



# Metformina adicionada a la quimioterapia contra la leucemia linfoblástica aguda

Christian Omar Ramos-Peñafield,<sup>a,b</sup> Carlos Martínez-Murillo,<sup>a</sup> Adrián Santoyo-Sánchez,<sup>c</sup> Fiacro Jiménez-Ponce,<sup>c</sup> Etta Rozen-Fuller,<sup>a</sup> Juan Collazo-Jaloma,<sup>a</sup> Irma Olarte-Carrillo,<sup>b</sup> Adolfo Martínez-Tovar<sup>b</sup>

## Effect of metformin addition to an acute lymphoblastic leukemia chemotherapy treatment

**Background:** Recently it has been reported a benefit effect with the use of metformin in patients with malignant disease. Our objective was to evaluate the effect of adding metformin to chemotherapy regimen over the percentage of early relapse in acute lymphoblastic leukemia.

**Methods:** A prospective, longitudinal and experimental study was performed in patients with de novo acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Hospital General de México. They were divided in two groups: first group received chemotherapy + metformin (850 mg three times a day); second group only received standard chemotherapy. The sample was randomized 3:1 in favor of the second group.

**Results:** 93 patients were included (73 treated with chemotherapy + metformin and 20 received standard chemotherapy), with 303 ± 53 days of follow-up. Complete remission was higher in the group without metformin (81.3 % [ $n = 61$ ] versus 70 % [ $n = 14$ ]), which also presented more patients with relapse (47.9 % versus 25 %). Overall survival at one year was of 68 % and free survival disease was 64 %, without significant differences between groups. Absence of metformin was the only variable of adverse prognostic considered significant ( $p = 0.55$ ). Cox regression showed that adding metformin reduced 56 % the risk of relapse.

**Conclusions:** The adding metformin to the treatment of leukemias showed that was useful in our research. However, randomized and double-blind studies must be designed in order to express final recommendations about its use.

### Keywords Palabras clave

Metformin	Metformina
Precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma	Leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras
Antineoplastic combined chemotherapy protocols	Protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica

La leucemia linfoblástica aguda es una de las principales causas de muerte relacionada con cáncer.<sup>1-3</sup> Su tratamiento es complejo y requiere un régimen secuencial de fármacos, anticuerpos monoclonales y, más recientemente, una gran variedad de blancos moleculares.<sup>4,5</sup> Sin embargo, a pesar de los avances en la medicina, el porcentaje de recaídas tempranas no ha disminuido, lo que limita el éxito del tratamiento.<sup>6,7</sup>

Estudios observacionales han coincidido en la eficacia del clorhidrato de metformina para reducir el riesgo de aparición de diversas neoplasias (principalmente de colon y páncreas) en población diabética.<sup>8-11</sup> Su adición a modelos *in vitro* de cáncer ha permitido establecer su eficacia antitumoral, principalmente mediada por el incremento de la proteína cinasa activada por AMP y el bloqueo de la vía de señalización mTOR/PI3K/AKT.<sup>12-16</sup> Otros factores relacionados con el efecto de la metformina es la inducción de la apoptosis y la disminución del efecto proliferativo de los factores de crecimiento semejantes a la insulina.<sup>17-20</sup> Combinada con la quimioterapia también ha mostrado resultados favorables.<sup>21,22</sup>

Desafortunadamente, es poca la experiencia que se tiene con el uso de la metformina en las neoplasias hematológicas. Leclerc *et al.*<sup>23</sup>—en un modelo de líneas celulares de leucemia linfoblástica: Jurkat (T-ALL), CCRF-CEM (T-ALL), REH (LLA-B) y NALM6 (Bp-ALL)—concluyeron que la metformina induce apoptosis mediante la disminución de la expresión de diversas proteínas, entre las cuales se encuentran la enzima dependiente de inositol, el factor de transcripción  $\beta$  y la cinasa del retículo endoplasmático semejante a la cinasa de proteína dependiente del ARN. Otro mecanismo es la promoción de estrés en el lumen del retículo endoplasmático, evidenciado por la activación del factor de transcripción  $\beta$ , IRE1 $\alpha$  y CHOP (proteínas de unión a los activadores CCAAT). Al inducir apoptosis y hacer sinergia con la quimioterapia, se convirtió en una opción en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.

Inicialmente se adicionó metformina al protocolo institucional HGMLAL07/09 del Hospital General de México para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto—instaurado desde 2007—, con la finalidad de establecer su efecto sobre el porcentaje

<sup>a</sup>Departamento de Hematología

<sup>b</sup>Departamento de Biología Molecular en Hematología

<sup>c</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal, México

<sup>a,b</sup>Hospital General de México, Secretaría de Salud, Distrito Federal, México

Comunicación con: Christian Omar Ramos-Peñafield  
Correo electrónico: leukemiachop@hotmail.com

## Resumen

**Introducción:** se ha informado efecto benéfico con metformina en pacientes con cáncer. El objetivo de esta investigación fue evaluar el efecto de adicionar metformina a la quimioterapia sobre las recaídas tempranas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

**Métodos:** estudio prospectivo, longitudinal y experimental de pacientes portadores de leucemia linfoblástica aguda *de novo*, realizado en el Hospital General de México. La muestra fue dividida en dos brazos de tratamiento: uno recibió metformina (850 mg cada ocho horas) + quimioterapia; otro recibió únicamente quimioterapia estándar. La distribución de los pacientes fue aleatoria, 3:1 a favor del segundo brazo.

**Resultados:** se incluyeron 93 pacientes (73 recibieron quimioterapia + metformina y 20, quimioterapia estándar);

el seguimiento fue de  $303 \pm 53$  días. La remisión completa fue mayor en el grupo sin metformina comparado con el que recibió quimioterapia + metformina (81.3 % [ $n = 61$ ] y 70 % [ $n = 14$ ], respectivamente), al igual que las recaídas (47.9 y 25 %, respectivamente). La supervivencia global a un año fue de 68 % y la supervivencia libre de la enfermedad fue de 64 %, sin diferencias entre los grupos. La única variable de pronóstico adverso con relevancia significativa fue la ausencia de metformina ( $p = 0.55$ ). La regresión de Cox demostró que adicionarla redujo 56 % el riesgo de recaída.

**Conclusiones:** la adición de metformina al tratamiento de la leucemia fue de utilidad en nuestra investigación, sin embargo, deberán diseñarse estudios aleatorizados y doble ciego para emitir recomendaciones definitivas.

de recaídas primarias. El objetivo primario de este estudio fue evaluar el efecto de esta modificación del esquema de quimioterapia en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda sobre el porcentaje de recaídas tempranas, entendidas como las sucedidas durante el primer año de tratamiento.

se adicionó metformina al régimen de quimioterapia y en el segundo se administró la quimioterapia estándar. La aleatorización de los pacientes se realizó 3:1 en favor del brazo sin metformina. La dosis inicial de metformina fue de 850 mg tres veces al día, que se modificó según la severidad de los eventos adversos.

## Métodos

Se analizaron los pacientes adultos portadores de leucemia linfoblástica aguda *de novo* atendidos en el Departamento de Hematología del Hospital General de México, entre junio de 2012 y septiembre de 2013.

El estudio fue prospectivo, longitudinal y experimental, con dos brazos de tratamiento: en el primero

## Tratamiento

El protocolo institucional HGMLAL07/09 se basa en tres etapas: inducción, consolidación y mantenimiento.

- **Inducción:** se divide en dos etapas, la primera de pretratamiento con esteroides y la segunda con  $60 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal (SC) de daunorrubi-

**Cuadro I** Principales características bioquímicas y hemáticas al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en dos grupos de pacientes que recibieron quimioterapia con y sin metformina

Variable	Global	Con metformina	Sin metformina	$p = 0.000$
	Media	Media	Media	IC 95 %
Leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	53.7 (0.36-690)	39 (0.8-169)	58.64 (0.36-690)	0.666
Hemoglobina (g/dL)	8.23 (3.6 -15)	10.1 (4.6-14.3)	7.59(3.6-15)	0.039
Plaquetas ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	49.72 (2-302)	83.4(7-302)	38.5(2-270)	0.517
Glucosa (mg/dL)	116 (63-278)	102.5(63-202)	121.5(68-278)	0.559
Creatinina (mg/dL)	0.86 (0.4-1.9)	0.85(0.5-1.8)	0.87(0.4-1.9)	0.271
Urea (mg/dL)	30.27 (10.7-126)	28.1(12.8-44.9)	30.9(10.7-126)	0.732
Ácido úrico (mg/dL)	6.3 (2 -25)	7.3(2.5-25)	6.8(2.2-17)	0.161
Fosfatasa alcalina (mg/dL)	148 (31-978)	111.7(48-405)	160.6(31-978)	0.066
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	501.8 (4.7-3515)	811(138-3515)	398(4.7-1245)	0.574
ALT (UI/L)	83.31 (11-1205)	50.3(15-199)	94.3(11-1205)	0.161
AST(UI/L)	89.66 (11-1053)	105.88 (11-1053)	41(11-156)	0.144
GGT (UI/L)	101.68 (12-527)	59(12-172)	115.86(14-527)	0.104
Bilirrubina total (mg/dL)	0.95(0.2-0.32)	0.67(0.3-1.1)	1.04(0.2-3.9)	0.293

ALT = alanino aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, GGT = gammaglutamil transpeptidasa

**Cuadro II** Diferencias en las variables de pronóstico con la administración de quimioterapia con y sin metformina

Variable	Con metformina		Sin metformina	
	n	%	n	%
Riesgo alto (% del grupo)	7	13.5	45	86.5
Edad > 35 años (% del grupo)	3	11.1	24	88.9
Leucocitos > 30 x 10 <sup>3</sup> /μL (% del grupo)	7	20.0	28	80.0
Inmunofenotipo T	2	75.0	6	25.0
BCR-ABL	0	0.0	4	100.0
Líquido cefalorraquídeo positivo	1	100.0	0	0.0
Remisión completa	14	70.0	61	81.3
Leucemia resistente	4	20.0	4	5.6
Muerte en remisión	2	10.0	7	9.7

cina endovenosa los días 1, 8, 15; 1.5 mg/m<sup>2</sup> SC de vincristina endovenosa los días 1, 8 y 15, máximo 2 mg/día; y 60 mg/m<sup>2</sup> SC de prednisona durante 28 días. Al obtener remisión se continúa con 350 mg/m<sup>2</sup> SC de ciclofosfamida endovenosa los días 1, 8 y 15 del segundo ciclo; 75 mg/m<sup>2</sup> SC de citarabina endovenosa los días 1 a 4 y 8 a 11; y 50 mg/m<sup>2</sup> SC de 6-mercaptopurina oral los días 1 a 15.

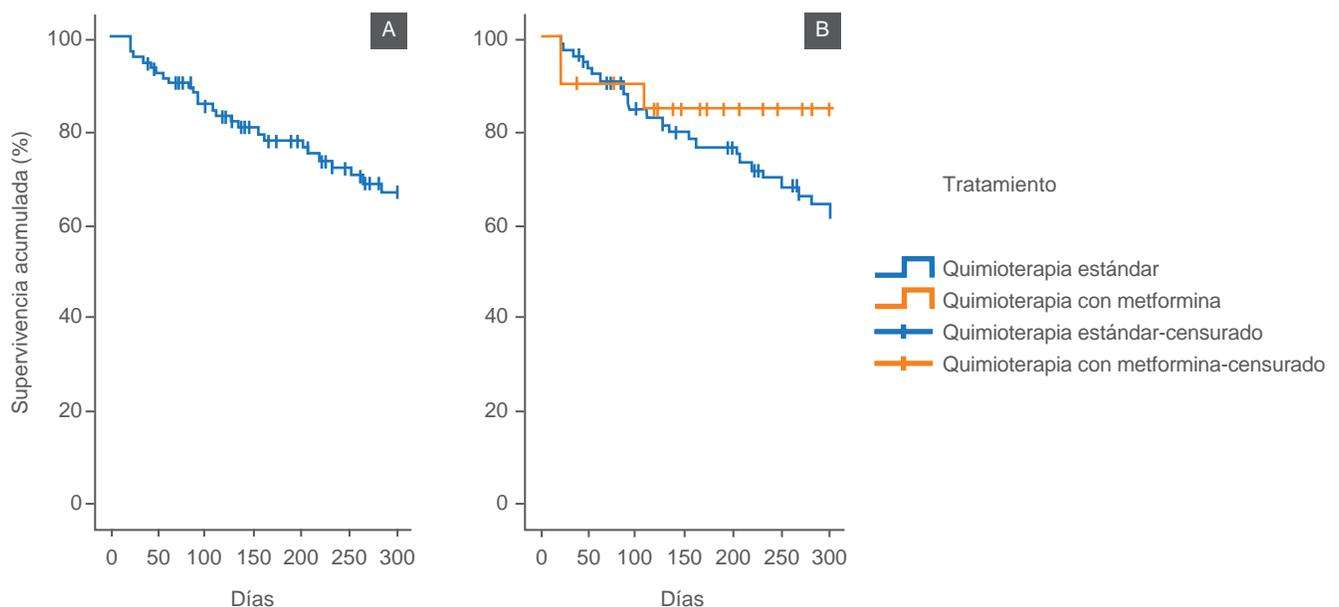
- **Consolidación:** se realizan bloques secuenciales de quimioterapia basados en tres dosis de 3.5 g de metotrexato endovenoso, en infusión continua de 24 horas con intervalos de 21 días cada una. Los bloques 2 y 3 se realizan con 35 mg/m<sup>2</sup> SC de doxorubicina los días 1, 8, 15; 1.5 mg/m<sup>2</sup> SC de vincristina los días 1, 8, 15; 60 mg/m<sup>2</sup> SC de prednisona los días 1 a 28; 75 mg/m<sup>2</sup> SC de citarabina

los días 1 a 5; y 100 mg/m<sup>2</sup> SC de etopósido los días 1 a 5. Este último se repite en dos ocasiones, con intervalos de 21 días cada uno.

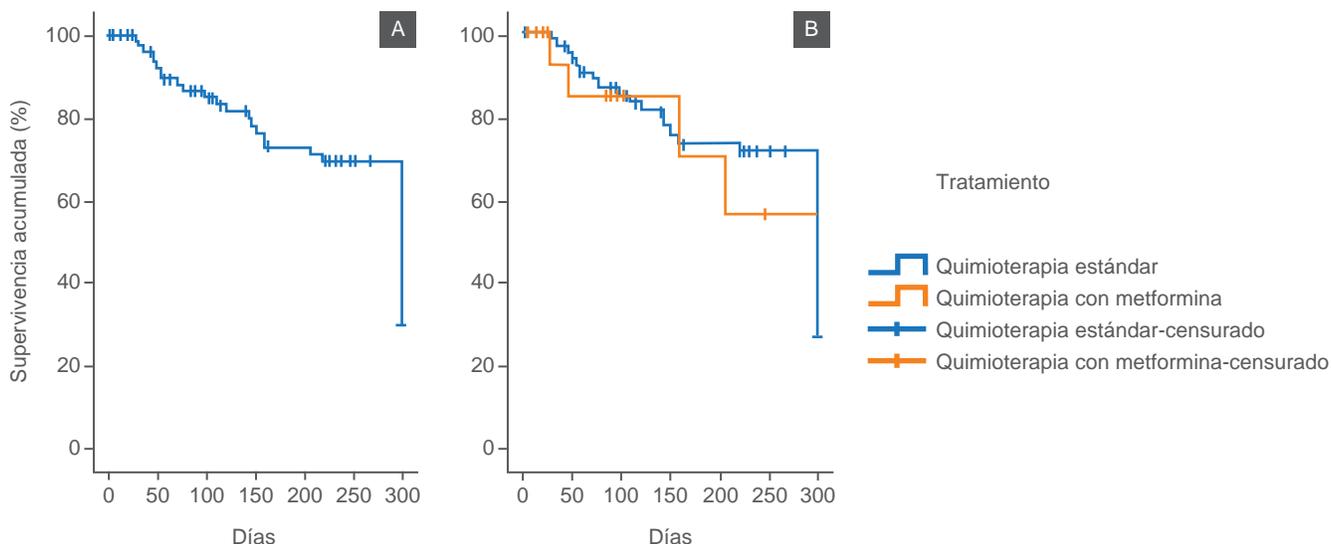
- **Mantenimiento:** se lleva a cabo con 50 mg/m<sup>2</sup> SC de 6-mercaptopurina y una dosis semanal intramuscular de metotrexato durante los siguientes dos años.

#### Análisis estadístico

Para la prueba de contraste de hipótesis se utilizó la  $\chi^2$  y se consideró significativa una  $p \leq 0.05$  (IC 95 %). El análisis de supervivencia se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier (*log-rank*). Para el modelo de supervivencia y el impacto de otras variables de pronóstico adverso se utilizó en análisis de regresión de Cox.



**Figura 1** Supervivencia global. A) Estimada mediante la curva de Kaplan-Meier. B) Acorde con el tipo de tratamiento



**Figura 2** Supervivencia libre de la enfermedad. A) Estimada mediante la curva de Kaplan-Meier. B) Acorde con el tipo de tratamiento

### Consideraciones éticas

Todos los pacientes otorgaron su consentimiento previa información y los procedimientos se realizaron apegados a la norma ética de la Declaración de Helsinki de 1975 y en acuerdo con las consideraciones emitidas por la Secretaría de Salud sobre la experimentación con humanos. Esta investigación fue autorizada por el comité de ética de la institución y es parte de los resultados del protocolo registrado con el número DI/13/103/03/03/013.

### Resultados

Se estudiaron 93 pacientes, 73 tratados con quimioterapia estándar y 20 con quimioterapia + metformina (relación 3:1). La mediana de seguimiento fue de 303 días (250 a 356 días). La mediana de la edad fue de 31 años (16 a 65 años). No existió diferencia en cuanto al sexo: 49.5 % ( $n = 46$ ) perteneció al femenino y 50.5 % ( $n = 47$ ), al masculino. Las principales características bioquímicas y hemáticas al diagnóstico se describen en el cuadro I. Al diagnóstico, 23.7 % de los casos presentó hepatomegalia ( $n = 22$ ), 18.3 % ( $n = 17$ ) esplenomegalia, 30 % ( $n = 30$ ) crecimiento ganglionar, 2.2 % ( $n = 2$ ) serositis y 8.6 % ( $n = 8$ ) presentó fiebre como síntoma inicial.

### Factores pronósticos y respuesta terapéutica inicial

Todos los casos se clasificaron según el tipo de riesgo: 55.9 % ( $n = 52$ ) tuvo riesgo alto y 44.1 % ( $n = 41$ ), riesgo habitual. En la mayoría se identificó leucemia tipo B (87.1 %); solo se registraron ocho casos de

leucemia de precursores T (8.6 %) y uno de infiltración al sistema nervioso central al diagnóstico inicial. Las diferencias de las variables se describen en el cuadro II.

Un 81.3 % ( $n = 61$ ) de los casos del grupo sin metformina presentó remisión completa en comparación con 70 % ( $n = 14$ ) del grupo con metformina. En ambos se registraron cuatro casos de leucemias resistente al tratamiento (5.6 y 20 %, respectivamente).

### Recaídas

En los dos grupos terapéuticos se registraron cuatro leucemias resistentes al tratamiento, las cuales se excluyeron del análisis de las recaídas. En el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia sin metformina se registró mayor porcentaje de recaídas en comparación con el grupo con metformina (47.9 y 25 %); en la mayoría fue afección a médula ósea.

### Supervivencia global y libre de enfermedad

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad se estimaron por medio del análisis de Kaplan-Meier. La supervivencia global general a un año fue de 68 % (figura 1). Con la prueba de log-rank no se encontró una diferencia significativa derivada del tipo de tratamiento ( $p = 0.123$ , IC 95 % = 293.73, 306.26) (figura 2).

La supervivencia libre de enfermedad general fue de 64 % a un año de seguimiento. En cuanto al tipo de tratamiento no se logró establecer diferencias significativas mediante la prueba de log-rank ( $p = 0.735$ , IC 95 % = 284.93, 315.06,) o la prueba de Wilcoxon ( $p = 0.928$ , IC 95 % = 284.93, 315.06).

**Cuadro III** Análisis de regresión de Cox de las diferentes variables de pronóstico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Variabes	Significación	Exp (B)
Tratamiento con metformina	0.275	0.446
Edad > 35 años	0.976	1.023
Leucocitos > 30 x 10 <sup>3</sup> /μL	0.833	1.159
Riesgo alto	0.417	0.503
Presencia de BCR-ABL	0.420	1.893

### Efecto de la metformina en las recaídas tempranas

Para la prueba de contraste de hipótesis se utilizó la  $\chi^2$ , con la que la ausencia de metformina fue estadísticamente significativa en la tasa de recaídas tempranas ( $p = 0.055$ , IC 95 %), a diferencia de otras variables consideradas de pronóstico adverso, las cuales no mostraron significación estadística sobre las recaídas.

Para el modelo de supervivencia del análisis de regresión de Cox se analizaron las diversas variables de pronóstico en conjunto con el tratamiento adicional con metformina. La significación del análisis se presenta en el cuadro III. Con base en esto, se determinó que la adición de metformina a la quimioterapia redujo 56 % el riesgo de recaída.

### Discusión

Durante los últimos años se han explorado los efectos antitumorales de la metformina, inicialmente mediante el análisis de diversos estudios epidemiológicos y posteriormente en modelos *in vitro*. En diversas líneas celulares, los efectos antitumorales de la metformina logran bloquear gran cantidad de vías metabólicas y de señalización, lo que deriva en apoptosis. Tal vez el principal efecto sea sobre la vía mTOR/AKT/PI3K, pero no hay que olvidar que también genera un incremento de la proteína cinasa activada por AMP y trastorna el metabolismo de la célula tumoral. Desafortunadamente, al igual que en el cáncer de próstata, aún no se han obtenido resultados en estudios aleatorizados de tal forma que se pueda formular una recomendación sólida para la incorporación de la metformina en los esquemas terapéuticos.<sup>24</sup>

En nuestro estudio exploramos el efecto de la metformina sobre el porcentaje de recaídas tempranas. Se realizó una aleatorización no pareada para asegurar que aun cuando la metformina se administrara a una muestra desfavorable, conservaría el suficiente poder del efecto para impactar sobre el porcentaje de recaídas. Semejante a otros regímenes de cáncer,

la adición de la metformina mostró un efecto protector sobre las recaídas, lo que sugiere que posee una actividad antitumoral directa sobre las células malignas linfoides y mejora el rendimiento de la quimioterapia. Al explorar otras variables de pronóstico adverso (cuenta de leucocitos, edad, leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia), no agregar metformina al régimen de tratamiento fue el factor que mostró un mayor impacto sobre las recaídas tempranas.

Al correlacionar nuestros resultados con los de otros ensayos clínicos, identificamos que en tumores uroteliales la falta de metformina impactó en la mortalidad, pero no en la recurrencia del padecimiento.<sup>25</sup>

Hasta no disponer de estudios aleatorizados cegados, los resultados continuarán siendo contradictorios.<sup>26,27</sup> Finalmente, al no lograr establecer una relación directa con otros ensayos clínicos, optamos por hacer la comparación con modelos de líneas celulares hematológicas en los que se ha establecido que la metformina induce el bloqueo de la expresión de c-MYC, IRS-2 e HIF- $\alpha$  mediante la desregulación de la proteína cinasa activada por AMP.<sup>28</sup>

Es posible que otro blanco de la metformina sea la expresión de BCR-ABL, presente en las leucemias linfoblásticas con cromosoma Filadelfia, la cual también puede estar mediada por la expresión de la proteína cinasa activada por AMP. Mediante el bloqueo de diversos inhibidores de la vía PI3K/AKT (LY294002) en líneas celulares BCR-ABL positivas se logra una sobreexpresión de p27 y disminución de factor de crecimiento endotelial vascular e HIF1- $\alpha$ , con lo que se bloquea la expresión de BCR-ABL.<sup>29</sup>

Recientemente, Rosilio *et al.*<sup>30</sup> informaron el efecto antitumoral de diversos activadores metabólicos como la metformina, la fenformina o el AICAR en líneas celulares de leucemia linfoblástica T, lo que sugiere que el bloqueo del metabolismo tumoral mediado por la desregulación de la proteína cinasa activada por AMP puede ser un adyuvante en el tratamiento de las leucemias y linfomas.

### Conclusiones

Si bien la metformina no es solución en contra del cáncer, su papel para contrarrestar el metabolismo de la célula tumoral brinda una nueva perspectiva de tratamiento.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

## Referencias

1. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia. Concepts and strategies. *Cancer*. 2010;116(5):1165-76.
2. Curado MP, Pontes T, Guerra-YI ME, Cancela MC. Leukemia mortality among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;29(2):96-102.
3. Tirado-Gómez L, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las neoplasias hemato-oncológicas. *Cancerología*. 2007;2:109-20.
4. Jeha S. New therapeutic strategies in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2009;46(1):76-88.
5. Rabin KR, Poplack DG. Management strategies in acute lymphoblastic leukemia. *Oncology*. 2011;25(4):328-35.
6. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943-35.
7. Harned TM, Gaynon P. Relapsed acute lymphoblastic leukemia: Current status and future opportunities. *Curr Oncol Res*. 2008;10(6):453-8.
8. Liao KF, Lai SW, Li CI. The impact of anti-diabetic drugs on colorectal cancer risk in a large cohort of women with diabetes. *Libyan J Med*. 2012;7:10.3402/ljm.v7i0.17532. Disponible en <http://www.libyanjournalofmedicine.net/index.php/ljm/article/view/17532>
9. 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(8):1631-7.
10. Soranna D, Scotti L, Zambon A, Bosetti C, Grassi G, Catapano A, et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes. A meta-analysis. *Oncologist*. 2012;17(6):813-22.
11. La Vecchia C, Bosetti C. Metformin: Are potential benefits on cancer risk extended to cancer survival. *Oncologist*. 2013;18(12):1245-7.
12. Xie Y, Wang YL, Yu L, Hu Q, Ji L, Zhang Y, 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(3-5):113-20.
13. Jalving M, Gietema JA, Lefrandt JD, de Jong S, Reyners AK, Gans RO, et al. Metformin: Taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2369-80.
14. Dowling RJ, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: Translational challenger. *J Mol Endocrinol*. 2012;48(3):R31-43.
15. Han D, Li SJ, Zhu YT, Liu L, Li MX. LKB1/AMPK/mTOR signaling pathway in non-small-cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(7):4033-9.
16. Saito T, Chiba T, Yuki K, Zen Y, Oshima M, Koide S, et al. Metformin, a diabetes drug, eliminates tumor-initiating hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One*. 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0070010
17. Sen S, Kundu BK, Wu HC, Hashmi SS, Guthrie P, Locke LW. Glucose regulation of load-induced mTOR signaling and ER stress in mammalian heart. *J Am Heart Assoc*. 2013;17;2(3):e004796.
18. Jeon SM, Chandel NS, Hay N. AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress. *Nature*. 2012;485(7400):661-5.
19. Russo GL, Russo M, Ungaro P. AMP-activated protein kinase: A target for old drugs against diabetes and cancer. *Biochem Pharmacol*. 2013;86(3):339-50.
20. Petrushev B, Tomuleasa C, Soritau O, Aldea M, Pop T, Susman S, et al. Metformin plus piaz combination chemotherapy for hepatocellular carcinoma. *Exp Oncol*. 2012;34(1):17-24.
21. Soritau O, Tomuleasa C, Aldea M, Petrushev B, Susman S, Gheban D, et al. Metformin plus temozolomide-based chemotherapy as adjuvant treatment for WHO grade III and IV malignant gliomas. *J BUON*. 2011;16(2):282-9.
22. Haijar J, Habra MA, Naing A. Metformin: An old drug with new potential. *Expert Opin Invest Drugs*. 2013;22(12):1511-7.
23. Leclerc GM, Leclerc GJ, Kuznetsov JN, De Salvo J, Barredo JC. Metformin induces apoptosis through AMPK-dependent inhibition of UPR signaling in ALL lymphoblast. *PLoS One*. 2013;8(8):e74420.
24. Penney KL, Stampfer MJ. The time is ripe for a randomized trial of metformin in clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3054-5.
25. Rieken M, Xylinas E, Kluth L, Crivelli JJ, Chrystal J, Faison T, et al. Effect of diabetes mellitus and metformin use on oncologic outcomes of patients treated with radical cystectomy for urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2014;32(1):49.e7-14.
26. Hwang AL, Haynes K, Hwang WT, Yang YX. Metformin and survival in pancreatic cancer: A retrospective cohort study. *Pancreas*. 2013;42(7):1054-9.
27. Lega IC, Austin PC, Gruneir A, Goodwin PJ, Rochon PA, Lipscombe LL. Association between metformin therapy and mortality after breast cancer: A population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3018-26.
28. Wang SS, Hsiao R, Limpar MM, Lomahan S, Tran TA, Maloney NJ, et al. Destabilization of MYC/MYCN by the mitochondrial inhibitors, metaiodobenzylguanidine, metformin and phenformin. *Int J Mol Med*. 2014;33(1):35-42.
29. Vakana E, Plataniias LC. AMPK in BCR-ABL expressing leukemias. Regulatory effects and therapeutic implications. *Oncotarget*. 2011;2(12):1322-8.
30. Rosilio C, Lounnas N, Nebout M, Imbert V, Hagenbeek T, Spits H, et al. The metabolic perturbators metformin, phenformin and AICAR interfere with the growth and survival of murine PTEN-deficient T cell lymphomas and human T-ALL/T-LL cancer cells. *Cancer Lett*. 2013;336(1):114-6.