Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Lunes, 26 Diciembre 2022 15:31
Escrito por: Sofia
Visitas: 5323

Metformin Decreases Serum Thyroglobulin Concentration in Nonmedullary Thyroid Carcinoma

La metformina reduce la concentración sérica de tiroglobulina en pacientes con cáncer de tiroides no medular

Caetano C et al, Journal of the Endocrine Society, 2022, 6, 1–6

Disculpe su navegador web no soporta audios.
Descargar ¿Puede la metformina optimizar el control bioquímico de pacientes con cáncer de tiroides persistente o recurrente?

Puntos de interés:

Hace varios años ha quedado demostrado el rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes tipo 2. En la actualidad, se plantea su utilidad en el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides. Este estudio analiza la efectividad de este fármaco en el control bioquímico de pacientes con cáncer tiroideo persistente o recurrente.

Resumen:

Contexto: El tratamiento convencional del cáncer de tiroides no medular (CTNM) incluye la resección quirúrgica, la supresión de TSH y el tratamiento con radioyodo. Algunos pacientes desarrollan enfermedad metastásica persistente o recurrente, y requieren tratamientos alternativos costosos como radioterapia externa o inhibidores multikinasa que ocasionan efectos adversos significativos. Estudios recientes *in vitro*, estudios *in vivo* con animales y estudios de asociación en humanos sugieren que la metformina, una medicación barata con pocos efectos adversos, podría ayudar a prevenir o tratar el CTNM. No hay ensayos de intervención que analicen este efecto de la metformina en humanos.

Objetivo: Estos autores plantean que la administración de metformina desciende los niveles séricos de tiroglobulina (Tg), considerada un marcador sustituto de la carga tumoral en CTNM.

Métodos: Estudio retrospectivo que incluyo 10 pacientes con CTNM

Phoca PDF

persistente/recurrente que habían agotado las terapias convencionales incluyendo tiroidectomía total y radioyodo. 5 tenían enfermedad detectable por tomografía. Todos tenían evidencia bioquímica de enfermedad con niveles de Tg > 2.0 ng/mL con anticuerpos anti Tg (aTg) negativos. 5 decidieron recibir tratamiento con metformina a dosis entre 500 y 2000 mg/día por 2 a 5 meses. Los otros 5 sirvieron como controles no tratados. La significancia estadística fue determinada por el test Mann-Whitney.

Resultados: La Tg disminuyó en los 5 pacientes que recibieron metformina (descenso promedio=21,7 ±8,4%) y aumentó en los 5 controles (incremento promedio=16,6 ±12,1%) (p <0,01). La TSH no se modificó significativamente en ningún grupo.

Conclusiones: La metformina genera un descenso de Tg independiente de TSH en pacientes con CTNM persistente/recurrente. Se requieren estudios más extensos para determinar si la metformina enlentece la progresión del CTNM.

Comentario:

La incidencia del cáncer de tiroides se ha incrementado significativamente en los últimos años, siendo más del 90% CTNM. La mayoría de estos pacientes son exitosamente tratados con cirugía, supresión de TSH y, en algunos casos, radioyodo. Sin embargo, el 7-25% desarrollan enfermedad persistente/recurrente con mayor riesgo de progresión y muerte. Tratamientos alternativos en estos casos, como el uso de radioterapia o inhibidores multikinasa, son costosos y presentan efectos adversos clínicamente significativos. Una opción que beneficiaría a estos pacientes sería el uso de fármacos con un mejor perfil de seguridad. La metformina ha demostrado beneficios en neoplasias de células epiteliales. Esta biguanida es poco costosa y presenta efectos adversos mínimos y reversibles y está aprobada por la FDA como tratamiento de primera línea en diabetes tipo 2. Estudios retrospectivos de asociación en humanos han demostrado que los diabéticos tratados con metformina tenían mayores tasas de remisión del CTNM comparados con diabéticos que no la recibían. **La metformina tiene propiedades anti tumorales ya que estudios *in vitro* e *in vivo* en animales demostraron que inhibe el crecimiento no sólo del cáncer tiroideo sino de otras neoplasias como melanoma, colon y mama**. Estos autores plantean que el efecto beneficioso de la metformina podría observarse en pacientes con CTNM a través del descenso de la concentración sérica de Tg, que es un marcador circulante de la carga tumoral en esta enfermedad. En este estudio de intervención se testea la hipótesis que la metformina reduce los niveles de Tg en pacientes con CTNM persistente/recurrente.

Phoca PDF

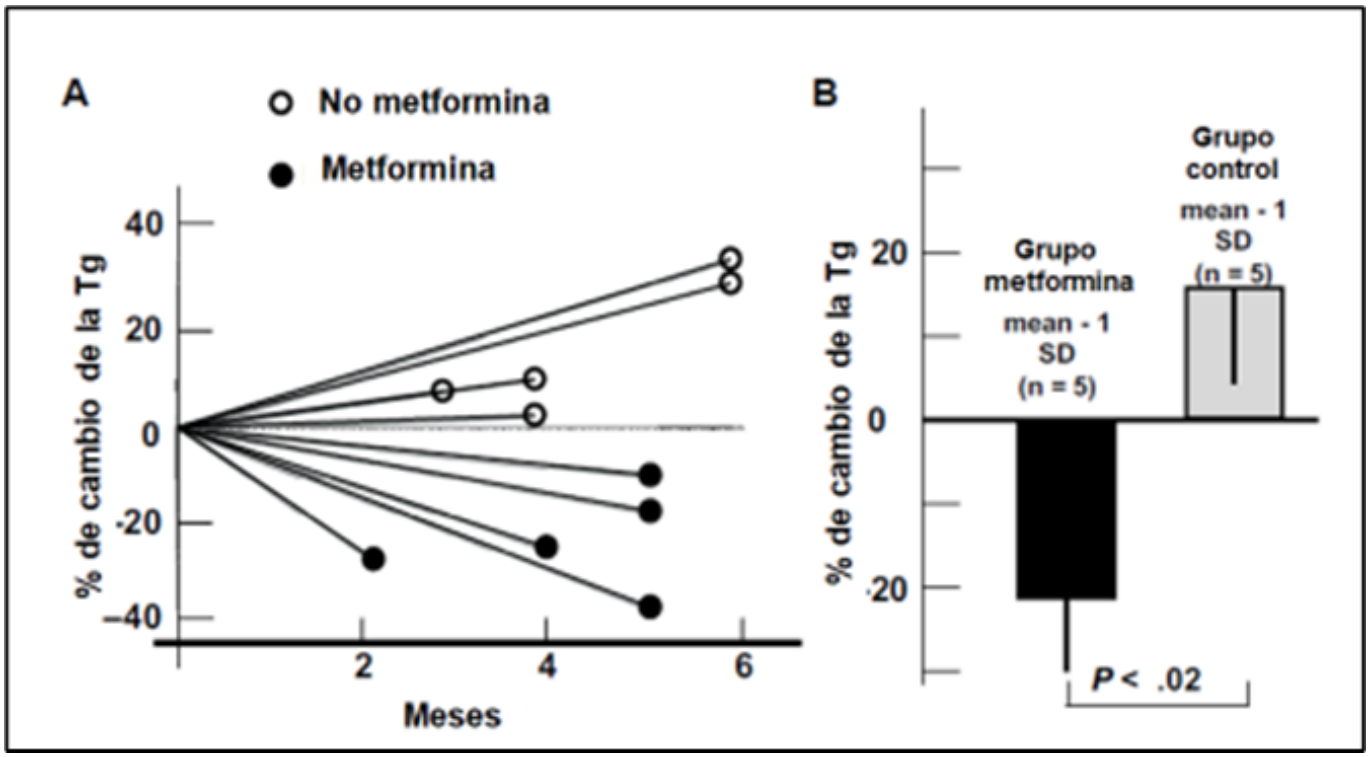
Este fue un estudio retrospectivo cuyo objetivo primario fue determinar si había reducción en los niveles de Tg. El segundo objetivo fue determinar el tiempo a la progresión a través de las imágenes tomográficas. Se determinaron los valores de TSH para chequear que las modificaciones en los valores de Tg no estuvieran influenciados por las variaciones de la primera. Se realizaron determinaciones de TSH, Tg, control del peso corporal y tomografía al inicio del tratamiento y entre los 2 y 6 meses de iniciado el mismo. La dosis de metformina era determinada por cada profesional. Se incluyeron pacientes > 18 años de edad, con tumores foliculares o papilares persistentes o recurrentes. Todos tenían niveles de Tg >2 ng/ml y aTg negativos. Los tumores no eran pasibles de nuevos tratamientos con radioyodo o porque ya no lo captaban o porque habían alcanzado la dosis máxima acumulada o por rechazo. Doce meses antes del ingreso al estudio ningún paciente había recibido radioterapia externa o tratamiento con radioyodo. Estos pacientes tampoco recibían inhibidores multikinasa por progresión lenta de su enfermedad o porque la misma no afectaba ninguna estructura vital o porque no deseaban los efectos adversos de estos fármacos. Los pacientes debían tener niveles de creatinina < 1,4 mg/dL en hombres y < 1,3 mg/dL en mujeres para recibir metformina. Los pacientes del grupo tratado con esta biguanida la recibieron a dosis entre 500 y 2000 mg/día y la mantuvieron por 2 meses. Sólo un paciente tenía antecedente de diabetes y ya estaba en tratamiento con metformina al momento de ingresar al estudio. De los 5 pacientes controles 3 rechazaron el uso de metformina por temor a sus efectos adversos y 2 por edad > 80 años. En un paciente se lograron medir los niveles de TSH y Tg por un periodo de 35 meses en el cual hubo suspensiones y reinicios de metformina para llevar a cabo estudios contrastados de tomografía. En 3 de 5 pacientes medicados con metformina se analizó la sobrevida libre de progresión por criterios RECIST 1.1 a través de tomografías

Se incluyeron 10 pacientes. 5 tenían cáncer papilar, 1 cáncer papilar variante *tall cell*, 3 cáncer folicular y 1 cáncer de células de HÃ¼rthle. 5 de ellos tenían enfermedad detectable por tomografía. Todos fueron tratados con tiroidectomía total y, al menos, una dosis de yodo de 150 mCi. Todos tenían evidencia bioquímica de enfermedad persistente/recurrente con un nivel de Tg >2 ng/mL. El efecto de la metformina sobre los niveles de Tg y los niveles de la misma en controles se puede ver en las figuras 1 A y B.

Luego del inicio de la metformina los niveles de Tg cayeron un 21,7 ±8,4% en un periodo de 2 a 5 meses. En cambio, la Tg aumentó un 17,4 ± 14,9% en los 5 pacientes controles. El cambio en la Tg en los tratados con metformina fue significativamente distinto respecto a los controles (p <0,01).

Phoca PDF

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Lunes, 26 Diciembre 2022 15:31
Escrito por: Sofia
Visitas: 5323



Figuras 1*. Cambios en la concentración de los niveles de Tg. A: Porcentaje de cambio de los niveles de Tg luego de iniciada la metformina en cada paciente. B: Porcentaje promedio de cambio –1 DS en la Tg en el grupo tratado con metformina (barra negra) y el control (barra gris).*

La TSH, que es un factor conocido de crecimiento en el CTNM, no se modificó significativamente con el tratamiento con metformina. Sus concentraciones en este grupo fueron de 0,030 ± 0,012 mIU/L antes del tratamiento y de 0,027 ±0,015 mIU/L durante el mismo (p= no significativa). Algo similar ocurrió con el grupo control (0,048 ±0,047 mIU/L vs 0,064 ±0,093 mIU/L; p= no significativa**). El descenso de peso promedio en el grupo tratado con metformina fue de 2,5 ±1,7 kg (p = 0,01).** En un paciente al que se le realizaron múltiples determinaciones de Tg a los largo de 35 meses se vio como, al suspender la metformina para realizar estudios de tomografía con contraste la Tg se elevaba, mientras que al reanudarla los valores de Tg descendían. Este cambio en el valor de Tg ocurría en 6 días y no se acompañó de una modificación en el nivel de TSH. En dos pacientes tratados con metformina con enfermedad estructural a los que se realizó tomografía no se evidenció regresión tumoral. En un tercer paciente tratado con metformina con lesiones pulmonares no evaluables

Phoca PDF

por criterios RECIST por su pequeño tamaño, las mismas se mantuvieron estables. Ningún paciente del grupo control pudo ser evaluado por estos criterios dado que no tenían realizados estudios de imágenes frecuentes.

En pacientes con CNMT persistente o recurrente y que no están realizando ningún tratamiento es esperable que los valores de Tg se incrementen gradualmente con el tiempo, como se ha visto en pacientes controles. Por el contrario, en los 5 pacientes tratados con metformina estos valores disminuyeron. A su vez, la TSH no disminuyó luego de la administración de metformina. **Por tanto, en este caso el descenso en los valores de Tg no se debe a una disminución de la TSH lo que permite afirmar que la metformina ocasiona un descenso de Tg independiente de TSH.** La sobrevida libre de progresión de los 2 pacientes evaluados por criterios RECIST tratados con metformina fue de 6 y 10 meses, mayor a la reportada en cohortes de controles históricas. Sin embargo, esto puede estar infraestimado dado que las tomografías se realizaron cada 6 meses y no cada 2 meses como en las cohortes control. **El tiempo de duplicación de Tg (como marcador sustituto de progresión tumoral) en el paciente con múltiples determinaciones fue dos veces más prolongado bajo metformina en relación al periodo antes de iniciarla.** Estos datos de sobrevida libre de progresión y tiempo de duplicación de Tg deberían validarse en una cohorte más grande. Algunas de las debilidades de este estudio radican en el uso de dosis variables de metformina, el tiempo variable de medición de los objetivos del estudio tanto pre como durante el uso de esta biguanida y el bajo n de pacientes incluidos. Esto dificultó el poder comparar el tiempo de duplicación de la Tg y la sobrevida libre de progresión entre el grupo tratado y el control. Otro punto en contra para el análisis fue la inclusión de 3 tipos de tumores tiroideos distintitos con diferente comportamiento. A pesar de todo esto, el objetivo primario de este estudio (el descenso de Tg), alcanzó significancia estadística. Dado el bajo número de pacientes analizados, tampoco se pudo estimar la frecuencia con la que pacientes similares podrían responder al uso de metformina, ni el porcentaje y el grado de respuesta en los mismos. El mecanismo por el cual la metformina reduce los niveles de Tg aún se desconoce. **Se plantea que la metformina podría disminuir la producción de Tg por un efecto tanto directo como indirecto. Este último efecto estaría mediado por un descenso en la producción de glucosa y subsecuentemente en la secreción de insulina. Como en otras neoplasias, la obesidad, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia colaboran con la patogénesis del CNMT. El efecto directo estaría vinculado a la inhibición de la glicerol 3 fosfato deshidrogenasa 2 que lleva el NADH a la mitocondria disminuyendo la relación NAD/NADH, lo que inhibe a su vez la diseminación metastásica de células tumorales en modelos de ratones con cáncer de tiroides y de mama. Además, la metformina**

Phoca PDF

incrementa la actividad de la AMP kinasa inhibiendo la vía de señalización PI3K/AKT que se sobre expresa en tumores tiroideos.

Podemos concluir que l**a metformina causa una reducción de los niveles de Tg independiente de TSH en pacientes con CNMT persistente o recurrente. Se requieren estudios más grandes y prospectivos para determinar su beneficio clínico en estos pacientes.**

Copyright 2022. Endoweb.net

Phoca PDF