



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**ESTUDIO CLINICO, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO,
PROSPECTIVO PARA EVALUAR LA EFICACIA DE
METFORMINA COMBINADA CON QUIMIOTERAPIA VS
PLACEBO COMBINADO CON QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA
LOCALMENTE AVANZADO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. GABRIELA CONCEPCION ALAMILLA GARCIA

DRA. CLAUDIA HAYDEE ARCE SALINAS
DIRECTORA DE TESIS

DR. FERNANDO ULISES LARA MEDINA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



MÉXICO, D.F. Agosto 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Antecedentes.....	3
Planteamiento del problema.....	7
Justificación.....	8
Pregunta de investigación	8
Hipótesis.....	8
Objetivos.....	9
Material y métodos.....	9
Tamaño de la muestra.....	9
Definiciones operacionales.....	10
Criterios de inclusión.....	10
Criterios de exclusión.....	11
Criterios de eliminación.....	11
Metodología.....	11
Ajuste de dosis y medicamentos concomitantes.....	12
Recursos humanos.....	12
Análisis estadístico.....	13
Consideraciones éticas.....	14
Resultados.....	15
Discusión.....	20
Conclusiones.....	21
Referencias.....	22
Anexos.....	24

ANTECEDENTES

Epidemiología del cáncer de mama y obesidad en México

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte en mujeres de 30 a 54 años de edad y es la primera causa de defunción por cáncer en México [1].

La obesidad y el sobrepeso son factores de riesgo que están relacionados con el desarrollo y el aumento en la mortalidad en el cáncer de mama [2,3]. Se ha demostrado que la obesidad en mujeres postmenopáusicas es un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama, especialmente en aquellas pacientes que no han estado expuestas a la terapia de reemplazo hormonal [4,5]. También se ha descrito a la obesidad como un factor de riesgo independiente asociado con un peor pronóstico manifestado por mayor recurrencia y menor supervivencia global [6].

Por otro lado, según la encuesta nacional de salud del año 2006, [7] reportó un incremento progresivo de la obesidad, calculado en 2% de forma anual, con una prevalencia en nuestro país del 70%

Obesidad y cáncer

Existen varios mecanismos fisiopatológicos que se asocian al cáncer y la obesidad. El primero es la liberación del tejido adiposo de sustancias pro-inflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), interleucina 6 (IL-6), factor transformador de crecimiento beta (TGF β), resistinas, ácidos grasos libres, proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1 (MCP) y leptinas, además de la disminución de sustancias antiinflamatorias como las adiponectinas. Asociado con la activación de las vías relacionadas a la insulina, especialmente las asociadas al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) que promueven una desregulación de hormonas sexuales endógenas que conllevan a un aumento en la proliferación celular y una disminución de la apoptosis [8].

Las células cancerígenas expresan receptores para insulina y para factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), estos receptores activan Akt y MAPK (redes de señalización de protein-quinasa mitrógeno activada intracelular) que a su vez promueven la proliferación celular. Es a través de estos receptores que las células neoplásicas responden de forma mitogénica a concentraciones fisiológicas de IGF-1 e insulina [2]

La insulina es producida en el páncreas y llega al tejido neoplásico a través de la circulación. Aunque el factor de crecimiento similar a la insulina, tanto tipo 1 como tipo 2 en su mayoría se produce en el hígado, también se ve expresado en tejidos y en células neoplásicas, de esta manera puede actuar de forma autócrina, parácrina y endócrina [3]

Las proteínas transportadoras de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs) limitan el acceso de los IGFs con sus receptores, éstos transportadores se ven aumentadas ante la presencia del supresor tumoral p53, la vitamina D, antiestrógenos, retinoides y TGF beta. Aunque en algunos contextos su sobreexpresión se ha asociado con mayor acción de los IGFs, se desconoce del todo el mecanismo [3].

La insulina a niveles fisiológicos no sólo ha demostrado estimular la síntesis de DNA en células con cáncer de mama, sino que también la deficiencia de insulina se asocia a una proliferación de las células neoplásicas menos agresiva in vivo [3].

Los pacientes con niveles dentro de rangos elevados de IGF-1 tienen el doble del riesgo de desarrollar cáncer subsecuente de cualquier tipo que aquellos con niveles normales o bajos. Leirich [9], demostró la asociación entre IGF-1 y tamaño del tumor, ganglios axilares metastásicos y grado histológico $p=0.05$

Por otro lado, los niveles altos de insulina se asocian a un peor pronóstico mientras que los niveles de IGF-1 son menos importantes como predictores de mal pronóstico, la causa aun está en estudio, aunque una hipótesis es que pudieran existir mayor número de receptores para insulina en células tumorales que los que hay para IGF-1 [2].

Diabetes y cáncer

Se ha estimado que entre el 16-20% de los pacientes con cáncer de mama son diabéticos, sin embargo hasta en un 30% no se establece el diagnóstico.

Actualmente se ha determinado que los niveles elevados de hemoglobina glucosilada (HbA1c) se pueden asociar con mal pronóstico. Un estudio realizado en la universidad de San Diego California USA [10], reportó que niveles de HbA1c mayores de 7.5% se asocian con mayor recurrencia.

Un estudio retrospectivo de una cohorte de 6106 pacientes con cáncer de mama temprano, tratadas en el MDACC [11], encontró que los pacientes con Diabetes Mellitus (DM) tenían peor pronóstico, al compararlas con las pacientes no diabéticas, este peor pronóstico interpretado como mayor riesgo a recurrencia (HR 1.22 IC95% 0.99-1.50 p=0.065) y para supervivencia global (HR 1.40 IC95% 1.11-1.78 p=0.05).

Metformina

En consecuencia, durante los últimos años se ha pensado en fármacos que bloqueen los receptores o los efectos de la insulina o el IGF-1 o disminuyan sus niveles plasmáticos, esto nos lleva a considerar el uso de la metformina.

La metformina es el tratamiento de primera línea para los pacientes con diabetes mellitus. Es un agente sensibilizador de insulina, disminuye los niveles de glucosa e insulina en sangre en pacientes con hiperglucemia e hiperinsulinemia [12].

Se le atribuyen dos mecanismos de relevancia en la oncología, el primero por su acción a nivel celular y el otro es al inhibir los niveles sistémicos de insulina.

A nivel celular la metformina actúa a través de la activación de AMPK (cinasa dependiente de AMP). Esta inhibe el ciclo celular en la fase G1 a través de la inhibición de ciclina D1, desencadenando el aumento de los inhibidores del ciclo celular p21 y p27 que

a su vez inhiben la actividad de CDK (proteincinasa dependiente de ciclina) [13] lo que en modelos in vitro con líneas celulares de la mayoría de subtipos de cáncer de mama, a concentraciones terapéuticas, inhiben la actividad de la tirosincinasa de erbB2 y su vía de señalización [13,14]. El que la inhibición de la proliferación celular también dependa de inhibidores de CDK es de interés ya que muchos cánceres se asocian a una regulación a la baja de inhibidores de éstos [15].

Por otro lado, se ha demostrado que la inhibición de la vía de señalización MEK/ERK por la metformina, lleva a una regulación negativa de la aromatasa inducida por FSH (Hormona Folículo Estimulante) en el ovario, lo que lleva a una disminución en la producción de estrógenos por parte de las células de la granulosa [16].

Por otro lado la metformina inhibe la gluconeogénesis en el hígado, reduciendo los niveles de glucosa plasmáticos que como consecuencia hacen que disminuya el nivel de insulina.

Hay estudios en poblaciones con diabetes en las que los pacientes bajo tratamiento con metformina tienen un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama [17-18].

Además en otros estudios en pacientes con cáncer de mama con hiperinsulinemia sin diabetes y con metformina, se ha encontrado que ésta disminuye los niveles plasmáticos de insulina [16]. Esta reducción en los niveles de insulina junto con sus efectos a nivel celular sugiere que el uso de metformina pudiera ayudar a mejorar el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama.

Un estudio clínico [11] evaluó la tasa de respuesta patológica en 2 grupos de pacientes diabéticos, el primer grupo tratado con metformina y el segundo sin éste medicamento. Los resultados demostraron que la adición de metformina incrementó la respuesta patológica completa 24% vs 8%. El análisis multivariado demostró que el uso de metformina es un factor pronóstico independiente.

Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama

En las paciente con cáncer de mama localmente avanzado el uso de quimioterapia neoadyuvante tiene la capacidad de mejorar las tasas de supervivencia, además de otorgar beneficios clínicos tales como el incremento en la resecabilidad al reducir el tamaño tumoral y por otro lado, evaluar la respuesta al tratamiento [19]. Actualmente se considera que el tratamiento estándar debe ser basado en antraciclinas y taxanos. Un análisis retrospectivo de pacientes con cáncer de mama, tratadas con quimioterapia sistémica primaria [19-20], demuestra que la administración inicial de taxanos mejora la tasa de respuestas patológicas completas a 20.9% en comparación con 12.5% cuando se administran de forma inicial los antraciclenos.

Se ha demostrado que la quimioterapia basada en antraciclinas no modifica los niveles séricos de IGF-1 o de las proteínas transportadoras como IGFBP-3 [21-23], por lo que aquellas mujeres con niveles elevados de IGF mantienen el mal pronóstico a pesar del tratamiento administrado. Pasanisi [22] demostró en un análisis de 115 pacientes con cáncer de mama que tener niveles elevados de IGF-1 y PDGF (Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas) a 5 años de seguimiento incrementaba el riesgo de recurrencia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad y el cáncer de mama son un problema de salud pública mundial y en México, son enfermedades con amplia prevalencia. El cáncer de mama representa la segunda causa de muerte en mujeres, es diagnosticado en etapas localmente avanzadas en quienes la posibilidad de cura es menor. La coexistencia de obesidad y niveles elevados de IGF-1 han mostrado ser un factor de pronóstico adverso, por lo que la combinación de quimioterapia con metformina, parece ser prometedor al mejorar la respuesta y el pronóstico a largo plazo de estas pacientes.

JUSTIFICACIÓN

La obesidad y el sobrepeso son factores de riesgo que están relacionados con el desarrollo y el aumento en la mortalidad en el cáncer de mama. También se ha descrito a la obesidad como un factor de riesgo independiente asociado con un peor pronóstico, manifestado por mayor recurrencia y menor supervivencia global.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Agregar metformina al tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, aumentara la tasa de respuestas patológicas completas?

HIPÓTESIS

La adición de metformina a la quimioterapia neoadyuvante incrementará la tasa de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, al compararlos contra placebo y quimioterapia.

OBJETIVOS

Objetivo Primario

Evaluar la eficacia en términos de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, tratadas con quimioterapia neoadyuvante secuencial (FAC-T) combinada con metformina vs el quimioterapia y placebo.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la respuesta clínica al término del tratamiento en ambos grupos de estudio
- Evaluar el perfil de seguridad de metformina
- Correlacionar la presencia de hipertensión, dislipidemia, hiperglucemia en ayuno, hemoglobina glucosilada (HbA1) con la respuesta patológica
- Evaluar la supervivencia libre de enfermedad a 3 años de seguimiento
- Correlacionar los niveles de insulina, proteína C reactiva y adiponectina con la respuesta clínica y patológica

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio clínico, doble ciego, aleatorizado, prospectivo en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que acudan por primera vez al servicio de tumores mamarios del Instituto Nacional de Cancerología.

Tamaño de muestra

Al ser un estudio exploratorio, se ha decidió elegir de forma arbitraria 30 pacientes por grupo de tratamiento

La aleatorización será balanceada, en bloques de 4 y será estratificada de acuerdo a los subtipos luminal A y luminal B.

Definiciones operacionales:

-Subtipo Luminal A tumores con expresión de receptor de estrógenos y/o progesterona, HER2 Negativo y Ki 67 <14%

-Subtipo Luminal B tumores con expresión de receptor de estrógenos y/o progesterona, HER2 negativo y Ki 67 >15%

-Respuesta patológica completa: Ausencia de células neoplásicas en tejido mamario y ganglios axilares.

Criterios de inclusión

- Mujeres mayores de 18 años y menores de 70 años
- Con diagnóstico histológico de cáncer de mama, con determinación de receptores estrógenos positivos y progesterona positivos y/o negativos.
- Sin sobre-expresión o amplificación de HER2
- Que no hayan recibido tratamiento para el cáncer de mama con quimioterapia o cirugía
- Enfermedad medible por clínica y/ultrasonido o mastografía
- Etapas clínicas IIA-IIIC
- Adecuada función hepática, renal y hematológica definida como niveles de AST, ALT y BT ≤ 2.5 veces su valor normal, creatinina sérica menor a 1.5 mg/dl o depuración de creatinina ≥ 50 ml/min, hb ≥ 10 gr/dl, leucocitos totales ≥ 3000 y/o neutrófilos absolutos ≥ 1500 , plaquetas ≥ 75 mil.
- Estado de desempeño físico determinado por ECOG 0-2 o Karnofsky $\geq 70\%$
- Glucosa en ayuno menor a 125 mg/dl
- Que acepten participar en el estudio y firmen carta de consentimiento

Criterios de exclusión

- Diabetes Mellitus diagnosticada antes del ingreso al estudio
- Antecedente de uso de metformina

Criterios de eliminación

- Progresión local o sistémica de la enfermedad durante el tratamiento (la paciente será tratada de acuerdo a las guías internas del servicio de mama)
- Tumor inoperable (definido por el equipo médico-quirúrgico) al término del tratamiento a pesar de tener criterios de respuesta según RECIST

Metodología.

1. Pacientes que cumplan criterios de inclusión y no tengan ninguno de exclusión que hayan firmado consentimiento escrito
2. En la consulta de primera vez de oncología médica se les realizará historia clínica completa y exploración física con determinación de las medidas del tumor de forma bidimensional
3. En esa misma consulta se registrará talla y peso, así como índice cintura/cadera e índice de masa corporal
4. Se registrará de forma basal y al término del tratamiento glucemia, hemoglobina glucosilada, proteína C reactiva, adiponectina, insulina y perfil de lípidos
5. Serán aleatorizadas en bloques de 4 a recibir placebo 850 mg/diarios vs metformina 850 mg/diarios que iniciará el mismo día de la quimioterapia sistémica (paclitaxel semanal 80 mg/m² SC real semanal x 12 seguido de FAC x 4 ciclos a intervalos de 21 días, con dosis de 500/50/500 mg/m² SC real, calculada con método de Dubois)
6. Cada paciente será sometida a 3 biopsias trucut (aguja de corte) la primera se realizará al diagnóstico, la segunda a las 2 semanas de haber iniciado el tratamiento y la tercera a la semana 12 de haber iniciado el tratamiento. Todas las biopsias serán colocadas en tubo ependorf, después se congelará en nitrógeno líquido a -80 y posteriormente almacenada

7. Serán valoradas en la consulta externa cada 3 semanas para evaluación clínica y de seguridad con BH, QS, PFHs
8. Al término del tratamiento serán evaluadas por el equipo médico-quirúrgico para determinar el tipo de control local, el cual se realizará en un lapso no mayor a 4 semanas después de recibir la última dosis de quimioterapia
9. Posterior a obtener la respuesta patológica, la paciente continuará con terapia endocrina y/o radioterapia acorde a lo establecido en el servicio
10. Para evaluar la supervivencia libre de enfermedad, las pacientes serán evaluadas al término del tratamiento en la consulta externa de manera trimestral durante los primeros 2 años y semestral los siguientes 3 años. Se les realizará mastografía de forma anual y glucosa, lípidos y PFHs de forma semestral. Otros estudios de gabinete o laboratorio se dejarán a la libertad del médico tratante

Ajuste de dosis y medicamentos concomitantes.

Durante la administración de quimioterapia se premedicará para náusea y vómito de manera habitual con antagonistas de serotonina, aprepitant y esteroides, después de esta fase no se permitirá el uso de esteroides.

Durante la fase de paclitaxel se permite la premedicación basada en clorfeniramina, ranitidina y antagonistas de los receptores de serotonina.

Se permitirá el uso de factores estimulantes de colonias si el médico lo considera pertinente

En caso de neuropatía periférica, se permitirá el uso de neuromoduladores.

Recursos Humanos

La recolección de datos y revisión de expedientes se realizó por Gabriela C. Alamilla García, tesista.

El análisis de los resultados se realizó por Gabriela Alamilla García, tesista con apoyo y supervisión del tutor de tesis, la Dra. Claudia Haydee Arce Salinas y el grupo de investigación.

ANALISIS ESTADISTICO

El plan estadístico consto de dos etapas: la exploración de los datos y la parte inferencial, donde se realizaron diversas pruebas estadísticas para la confirmación de la hipótesis de trabajo, así como vislumbrar otras posibles hipótesis.

La etapa exploratoria tuvo como objetivos conocer el comportamiento global de las principales variables registradas en el estudio, determinar la existencia de datos faltantes y valorar el cumplimiento de las hipótesis necesarias para la aplicación de las pruebas estadísticas.

El análisis descriptivo se realizó de acuerdo con la escala de medición de las variables; para las cualitativas frecuencias simples y porcentajes. Para las cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con el tipo de distribución (con o sin distribución normal) tales como mediana o media, desviación estándar o intervalos intercuartílicos.

Para el análisis inferencial se utilizaron: para variables categóricas prueba exacta de Fisher. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos. Se asignaron los valores de p a dos colas y se ajustó para comparaciones múltiples.

Para el análisis de eficacia se evaluo la respuesta con prueba de Chi cuadrada. Se estimaron los tiempos de supervivencia a partir de la fecha de diagnóstico, mediante el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier. Se realizará curvas de supervivencia utilizando como evento final la respuesta patológica completa.

Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS Statistics v.22

CONSIDERACIONES ETICAS

Este protocolo ha sido diseñado respetando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial, promulgado en 1964, y enmendada en Tokio en 1975. Además este protocolo se apega a la 35ª Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia en 1983, la 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en 1989, la 48ª Asamblea General Somerset West en Sudáfrica 1996, y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia en octubre 2000.

El protocolo se sometió a aprobación por el comité local de investigación y ética del Instituto Nacional de Cancerología.

Cartas de consentimiento

Ver Anexos 1 y 2.

RESULTADOS

Pacientes y características

Se planeó incluir 60 pacientes (30 en cada grupo), sin embargo, durante el tiempo de reclutamiento solo se incluyeron 53 pacientes, de las cuales para este análisis interino se evalúan 43 (figura 1).

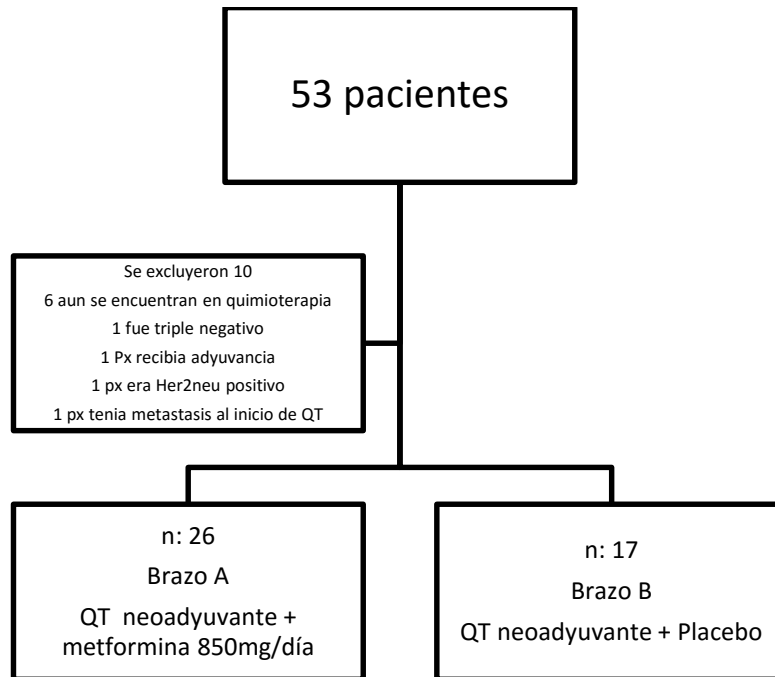


Fig. 1 Distribución de las pacientes.

Las pacientes se distribuyeron de forma aleatoria sin encontrar diferencia significativa en ninguna de las variables entre los grupos, las características basales se muestran en la tabla 1. De las 43 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado que se incluyeron la mediana de edad para ambos grupos fue de 45 años, con un mínimo de 26 y un máximo de 70 años, sin diferencia estadística en los grupos. El grupo de edad más afectado fue de 41 a 50 años (Tabla 2).

Característica	Grupo experimental	Grupo control	p
Edad (mediana)	45a	45a	
Etapa clínica (%)			
IIB	23.1	41.2	0.71
IIIA	46.2	35.3	
IIIB	19.2	17.6	
IIIC	7.7	5.9	
Histología (%)			
CDI	84.6	76.4	0.25
CLI	7.7	11.8	
Mixto	7.7	11.8	
Grado diferenciación (%)			
Bajo	11.5	23.5	0.34
Intermedio	46.2	29.4	
Alto	34.6	47.1	
IMC			
Normal	15.3	5.8	0.61
Sobrepeso	38.5	47.1	
Obesidad	46.2	47.1	
Sx. Metabólico			
Si	38.5%	52.9%	0.53
No	61.5%	47.1%	
HbA1c (media)	5.5	5.69	
Niveles de insulina (media)	14.58	19.0	

Tabla 1. Características generales de las pacientes

Al igual que lo que se reporta en la literatura el subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante con una incidencia del 81.4% de forma general.

Al evaluar la presentación de acuerdo a la etapa clínica encontramos que, de forma general, el 67.5% de las pacientes presentaban enfermedad localmente avanzada, la etapa con mayor incidencia de presentación fue la IIIA con el 41.9% de las pacientes; en cuanto a la distribución de acuerdo a grupo de tratamiento no encontramos tampoco diferencia estadística (Fig. 2).

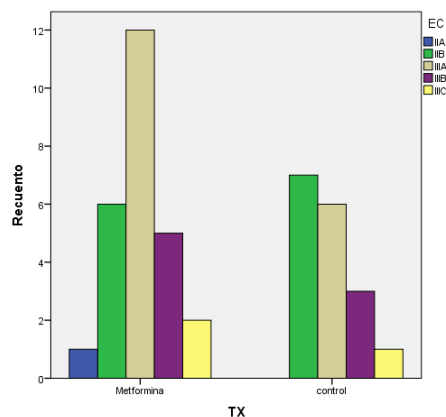


Fig. 2 Distribución de las pacientes de acuerdo a etapa clínica

Tabla 2		
Edad	Frecuencia	Porcentaje
menores de 30	4	9.3
31 a 40	7	16.3
41 a 50	21	48.8
51 a 60	9	20.9
mayores a 61	2	4.7
Total	43	100.0

Respuestas y toxicidad

El objetivo principal del estudio fue evaluar la respuesta patológica completa (RPC) con respecto al tratamiento recibido, se observó una tendencia al aumento de RPC en el grupo que recibió metformina de un 26.9% vs un 5.9% en el grupo control, sin embargo no se alcanzó significancia estadística (Tabla 3).

Tabla 3. Respuesta patológica completa			
	RPC	Enfermedad residual	P
Metformina	26.9%	69.2%	0.22
Control	5.9%	88.2%	

Al evaluar los cambios metabólicos que se presentaron en las pacientes encontramos que el grupo control tuvo niveles de insulina más elevados al término del tratamiento en comparación con los niveles finales del grupo que recibió metformina; así también llamo la atención el descenso en los niveles de colesterol en el grupo control, mientras que al evaluar los niveles de glucosa, hemoglobina glucosilada, triglicéridos, HDL y LDL, no encontramos diferencias entre ambos grupos (Tabla 4). Otro hallazgo reportado fue la mejoría en el peso corporal, a través de la reducción del IMC de 29.4 a 28.7 en el grupo que recibió metformina, mientras que el grupo control se mantuvo prácticamente sin cambios con un IMC promedio inicial de 28.9 y final de 28.7, sin encontrar significancia estadística.

Tabla 4. Cambios metabólicos de acuerdo a grupo de tratamiento		
	Metformina N: 26 (media)	Control N: 17 (media)
Insulina inicial	14.58	19.0
Insulina final	18.74	26.14
Glucosa inicial	93.4	96.12
Glucosa final	94.5	94
HbA1c inicial	5.5	5.6
HbA1c final	5.8	5.8
Colesterol inicial	194.2	197.4
Colesterol final	176.7	161.5
HDL inicial	47.8	42.8
HDL final	42.2	40.7
LDL inicial	121.9	117.3
LDL final	116.3	104.7
Triglicéridos inicial	181.8	223.59
Triglicéridos final	190.6	190.4

Cuando se realizó el análisis de los resultados la mediana de supervivencia para el grupo experimental fue de 32 meses, mientras que para el grupo control 31.2 meses, sin diferencia estadística (Fig. 3).

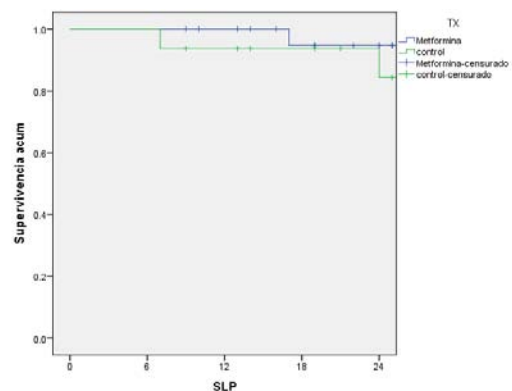


Fig. 3 Supervivencia de acuerdo grupo de tratamiento.

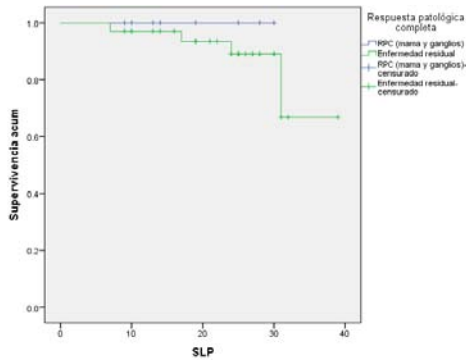


Fig. 4 SLP de acuerdo a RPC

El 7.7 % de las pacientes en el grupo experimental había presentado progresión, mientras que en el grupo control habían progresado el 6.3%. La supervivencia libre de progresión de acuerdo a respuesta patológica completa mostro una tendencia a favor del grupo de metformina (Fig. 4).

En cuanto a la seguridad de agregar metformina al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, no se reportó ninguna toxicidad asociada a este fármaco y no fue necesario ningún ajuste o suspensión de tratamiento.

DISCUSION

Los reportes previos del beneficio del uso de metformina en pacientes con cáncer de mama sobre la respuesta patológica completa son estudios retrospectivos, como el de Jiralespong et. Al del 2009, donde demostró un aumento del 8% en la tasa de RPC, en nuestro estudio encontramos una tendencia en el aumento de respuestas patológicas completas en un 21%, además de una disminución del hiperinsulinismo y reducción de peso en las pacientes que recibieron metformina, sin embargo ninguno de los hallazgos tuvo significancia estadística. Una de las limitantes de nuestro estudio es el tamaño de muestra, que es muy pequeño, además de que a diferencia de otros estudios realizados la dosis de metformina que se utilizo fue menos, por ejemplo Hadad et al, realizaron en 2011 un estudio aleatorizado en el cual se administraba 1000mg de metformina 2 veces al día durante 2 semanas a mujeres con cáncer de mama invasor y evaluaron los

cambios en el Ki67, encontrando una disminución de este significativamente diferente al grupo control. Otra limitante que encontramos es el tiempo de seguimiento, pues algunas de las pacientes que se incluyeron en el estudio, para el momento de este análisis aún se encuentran en tratamiento con quimioterapia, por lo que habrá que esperar a que la totalidad de las pacientes se incluyan en el análisis. El haber presentado una disminución en el peso corporal manifestada por una disminución del IMC, aunado al mejor control metabólico (niveles de insulina más bajos en el grupo experimental), podemos inferir una reducción de los factores pro-inflamatorios que se han asociado a una mayor tasa de recurrencias y segundos primarios, aunque para poder confirmar esto necesitamos tener un seguimiento mayor.

CONCLUSIONES

Los hallazgos de nuestro estudio apoyan la hipótesis de que al agregar metformina a la quimioterapia neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama aumentarán las tasas de respuesta patológica completa, sin embargo se necesitan estudios más grandes y con un mayor seguimiento para poder confirmar nuestros resultados. También nos da nuevas hipótesis para evaluar los cambios metabólicos y la reducción de peso para evaluar como esto influye en una mayor supervivencia libre de recurrencia, menor incidencia de segundos primarios y finalmente una mayor supervivencia global.

REFERENCIAS

1. N Murray, J Winstanley, A Bennett, K Francis, Diagnosis and treatment of advanced breast cancer: summary of NICE guidance, *BMJ* 2009, 338:b509
2. Pollak N. Insulin and insulin-like growth factor signaling in neoplasia. *Nature Cancer Rev* 2008;
3. Vladimir N. Anisimov, Lev M. Berstein. Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice, *Cell Cycle* 2008; 7: 2769-2773,
4. Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast* 2004;13:85-92
5. Ceschi M, Gutzwiller F, Moch H, et al. Epidemiology and pathophysiology of obesity as a cause of cancer. *Swiss Med Wkly* 2007;137:50-56
6. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59
7. Barquera S. Análisis Crítico de la mala nutrición en el adulto. *Salud Pública de México* 2007;49:273-7
8. Goodwin PJ. High insulin levels in newly diagnosed breast cancer patients reflect underlying insulin resistance and are associated with components of the insulin resistance syndrome *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:517-25
9. Leirich DA, Yu H, Li B, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001:abstr 3049
10. Erickson KD, Pierce JP, Patterson RE, et al. Type II diabetes and breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010, abst 1552
11. Giordano SH, Jiralerspong S, Lopez A, et al. Diabetes, obesity, and survival in a large cohort of early-stage breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010, abst 1503
12. Evans JM, Donnelly LA, Eslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients *Br Med J* 2005; 330:1304-1305.
13. Irna N. Alimova, Bolin Liu, Zeying Fan, Susan M Edgerton, Thomas Dillon, Stuart E. Lind and Ann D. Thor, Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cycle arrest n vitro, *Cell Cycle* 2009; 8: 909-915
14. Yongxian Zhuang, w Keith Miskimins, Cell cycle arrest in Metformin treated breast cancer cells involves activation of AMPK, downregulation of cyclin D1, and requires p 27 and p 21.
15. Vazquez-Martin, Oliveras-Ferraros, Menendez, the antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the m TOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells. *Cell Cycle* 2009; 8: 88-96
16. Rice S, Pellat L, Ramanathan K, et al. Metformin inhibits aromatase via ERK (extracellular signed regulated kinase) mediated pathway. *Endocrinology* 2009;150:4794-801
17. Cazzaniga M, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, Decensi A. Is it time to test metformin in Breast Cancer Clinical trials?, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 701-705.
18. Goodwin PJ, Pritchard KI, Ennis M, et al. Insulin- lowering effects of metformin in women with early breast cancer, *Clin Breast Cancer*, 2008; 8: 501-5

19. Kuerer, Newman, Smith, Clinical Course of Breast Cancer Patients With Complete Pathologic Primary Tumor and Axillary Lymph Node Response to Doxorubicin-Based Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17: 460-469
20. Alvarez RH, Bianchini G, Hsu L, et al. The effect of different sequencing regimens of taxanes and anthracyclines in the primary systemic treatment (PST) of breast cancer (BC) patients (pts): M.D. Anderson Cancer Center. Retrospective analysis. *Am Soc Clin Oncol* 2010;abs 548
21. Plasma insulin-like growth factor in primary breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy, *Br J Cancer*, 1998 May; 77(10):1669-71.)
22. Fuerstenberger G, Morant B, Bolliger H, et al. Serum concentrations of IGF-1 and IGFBP-3 during adjuvant anthracycline-containing chemotherapy for primary breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003:abstr 265
23. Pasanisi P, Venturelli E, Morelli D, et al. Serum insulin-like growth factor I and platelet derived growth factor as biomarker of breast cancer prognosis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2008;17:1719-22

ANEXOS

Anexo 1. Carta de consentimiento para participación

ESTUDIO CLINICO, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO, PROSPECTIVO PARA EVALUAR LA EFICACIA DE METFORMINA COMBINADA CON QUIMIOTERAPIA VS PLACEBO COMBINADO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

Introducción

A usted se le está invitando a participar en un estudio clínico (un tipo de estudio de investigación). En los estudios clínicos sólo se incluye a personas que elijan participar. Es importante que antes de estar de acuerdo en participar en el estudio, lea y entienda por completo la siguiente explicación sobre los procedimientos del protocolo.

En este documento informativo se describe el propósito, beneficios, riesgos, incomodidades y precauciones del estudio. También se describen los procedimientos alternativos que se encuentran actualmente disponibles y se explica sobre el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. Es importante entender que no se pueden garantizar o asegurar los resultados del tratamiento. También queda entendido que el rehusarse a participar en el estudio no influirá en su tratamiento médico posterior. Puede ser necesario utilizar términos técnicos para la preparación de éste documento informativo. Favor de pedir a su médico o a algún miembro del equipo del estudio que le explique las palabras, procedimientos o información que usted no entienda.

Gracias por leer éste documento.

¿Cuál es el tratamiento que se está probando y como se demostrara su eficacia?

La metformina es una pastilla que se toma por la boca y que se utiliza para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Este medicamento se encarga de que la glucosa tenga una mejor utilización en el músculo y en la grasa, además de que favorece su almacenaje en el hígado, esto hace que el organismo libere una menor cantidad de insulina.

Se ha demostrado que la insulina y otras sustancias similares a ella estimulan el crecimiento de las células lo que favorece el crecimiento del tumor.

El tratamiento de su enfermedad durara en promedio 24 semanas, al termino del mismo, usted será sometida a cirugía, en ese momento, se hará el análisis del tumor y se evaluara la

respuesta a la quimioterapia. Sin embargo, será necesario realizar dos biopsias más de su tumor durante el transcurso de su tratamiento; la primera de ellas se realizará a la semana 2 de haberlo iniciado y la segunda será a la semana 12.

El objetivo de realizar biopsias seriadas es el de analizar la expresión de los genes que están involucrados con la resistencia del tumor al tratamiento. Un gen, es la sustancia que le dice al cuerpo cómo producir una proteína específica. Hay aproximadamente 30.000 genes en cada célula del cuerpo humano y la combinación de todos los genes constituye el material hereditario para el cuerpo humano y sus funciones. Esta producción de proteínas está directamente relacionada con la respuesta o bien con la resistencia que tiene el tumor a la quimioterapia. Consideramos que la adición de metformina a la quimioterapia mejorara la expresión de genes que faciliten la respuesta.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El propósito de este estudio es determinar la eficacia, es decir comprobar que el tumor reduce de tamaño y que al momento de la cirugía el patólogo no encuentre células del tumor, así como la seguridad (efectos secundarios) de la metformina junto con la quimioterapia que usted va a recibir. Para que podamos evaluar la eficacia, es necesario utilizar un placebo, ésta es una tableta idéntica a la metformina, solo que no contiene el medicamento.

Tanto usted como el investigador desconocerán el tipo de medicamento que estará tomando, una persona ajena al estudio determinará al azar la pastilla que usted recibirá.

¿Por qué me eligieron para participar?

Su médico le ha informado que el cáncer que se le diagnosticó a usted es apropiado para tratarlo con quimioterapia y metformina.

En este estudio, se invitará a 60 pacientes para que participen en la investigación clínica (30 pacientes serán asignadas al grupo de metformina y 30 pacientes serán asignadas al grupo placebo). Existen ciertos criterios que los pacientes deberán satisfacer para ser elegibles a participar en este estudio, lo cual requerirá la realización de algunas pruebas de sangre. Su médico hablará con usted sobre esto.

¿Tengo que participar?

Su participación en este estudio es voluntaria (depende de usted si desea o no participar). Si usted está interesado en formar parte del estudio, recibirá una copia de ésta información y necesitará firmar una forma de consentimiento. Usted puede rehusarse a participar o puede decidir retirarse una vez que el estudio haya iniciado sin la obligación de explicar razones. Esto no afectará su actual o su futuro cuidado médico. También su médico, o las autoridades reguladoras pueden finalizar su participación en cualquier momento (por ejemplo, si existe una preocupación sobre la seguridad del medicamento). Si decide terminar su participación en este estudio antes que finalice el periodo de tratamiento, es importante que le avise a su médico y le permita revisarlo/la para asegurarse de que usted se encuentra bien.

¿Qué me pasará si no participo?

Éste estudio se realizará de acuerdo con las regulaciones éticas nacionales e internacionales y los lineamientos en cuanto al procedimiento adecuado para probar nuevos medicamentos (Declaración de Helsinki y la Conferencia Internacional de Armonización de guías para la buena práctica clínica). El plan del estudio se presentó a los Comités de Ética correspondientes para su evaluación.

Después de que usted haya firmado la forma de consentimiento, su participación en el estudio iniciará con una consulta de primera vez para determinar si usted está en una condición adecuada para administrarle el medicamento. Se documentará su historial médico y condición actual (estado funcional, presión sanguínea, ritmo del pulso, temperatura). Por lo tanto, se le someterá a un examen físico. Se le tomará una muestra de sangre para las pruebas de laboratorio.

Si después de la fase de primera vez usted aún califica para formar parte del estudio, se iniciará el ***tratamiento***.

Usted se debe mantener en contacto con su médico e informarle sobre cualquier posible medicamento que usted recibirá y acerca de cualquier problema de salud que pueda surgir, sin considerar si parece estar o no relacionado con su participación en el estudio. Si su condición cambia, se le podría pedir que vaya a visitar a su médico para las citas no programadas.

¿Qué es lo que debo hacer?

Todos los cambios en el estado de su salud a lo largo del estudio deben reportarse a su médico o a algún miembro del personal del hospital, sin considerar si usted piensa o no que estos cambios

están relacionados con el tratamiento. Durante todo el estudio, usted será vigilado en cuando a la aparición de nuevos síntomas, nuevas enfermedades, otros medicamentos y respecto al cumplimiento con su programa de citas.

Si usted decide continuar su participación en el estudio, por favor informe a su médico. Usted tiene todo el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento y no tiene que dar ninguna razón para poder hacerlo.

¿Cuánto tiempo estaré en el estudio?

La duración de su participación en el estudio será de 24 semanas, que es el tiempo que usted recibirá la quimioterapia que ha sido indicada. Su participación en el estudio también se suspenderá en caso de que su médico decida retirarlo del estudio por razones médicas o si usted mismo decide retirarse.

Su médico podría decidir sobre la suspensión del tratamiento que usted recibe en este estudio en el caso de que usted llegue a presentar efectos secundarios que atenten contra su bienestar o debido a que su condición esté empeorando.

Usted puede dejar de participar en cualquier momento. Sin embargo si decide dejar de participar en el estudio, le aconsejamos que hable primero con su médico.

¿Cuáles son las alternativas para la diagnosis o el tratamiento?

Si usted decide no participar en el estudio, recibirá el esquema de quimioterapia antes señalado, pues actualmente se considera el tratamiento estándar para pacientes que tienen cáncer de mama.

¿Cuáles son los efectos secundarios del tratamiento que reciba cuando forme parte del estudio?

Todos los medicamentos pueden provocar efectos indeseables, los que están relacionados con el uso de metformina pueden ser: diarrea, indigestión, gases, náusea, malestar abdominal y dolor de cabeza. De manera más rara puede presentarse acidosis láctica. Todas estas molestias usualmente son leves y mejoran con medicamentos que indicará su médico.

¿Cuáles son las posibles desventajas y los riesgos que se corren al participar?

Es necesario que usted deje de tomar cualquier otro medicamento mientras que esté en nuestro estudio. Es muy importante que le informe a su médico sobre cualquier otro medicamento (incluida medicina alternativa) que usted esté tomando durante su tratamiento. Ya que se pueden presentar interacciones farmacológicas que aumenten los efectos indeseables

¿Cuáles son los posibles beneficios que obtendré al participar?

El tratamiento con metformina puede retardar el crecimiento o reducir el tamaño del tumor. Sin embargo, no hay garantía de que esto vaya a suceder. Es posible que su participación en este estudio no vaya a ser beneficiosa para usted. Si los resultados de este tratamiento son favorables y futuros estudios conducen a la aprobación de la formulación de este medicamento en investigación, otros pacientes podrían disfrutar de beneficios potenciales. Estos beneficios podrían incluir: la reducción o la desaparición del tumor, una extensión del tiempo de vida y una mejoría en la calidad de vida.

¿Qué pasa si algo está saliendo mal?, ¿habrá indemnizaciones?

No habrá compensación económica por su participación en el estudio. La metformina o el placebo serán proporcionados para usted de manera gratuita

¿Mi participación en el estudio se mantendrá como confidencial?

En toda la documentación recabada durante el estudio, incluyendo el periodo de seguimiento, sólo se referirá a usted mediante sus iniciales y un número de identificación que le será asignado al inicio. Sin embargo, el Patrocinador o sus representantes, o alguna de las autoridades reguladoras correspondientes pueden observar sus registros médicos en el hospital. Todos los individuos que tendrán acceso a sus registros médicos son profesionales y están obligados a mantener la información en calidad confidencial.

¿Quién está organizando y proporcionando los recursos financieros para la investigación?

Ésta investigación no tiene patrocinio de ninguna empresa farmacéutica o casa comercial. El investigador no recibirá ninguna remuneración por la inclusión de pacientes.

¿Quién ha revisado el estudio?

El Comité de Ética ha revisado el estudio.

Para obtener mayor información

Favor de contactar a la Dra. Myrna Gloria Candelaria Hernández al teléfono 56280400 ext 181 si antes o durante su participación en este estudio usted:

- Tiene alguna pregunta respecto al estudio
- Necesita tratamiento médico de emergencia
- Experimenta algún efecto secundario o un daño relacionado con la investigación

Puede contactar a la Dra. Claudia Arce Salinas al teléfono 56280400 ext 294

Al acceder en ser un participante en este estudio, usted está de acuerdo en seguir las instrucciones de su médico y llamarlo de inmediato si usted experimenta algún efecto secundario o si llega a sentirse mal.

No firme esta forma a menos de que usted haya tenido la oportunidad de hacer todas sus preguntas y esté satisfecho con todas las respuestas que haya recibido. Si usted está de acuerdo en participar, se le entregará una copia de éste documento informativo y una forma de consentimiento ya firmada para que usted la conserve.

Muchas gracias por tomarse el tiempo de leer ésta información.

Nombre y apellidos del médico

Nombre y dos apellidos del paciente

Firma del médico

Firma del Paciente

Fecha

Fecha

Nombre y dos apellidos TESTIGO 1

Nombre y dos apellidos TESTIGO 2

Firma testigo 1

Firma testigo 2

Anexo 2. Carta de consentimiento para biopsias

ESTUDIO CLINICO, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO, PROSPECTIVO PARA EVALUAR LA EFICACIA DE METFORMINA COMBINADA CON QUIMIOTERAPIA VS PLACEBO COMBINADO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

Carta de consentimiento informado para la extracción de muestras de tejido

Extracción de muestras de tejidos requerida

A los investigadores que realizan el presente estudio les interesa efectuar otras investigaciones en relación a las muestras de tejido que se hayan extraído de su cáncer con el fin de encontrar marcadores específicos (proteínas y genes) que puedan contribuir a predecir que pacientes tienen mayores probabilidades de éxito cuando se administra quimioterapia sola y cuando se agrega la metformina a la quimioterapia.

Dicha extracción de muestras de tejido obtenidas de su cáncer de mama que se le han realizado al diagnóstico, durante el tratamiento y al momento de la cirugía constituyen una parte esencial del presente estudio.

Considerando que ha prestado su consentimiento para participar en este estudio y que ha firmado el formulario principal de consentimiento, concluimos que ha estado de acuerdo en que se extraigan muestras de su tejido para los fines del presente estudio.

Sus derechos como participante

Su participación en el segmento del estudio correspondiente a la extracción de muestras de tejido es de carácter voluntario, usted podrá optar por participar o no participar en este estudio. Así mismo podrá solicitar que no se utilicen las muestras de tejido que le hubieran extraído. el decidir no participar en este apartado del estudio o la decisión de retirar el consentimiento prestado para su participación en el mismo con posterioridad no le traerá consecuencias como la imposición de sanción alguna o la pérdida de los beneficios que tuviera derecho a percibir. Deberá informar a su médico que ha decidido no continuar con su participación y que ya no desea que sus muestras de tejido sean utilizadas en la presente investigación.

Toda la información proporcionada en el formulario de consentimiento del estudio principal vinculado con el principio de confidencialidad, costos y sus derechos como participante son también aplicables al formulario de consentimiento para la extracción de muestras de tejidos.

La identificación que figurará en las muestras de tejido almacenadas en el banco comprenderá el número de identificación de patología, número de identificación de la paciente que participa en el estudio, iniciales y el código del banco de tejidos.

A quien contactar en caso de presentar problemas o querer formular preguntas

Si desea formular alguna pregunta acerca de su participación en este estudio o si sufre una lesión relacionada con la investigación podrá platicar con el médico del estudio la Dra. Claudia Arce Salinas al teléfono 56280400 ext 294

Si desea recibir asesoramiento en relación a sus derechos como paciente o acerca de los asuntos éticos relacionados con éste estudio, podrá platicar con alguien que no está involucrado en el estudio en lo absoluto: Dra. Myrna G. Candelaria Hernández al teléfono 56280400 ext 338

Presto mi consentimiento para que se extraigan, almacenen y utilicen las muestras de tejido extraídas de mi tumor a los fines de investigación que se describen en el presente consentimiento.

Nombre y apellidos del médico

Nombre y dos apellidos del paciente

Firma del médico

Firma del Paciente

Fecha

Fecha

Nombre y dos apellidos TESTIGO 1

Nombre y dos apellidos TESTIGO 2

Firma testigo 1

Firma testigo 2

Fecha

Fecha