelos celulares experimentales, no obstante, los resultados de los ensayos clínicos son variables por la diferencia en el bloqueo provocado por ciertos inhibidores y la ineficacia de algunos antiandrógenos. Estos ensayos sugieren que la combinación óptima sería un inhibidor de PI3K o Akt junto con un antiandrógeno de nueva generación, cuyo efecto terapéutico podría mejorarse con el uso de metformina (40-42).

### 3.5. Metformina sobre las células madre tumorales quiescentes

Entre las células tumorales resistentes al TDA, destacan las células madre tumorales que quedan en estado quiescente tras la terapia. Este reservorio de células madre, identificables mediante distintos marcadores recogidos en la Tabla 2, pueden volver a proliferar en cualquier momento, produciendo una recurrencia del cáncer. Hay evidencias de que la metformina puede actuar selectivamente en las células madre para inhibir la proliferación tumoral y sensibilizarlas para mejorar el efecto de otros tratamientos (43-44). Es importante destacar que para que la metformina produzca correctamente sus efectos antineoplásicos, es necesario que la célula exprese el transportador de membrana OCT1. Este transportador permite que el potencial de membrana mitocondrial atraiga a la metformina al interior de las mitocondrias, alcanzando así grandes concentraciones. No obstante, la expresión de OCT1 en células madre tumorales prostáticas no ha sido demostrada todavía (45).

### 3.6. Discusión sobre los efectos antineoplásicos de la metformina

Aunque se determinó una disminución de la proliferación tumoral in vitro en ratones, las dosis administradas en este tipo de estudios eran entre 100 y 300 veces mayores a las empleadas en tratamientos antidiabéticos estándar (14).

## 4. Conclusión

Aunque la evidencia señale el efecto beneficioso de la metformina en el cáncer de próstata, todavía quedan muchos aspectos que aclarar mediante estudios más sólidos. Por ejemplo, si sus efectos pueden beneficiar a todos los pacientes o tipos de tumores, si la dosis antidiabética es la antitumoral o si presenta efectos en la prevención, en el tratamiento o en ambos. Además, tampoco se han evaluado sus posibles efectos adversos.

La metformina es un antidiabético oral que ha demostrado poseer efectos antitumorales in vitro, sin embargo, su potencial real como agente antineoplásico todavía no ha podido determinarse. La gran cantidad de factores de confusión de los estudios retrospectivos y la escasez de estudios en no diabéticos, nos hacen cuestionarnos si realmente es el control de la diabetes y no la metformina en sí la que reduce el riesgo de desarrollar un cáncer y aumenta la supervivencia de los pacientes oncológicos, especialmente si reciben TDA. Del mismo modo, son necesarios estudios más extensos para valorar los efectos a largo plazo del fármaco.

Estas primeras evidencias sobre el potencial efecto beneficioso de la metformina, especialmente si se utiliza como adyuvante, en una patología tan prevalente como el CaP justifican la realización de más ensayos sobre esta temática. Estos estudios deberán seguir una metodología crítica y estricta para determinar si los efectos de metformina tendrán una repercusión clínica real.

## Conflicto de intereses

Los autores niegan la existencia de cualquier conflicto de interés.

## Referencias

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
2. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J.* 2000;348(3):607-14.
3. Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(4):251-62.
4. Miller RA, Birnbaum MJ. An energetic tale of AMPK-independent effects of metformin. *J Clin Invest.* 2010;120:2267-70.
5. Zingales V, Distefano A, Raffaele M, Zanghi A, Barbagallo I, Vanella L. Metformin: A Bridge between Diabetes and Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2017; 7:243. Whitburn J, Edwards CM, So-

- riakumaran P.
6. Das TP, Suman S, Alatassi H, Ankem MK, Damodaran C. Inhibition of AKT promotes FOXO3a-dependent apoptosis in prostate cancer. *Cell Death Dis.* 2016; 7:e2111.
7. Wang Y, Yao B, Wang Y, Zhang M, Fu S, Gao H, et al. Increased FoxM1 expression is a target for metformin in the suppression of EMT in prostate cancer. *Int J Mol Med.* 2014; 33(6):1514-22.
8. Akinyeke T, Matsumura S, Wang X, Wu Y, Schaller ED, Saxena A, et al. Metformin targets c-MYC oncogene to prevent prostate cancer. *Carcinogenesis.* 2013; 34(12):2823-32.
9. Demir U, Koehler A, Schneider R, Schweiger S, Klocker H. Metformin anti-tumor effect via disruption of the MID1 translational regulator complex and AR downregulation in prostate cancer cells. *BMC Cancer.* 2014; 14:52.
10. Wojciechowska J, Krajewski W, Bolanowski M, Kręcicki T, Zatoński T. Diabetes and cancer: a review of current knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016;124:263-75.
11. Qin G, Xu F, Qin T, Zheng Q, Shi D, Xia W, et al. Palbociclib inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer via c-Jun/ COX-2 signaling pathway. *Oncotarget.* 2015; 6(39):41794-808.
12. Hitron A, Adams V, Talbert J, Steinke D. The influence of antidiabetic medications on the development and progression of prostate cancer. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36(4):e243-50.
13. Tseng CH. Diabetes, metformin use, and colon cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167(3):409-16.
14. Ben Sahara I, et al. The antidiabetic drug metformin exerts an anti-tumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level. *Oncogene.* 2008;27(25):3576-86.
15. Whitburn J, Edwards C, Sooriakumaran P. Metformin and Prostate Cancer: a New Role for an Old Drug. *Current Urology Reports.* 2017;18(6):46.
16. Joshua AM, et al. A pilot 'window of opportunity' neoadjuvant study of metformin in localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014;17(3):252-8.
17. Bowker SL, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care.* 2006;29(2):254-8.
18. Libby G, et al. 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.
19. Bo S, Ciccone G, Rosato R, Villosio P, Appendino G, Ghigo E, et al. Cancer mortality reduction and metformin: a retrospective cohort study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(1):23-9.
20. Wu GF, Zhang XL, Luo ZG, Yan JJ, Pan SH, Ying XR, et al. Metformin therapy and prostate cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(8):13089-98.
21. Yin M, Zhou J, Gorak EJ, Quddus F. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist.* 2013;18:1248-55.
22. Kordes S, et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):839-47.
23. Sayed R, et al. Metformin addition to chemotherapy in stage IV non-small cell lung cancer: an open label randomized controlled study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(15):6621-6.
24. Reni M, et al. (Ir)relevance of metformin treatment in patients with metastatic pancreatic cancer: an open-label, randomized phase II trial. *Clin Cancer Res.* 2016;22(5):1076-85.
25. Rastmanesh R, Hejazi J, Marotta F, Hara N. Type 2 diabetes: a protective factor for prostate cancer? An overview of proposed mechanisms. *Clin Genitourin Cancer.* 2014;12:143-8.
26. Litwin MS, Tang H. The diagnosis and treatment of prostate cancer. *JAMA.* 2017; 317(24): 2532-2542. doi:10.1001
27. Tseng CH. Metformin significantly reduces incident prostate cancer risk in Taiwanese men with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cancer.* 2014;50:2831-7.
28. Etheridge T, Damodaran S, Schultz A, Richards KA, Gawdzik J, Yang B, et al. Combination therapy with androgen deprivation for hormone sensitive prostate cancer: A new frontier. *AJUR.* 2019;6:57-64.
29. Ojeda S, Lloret M, Naranjo A, Déniz F, Chesa N, Domínguez C, et al. Deprivación androgénica en cáncer de próstata y riesgo de fractura a largo plazo. *Actas Urol Esp.* 2017; 41(8): 491-496.
30. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-cas-

- trate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:149-58.
31. Gamat M, McNeel DG. Androgen deprivation and immunotherapy for the treatment of prostate cancer. *ERC.* 2017;24:297-310. doi:10.1530.
  32. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: long-term safety and patient outcomes. *PROMs.* 2014;5:63-70. doi: 10.2147.
  33. Richards KA, Liou JI, Cryns VL, Downs TM, Abel EJ, Jarrard DF. Metformin use is associated with improved survival in patients with advanced prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol.* 2018;200:1256-63. doi: 10.1016.
  34. Nobes JP, Langley SE, Klopper T, et al. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int.* 2012;109:1495-502. doi: 10.1111/j.
  35. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell.* 2010; 18:11-22.
  36. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011; 65:1180-1192.
  37. Edlind MP, Hsieh AC. PI3K-AKT-mTOR signaling in prostate cancer progression and androgen deprivation therapy resistance. *Asian J Androl.* 2014; 16(3):378-386.
  38. Delma MI. Three May Be Better Than Two: A Proposal for Metformin Addition to PI3K/Akt Inhibitor-antiandrogen Combination in Castration-resistant Prostate Cancer. *Cureus.* 2018; 10(10):e3403.
  39. Rothermundt C, Hayoz S, Templeton AJ, et al. Metformin in chemotherapy-naive castration resistant prostate cancer: a multicenter phase 2 trial (SAKK 08/09). *Eur Urol.* 2014; 66:468- 474.
  40. Bitting RL, Armstrong AJ. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in castration-resistant prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2013; 20:R83-R99.
  41. Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell.* 2011; 19:575-586.
  42. Khan KH, Wong M, Rihawi K, Bodla S, Morganstein D, Banerji U, Molife LR. Hyperglycemia and phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/AKT/mTOR) inhibitors in phase I trials: incidence, predictive factors, and management. *Oncologist.* 2016, 21: 855-860.
  43. Zong Y, Goldstein AS. Adaptation or selection-mechanisms of castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2013; 10: 90-98.
  44. Saini N, Yang X. Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells. *ABBS.* 2017; 50: 133-143. doi: 10.1093
  45. Pollak M. Potential applications for biguanides in oncology. *J Clin Invest.* 2013;123:3693-3700.

## Anexo I: Tablas

Efectos secundarios	Prevalencia	Tratamiento recomendado
Sofocos	80%	Medicación hormonal. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Otros.
Fatiga	43%	Ejercicio supervisado 2-3 veces/semana. Continuar ejercicio a medida.
Disfunción sexual	80%	Educación y terapia psicológica individualizada. Medidas farmacológicas.
Complicaciones óseas	20%	Profilaxis. Modificaciones del estilo de vida. Tratamiento según la situación del paciente.
Anemia	90%	En anemias severas: corregir déficits nutricionales, agentes estimuladores de la eritropoyesis y transfusiones regulares de sangre.
Metabólicos y/o cardiovasculares	14-70%	Profilaxis y medidas de prevención secundarias. Metformina (850 mg diarios 2 semanas y, después, 850 mg dos veces al día) acompañado de modificaciones de estilo de vida (dieta y ejercicio). Programa de ejercicio.
Disfunción cognitiva	45%	Programa combinado de ejercicios de resistencia y aeróbicos (3 meses).

**Tabla 1:** Prevalencia de los efectos secundarios comunes de la terapia de deprivación androgénica y opciones terapéuticas recomendadas.

Adaptado de: Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: long-term safety and patient outcomes. PROMs. 2014;5:63-70. doi: 10.2147/Tabla 1 \_art 7-1.jpg

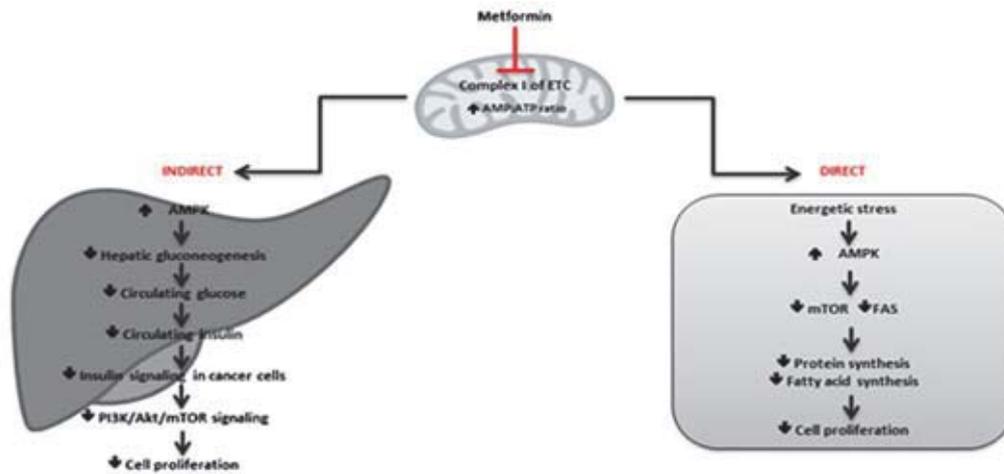
Marker	Expression level	Characteristics	Reference
ALDH	High	Enzyme oxidizes aldehydes	Li et al. <sup>40</sup> Qin et al. <sup>48</sup> Finones et al. <sup>92</sup>
ABCG2	High	ATPase transporter	Foster et al. <sup>49</sup> Gangavapuru et al. <sup>50</sup>
CD44	+	Cell adhesion and signaling	Patrawala et al. <sup>44</sup> Patrawala et al. <sup>43</sup> Collins et al. <sup>19</sup> Hurt et al. <sup>45</sup>
CD133 (Prominin-1)	+	Marker normal stem cells and CSCs	Richardson et al. <sup>26</sup> Collins et al. <sup>19</sup>
c-Kit (CD117)	+	Receptor tyrosine kinase	Finones et al. <sup>92</sup>
Integrin $\alpha_2\beta_1$ (CD49b)	High	Collagen receptor	Collins et al. <sup>19</sup> Patrawala et al. <sup>44</sup> Guzman-Ramirez et al. <sup>42</sup>
CD49f	High	Laminin binding	Guzman-Ramirez et al. <sup>42</sup>
CD166	+	Cell adhesion	Jiao et al. <sup>93</sup>
PSA	-/lo	Glycoprotein	Qin et al. <sup>48</sup>
CK5/14	+	Cytokeratin	Tokar et al. <sup>94</sup>
CK8/18	+	Cytokeratin	Tokar et al. <sup>94</sup>
Nestin	+	Intermediate filament protein	Guzman-Ramirez et al. <sup>42</sup>
SCA-1	+	Cell surface marker	Lawson et al. <sup>95</sup> Xin et al. <sup>96</sup>
SMO (Smoothened)	+	G-protein-coupled receptor	Patrawala et al. <sup>44</sup>
Sox2	+	Transcription factor (self-renewal)	Rybak and Tang <sup>33</sup>
Oct4	+	Transcription factor (self-renewal)	Patrawala et al. <sup>44</sup>
Nanog	+	Transcription factor (self-renewal)	Jeter et al. <sup>51</sup>

Abbreviation: ALDH, aldehyde dehydrogenase; CSC, cancer stem cell.

**Tabla 2:** Marcadores de identificación de células madre tumorales en CaP.

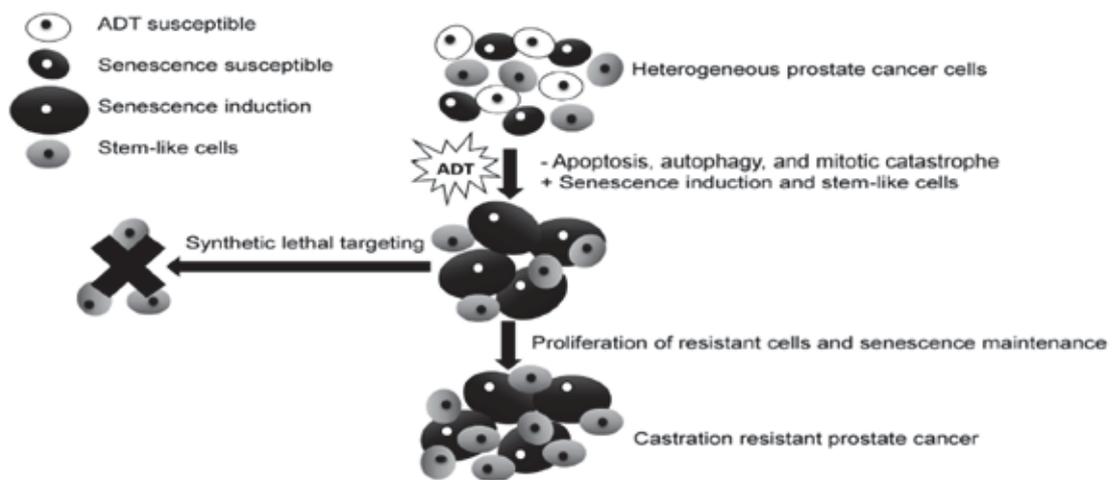
Fuente: Mayer MJ, Klotz LH and Venkateswaran. Metformin and prostate cancer stem cells. Prostate cancer and Prostatic Diseases. 2015;18:303-309. doi:10.1038/pcan.2015.35

## Anexo II: Figuras



**Figura 1:** Vías directa e indirecta del efecto antineoplásico de la metformina.

Fuente: Whitburn J, Edwards C, Sooriakumaran P. Metformin and Prostate Cancer: a New Role for an Old Drug. *Current Urology Reports*. 2017;18(6):46.



**Figura 2:** Terapia de depleción androgénica y senescencia celular: Tratamiento sinérgico para mayor tasa de muerte tumoral.

Fuente: Etheridge T, Damodaran S, Schultz A, Richards KA, Gawdzik J, Yang B, et al. Combination therapy with androgen deprivation for hormone sensitive prostate cancer: A new frontier. *AJUR*. 2019;6:57-64.

