



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ONCOLOGIA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA ONCOLÓGICA

TÍTULO

**“USO CONCOMITANTE DE METFORMINA CON QUIMIOTERAPIA-
RADIOTERAPIA Y SU EFECTO SOBRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILOS
LINFOCITOS COMO FACTOR DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN
CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO”**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA

MCP JONATHAN OMAR RODRÍGUEZ COLIMA

Médico Residente de tercer año de la Especialidad en Cirugía Oncológica Adultos

ASESOR RESPONSABLE

Mtra. María de Lourdes Ramírez Ramírez MAT 11189436 CP 1829955 CE 22798

*MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE COLON Y RECTO DEPTO. DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA
DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI, AVENIDA CUAUHTÉMOC 330 COLONIA
DOCTORES, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC MÉXICO D.F., C.P. 06720. TEL: 5627 6900 EXT
26624 CORREO ELECTRÓNICO: malulys@hotmail.com*

Tel: 3312886529

Correo electrónico: omarjrcolima@hotmail.com

MÉXICO, CD.MX., 2021





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.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Investigador principal:

Mtra. María de Lourdes Ramírez Ramírez MAT 11189436 CP 1829955 CE 22798

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE COLON Y RECTO DEPTO. DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI, AVENIDA CUAUHTÉMOC 330 COLONIA DOCTORES, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC MÉXICO D.F., C.P. 06720. TEL: 5627 6900 EXT 26624 CORREO ELECTRÓNICO: malulys@hotmail.com

Investigadores asociados:

Dr Jonathan Omar Rodríguez Colima

MÉDICO RESIDENTE DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI, AVENIDA CUAUHTÉMOC 330 COLONIA DOCTORES, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC MÉXICO D.F., C.P. 06720. TEL: 65819549 CORREO ELECTRÓNICO: omarjrcolima@hotmail.com

Dra. Mantilla Morales Alejandra

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO PATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI, AVENIDA CUAUHTÉMOC 330 COLONIA DOCTORES, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC MÉXICO D.F., C.P. 06720. TEL: 56276900. Ext 22073ext.22733 CORREO ELECTRÓNICO: alemantimora@yahoo.com.mx

Dr Alberto Pimentel Renteria

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI, AVENIDA CUAUHTÉMOC 330 COLONIA DOCTORES, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC MÉXICO D.F., C.P. 06720. TEL: 65819549 CORREO ELECTRÓNICO: pimentelonco@gmail.com

Dr Mario Alberto Ponce Viveros

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO RADIOTERAPIA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SXXI, AV CUAUHTÉMOC 330 COLONIA DOCTORES, DELEGACIÓN CUAUHTÉMOC MÉXICO D.F., C.P. 06720. TEL: 65819549 CORREO ELECTRÓNICO: drmponce.82@gmail.com

AGRADECIMIENTOS

A mi tutora la Dra María de Lourdes Ramírez Ramírez; gracias por su paciencia, dedicación, y motivación. Ha sido un privilegio contar con su apoyo en este trabajo.

A mi familia por su tiempo y sostén incondicional. Gracias a mi madre Alicia Colima; pilar fundamental en mi carrera profesional, me ha enseñado lo que es el esfuerzo, la dedicación, la responsabilidad y sobre todo la sencillez.

A mi esposa Andrea, mi compañera de vida y de trabajo, el mejor equipo que pude encontrar.

A todos mis profesores por sus enseñanzas, consejos y dedicación a su trabajo. Por no dudar de mis capacidades e impulsarme a dar lo mejor de mí en cada momento.

A todos mis compañeros y amigos por su apoyo incondicional. Por hacer este viaje llamado residencia un recuerdo único y especial.

Octubre 2021

Dictamen de Aprobación

Miércoles, 21 de abril de 2021

Ref. 09-B5-61-2800/202100/

Mtra. MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ
DIVISION DE CIRUGIA, HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI, D.F. Sur
Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Uso concomitante de metformina con quimioterapia-radioterapia y su efecto sobre el índice neutrófilos linfocitos como factor de respuesta patológica completa en cáncer de recto localmente avanzado**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2021-785-038.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una re aprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,



Dr. José Ramón Paniagua Sierra
Presidente del Comité Nacional de Investigación Científica

Se anexa dictamen
SNN/ iah. F-CNIC-2021-030

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext. 21210 canise@cis.gob.mx

ÍNDICE

Marco teórico	6
Justificación	21
Planteamiento del problema	22
Pregunta de investigación	24
Objetivos	25
Hipótesis	26
Material y métodos	27
Consideraciones éticas	38
Recursos, financiamiento	39
Resultados.....	42
Discusión	45
Conclusión	46
Bibliografía	47
Anexos	54

I. MARCO TEORICO

1. Introducción

El cáncer colorectal en México en el año 2018, presentó 14,900 (7.8%) casos nuevos y 7,025 defunciones (1). El único tratamiento curativo para el cáncer de recto, es cirugía. En etapa temprana o enfermedad local, el tratamiento busca una resección curativa que incluye márgenes histológicamente negativos, escisión mesorectal total (EMT)(2).

En tumores localmente avanzados, T3N0, T2N+, T3-4, N+; el manejo estándar mundialmente aceptado es con quimioradioterapia neoadyuvante seguido de cirugía, ya que este abordaje se ha asociado a una reducción significativa de recurrencia local, downstaging (disminución de estadio clínico posterior a la neoadyuvancia) en más del 70% y respuesta patológica completa (RPC; ypT0 N0) en el 15-20% (3). La respuesta patológica completa que se obtiene al término del tratamiento neoadyuvante, es factor de buen pronóstico, que permite mejorar el control local de la enfermedad, disminuye la recurrencia e incrementa sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Esta respuesta patológica está influenciada por biomarcadores pronósticos independientes de cada paciente, como son, el estadio clínico, marcadores séricos e inflamatorios.

Se ha estudiado la relación que existe entre respuesta inflamatoria local y sistémica, como factor determinante en la progresión y supervivencia en el cáncer colorrectal. Se cree que un ambiente inflamatorio promueve crecimiento de células malignas; contribuyendo así angiogénesis, mutación, migración celular y metástasis. Actuando a través de diferentes vías de citoquinas, la inflamación estimula

simultáneamente producción y liberación de neutrófilos en médula ósea, acumulándose y persistiendo en tejidos periféricos disminuyendo la producción de linfocitos. Como resultado, aumenta la relación neutrófilos-linfocitos (INL). Los niveles altos de INL se asocian significativamente con un pobre periodo libre de enfermedad y supervivencia general en todas las etapas de cáncer colorectal (4). La necesidad de disminuir la respuesta inflamatoria, es sin duda, el nuevo reto terapéutico que modificaría el tratamiento estándar del cáncer de recto. Se han utilizado medicamentos como aines, corticoides y biguanidas para lograr este objetivo. En múltiples estudios se ha comprobado que la metformina reduce producción de citoquinas inflamatorias como TNF- α , MCP-1 (proteína quimio-atrayente de monocitos-1), IL-1 β (interleucina-1 β), MIP-1 α (proteínas inflamatorias de macrófagos-1 α), IL6 y leptina (5).

A pesar de esta información, en la literatura universal no existe un estudio que compruebe el efecto de metformina sobre el índice neutrófilos/linfocitos como factor de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto localmente avanzados

2. Epidemiología

El cáncer colorectal presenta alta incidencia y prevalencia a nivel mundial. Según el reporte de GLOBOCAN 2018, se han registrado 1,849,518 nuevos casos de esta neoplasia, que representa 10.2% a nivel mundial, únicamente superado por cáncer de mama y pulmón. Si separamos las estadísticas del cáncer de colon respecto al del recto, éste constituye la quinta causa de muerte asociada a cáncer con 5.8%,

precedido por cáncer de mama (6.6%), hígado (8.2%), estómago (8.2%) y pulmón (18.4%). Por su parte, el cáncer de recto es octava causa de muerte por neoplasia con 3.2% que representan a 310,394 pacientes (6).

En México hasta el año 2018, se reportaron 14,900 (7.8%) casos nuevos y 7,025 defunciones. La diferencia de mortalidad entre cáncer de colon y recto fue 4:1. La relación hombre mujer es de 1:1. A diferencia, del resto del mundo, el cáncer de recto simbolizó la dieciseisava causa de muerte asociada a cáncer, siendo más baja respecto a Europa y Estados Unidos (1).

En el Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, en un estudio epidemiológico publicado entre el año 2005-2012, cáncer de colon y recto representaron el segundo tipo de cáncer más frecuente en hombres (8.7%) y el tercero en mujeres (5.4%); La edad de presentación fue de 61 años (intervalo 54-72 años). En el hombre fue segunda causa de muerte con el 14.2% (7).

3. Tratamiento general del cáncer de recto

El único tratamiento curativo para cáncer de recto, es cirugía. Los principios para realizar una resección oncológica incluyen márgenes histológicamente negativos y escisión mesorectal total (EMT) con resección ganglionar (8).

De acuerdo a la etapa clínica, se pueden manejar diferentes técnicas y procedimientos quirúrgicos resectivos.

La escisión mesorrectal total (EMT), descrita por primera vez por Heald y Ryall incrementa el control local de enfermedad, alcanzando tasas de recurrencia local entre 3-11% comparado con 35-45% que se obtiene sin escisión completa del mesorecto (9).

Se consideran localmente avanzados a los tumores de recto T3N0, T2N+, T3-4, N+; Su manejo actual es quimioradioterapia neoadyuvante, ya que este abordaje se ha asociado a reducción significativa de recurrencia local, downstaging en más del 70% y respuesta patológica completa (RPC; ypT0 N0) en el 15-20% (3).

El principal estudio que dictaminó este manejo, fue realizado por German Rectal Cancer Study Group, observaron que quimio radioterapia preoperatoria se asoció con menores tasas de recurrencia pélvica (6% vs 13% con el tratamiento postoperatorio), persistiendo esta diferencia en su seguimiento a 10 años, 7% vs 10%. La sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue similar para la terapia preoperatoria y postoperatoria, 68% vs 65% y sobrevida global (76 vs 74% respectivamente). Como resultado secundario, pero de alto impacto, documentaron que con un tratamiento de quimio radioterapia preoperatoria, se lograron realizar cirugías preservadoras de esfínter en 39% vs 19% del grupo de Qt-Rt postquirúrgico (10)

En el 2013, De Caluwé L y cols, publicaron que la quimioterapia pre operatoria incrementa significativamente la tasa de respuesta patológica completa (OR 2.12-5.84, P <0.00001) y disminuye recurrencia local (OR 0.39-0.72, P <0.001) (11).

Los esquemas de quimioterapia aceptados para cancer de recto incluyen capecitabina, 5- Fluorouracilo (5-FU) que otorgan periodo libre de enfermedad a 3

años (12). Cuando se comparan entre ellos no se han encontrado diferencias significativas en términos de downstaging (21.3 vs 21.1%), respuesta patológica completa (17.8% vs 20.7%) y cirugías conservadora de esfínter (59.4% vs 59.3%). (13). En nuestro hospital de Oncología Siglo XXI, la neoadyuvancia es administrada con base a Capecitabina.

Con respecto al tipo de radioterapia concomitante a la quimioterapia, se puede dividir en 2 grupos: a) ciclo largo y b) ciclo corto. El ciclo largo es más utilizado en Estados Unidos, el cual se administra generalmente sobre 5.5 semanas (1.8 Gy por día, 5 fracciones por semana) concomitante con 5-fluoracil infusión o capecitabina oral. Por su parte, el curso corto consiste en 25 Gy en 5 fracciones en una semana, y su uso ha sido aplicado mayormente en países europeos (14). Si se comparan las dos técnicas se puede verificar que no presentan diferencia significativa entre ellas en cuestión de supervivencia 2,1% y 4,4% pero el y pT0N0M0 fue reportado de 15% con el ciclo largo comparado con 1% del ciclo corto (15).

Con base a lo anterior, la tendencia sería elegir un ciclo largo de radioterapia neoadyuvante, sin embargo, debido a sus efectos secundarios, mayor número de sesiones, y gracias a la incorporación de nuevas tecnologías, su práctica se limita a la preferencia y alcance institucional.

Todos los pacientes que completan los esquemas de neoadyuvancia tienen que ser llevados a cirugía con intento de resección total, es decir, retirar el tumor primario como los relevos ganglionares. En cáncer de recto, no se ha logrado homogenizar

el tiempo ideal de cirugía post neoadyuvancia, en los últimos estudios se han desarrollado dos corrientes, una, que sostiene que la tasa de respuesta patológica es mayor cuando se deja un intervalo de tiempo más prolongado, inclusive hasta 12 semanas, y su contraparte que afirman que un mayor periodo de tiempo posterior al término con QT-RT puede incrementar la dificultad de la resección quirúrgica y morbilidad postoperatoria sin ofrecer beneficio oncológico.

Petrelli y cols, en un metanálisis que incluyó a 3,584 pacientes, demostró que un intervalo mayor a 6-8 semanas del término del tratamiento neoadyuvante y cirugía, incrementa significativamente la tasa de RPC (RR=1.42%, 95% IC 1.19-1.68; $p<0.0001$) (16).

Las guías actuales de NCCN proponen que la cirugía debe ser realizada entre las 5 a 12 semanas posterior a Qt-RT neoadyuvante, justificando esta indicación por el estudio realizado por Probst y cols, probabilidad de una RPC (OR 1.12, 95% IC 1.01-1.25) (17).

Mientras no se establezca un consenso general con base a estudios de alto nivel de evidencia, la cirugía debe realizarse, entre 6 y 12 semanas posteriores a neoadyuvancia; la elección entre ellas, se sujetará a selección de pacientes, condiciones institucionales y experiencia grupal. En nuestro hospital son realizadas entre la 8ta a 12va semana.

4.- Respuesta patológica completa (RCP)

Se define como ausencia de evidencia histológica de células tumorales residuales tanto en el origen del tumor primario como en tejidos adyacentes y linfovascuales

incluyendo ganglios linfáticos. La respuesta histológica del tumor a la quimio radioterapia ha sido expresada con diferentes clasificaciones, dentro de las más utilizadas, esta descrita por Shia y cols, estableciendo seis grados de respuesta: grado 0, grado 1 (respuesta $\leq 33\%$), grado 2 (respuesta > 33 y $\leq 66\%$), grado 3 (respuesta > 67 y $\leq 94\%$), grado 3+ (respuesta > 95 y $\leq 99\%$, casi completa, $< 1\%$ focos o residuos microscópicos) y grado 4 (respuesta completa –pCR– 100% o ausencia de tumor) (18).

Un año después, Ryan y cols, proponen una escala para estandarizar el análisis patológico de los especímenes de escisión mesorectal total posterior a quimio radioterapia neoadyuvante; su clasificación se representa de la siguiente manera: Sin células viables (visibles) con respuesta completa=0; Células aisladas o escasos grupos de células viables=1; Cambios de regresión con grupos de células viables (respuesta parcial)=2 y cáncer residual extenso sin evidencia de respuesta a tratamiento=3 (19).

Uno de los pioneros en comprobar el impacto de RPC fue Chari y cols, desde 1995 con 43 pacientes, quienes observaron que pacientes con respuesta patológica completa o parcial posterior a quimio radioterapia neoadyuvante tenían mejor pronóstico comparados con aquellos que no se había presentado respuesta (20).

Posteriormente Capirci y cols, con 566 pacientes en un seguimiento de 5 años, reportaron un periodo libre de enfermedad y supervivencia global de 85 y 92% respectivamente, en aquellos pacientes donde se confirmó respuesta patológica completa y solo 1.8% presentó recurrencia locoregional (21).

En el 2010, se publicó el metanálisis holandés realizado por Maas M. y cols, que incluyó a 3105 pacientes obtenidos de 27 artículos, reportó que la sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue de 83.3% (95% IC 78.8-87) para pacientes con pCR y 65.6% para aquellos sin pCR (HR 0.44, 95% IC 0.34-0.57), $p < 0.0001$ (22).

Por estas razones, las nuevas terapias en la neoadyuvancia del cáncer de recto localmente avanzado, están enfocadas, en incrementar porcentaje de respuesta patológica completa y con esto, mejorar aún más, pronóstico y sobrevida global.

5.- Biomarcadores pronósticos en cáncer de recto

Con el avance de tecnología, se ha logrado descubrir, identificar y aplicar diferentes biomarcadores involucrados en oncogénesis de diferentes tipos de tumores, hasta incluso han sido utilizados para crear terapias blanco, es decir, medicamentos con mecanismos de acción dirigidos en bloquear un marcador. La clasificación actual de biomarcadores para cáncer de recto se divide en:

- a) Factores clínicos: tercera edad, diagnóstico de cáncer con un cuadro de obstrucción o perforación intestinal, localización del tumor, estado funcional, número de metástasis y antígeno carcinoembrionario prequirúrgico.
- b) Factores patológicos: TNM, número de ganglios, tipo histológico, invasión venosa/linfática/vascular, grado histológico, diferenciación celular
- c) Factores biológicos: p53, K-ras, inestabilidad microsatelital (MSI)
- d) Factores inflamatorios: Índice pronóstico de Glasgow (incluye los valores de proteína C reactiva e hipoalbuminemia), Índice neutrófilos/linfocitos (INL) (23,24)

5.1.- Índice neutrófilos/linfocitos (INL)

En los últimos años se ha estudiado la relación que existe entre respuesta inflamatoria local y sistémica como factor determinante en la progresión y supervivencia en el cáncer colorrectal.

El rol que juegan los neutrófilos en el cáncer es multifactorial ya que éstos reflejan un estado de inflamación del huésped, que es un sello distintivo del cáncer. Pueden participar en diferentes etapas del proceso oncogénico, incluido inicio del tumor, crecimiento, proliferación o diseminación metastásica, esto por medio de ligandos CXCR2 como CXCL1, CXCL2 y CXCL5 que juntos participan en inducción de angiogénesis (25).

El NF- κ B y STAT3 (transductor de señal y activador de la transcripción 3) junto con citocinas inflamatorias, IL-1b, IL-6 y TNF-a producidas en estados inflamatorios crónicos, se asocian con supervivencia y proliferación celular. Otros parámetros inflamatorios como las interleucinas, TGF β y VEGF también se han vinculado en este proceso (26).

El índice neutrófilos/linfocitos es resultado del cociente entre número absoluto de neutrófilos y número absoluto de linfocitos. Un elevado INL se correlaciona con disminución del estado nutricional y función inmune ocasionando mayor recurrencia local, peor sobrevida general y supervivencia libre de enfermedad (DFS), en varios tipos de cáncer incluyendo colorrectal, gástrico, cáncer renal, cáncer de mama y de páncreas (27).

Este INL se ha vinculado como factor indispensable en oncogénesis del cáncer de recto, un INL>2 se asoció con mayor riesgo de desarrollar un adenoma colorrectal en sujetos con síndrome metabólico (28). Por su parte, Tang y cols, en 2016 identificaron que la elevación del INL pretratamiento se relacionó significativamente con una pobre sobrevida general (HR 2.17, IC 95% 1.82–2.58) y periodo libre de enfermedad (HR 1.96, IC 95% 1.64–2.35) (29.).

Cuando al INL se le suma el valor del antígeno carcinoembrionario (ACE), conforman el índice COCN, valores elevados se correlacionan inversamente con peor periodo libre de enfermedad (HR: 2.229, IC 95%: 1.012-4.911) (30).

En neoadyuvancia, los trabajos de Shen y cols, concluyen que un elevado índice antes de quimio radioterapia se asoció significativamente con disminución de sobrevida general (HR, 2.526; 95% CI, 1.384-4.610; P = 0.003) y disminución del periodo libre de enfermedad, (HR, 1.662; 95% CI, 1.037-2.664; P = 0.035) (31).

En los últimos 5 años se han realizado estudios que respaldan el índice INL como factor independiente en sobrevida del cáncer de recto. En el 2014 Li y cols, realizaron un metanálisis con 16 estudios incluidos, en el cual se observó que un índice elevado exhibe un efecto negativo en sobrevida global (IC 95%: 1.499-2.193, P <0.001) (32).

En 2016 en Irlanda, Haram y cols, una revisión sistemática, integró a 10,259 pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal con el objetivo primario de notificar sobrevida global a 3 y 5 años, utilizando el INL como su variable principal (>5 puntos de cohorte). Integraron dos grupos, uno con cáncer colorrectal con extensión local y

otro grupo cáncer colorectal metastásico. Los resultados obtenidos evidenciaron que la tasa de supervivencia global promedio a los 3 años en el grupo con alto índice fue del 45,1%, en comparación con 64,74% en el grupo bajo. A los 5 años, un elevado INL obtuvo una supervivencia general de solo 17.25% (33).

Por su parte Mei y cols, en 2017 realizaron el estudio con mayor cantidad de pacientes con la intención de buscar asociación entre el INL previo al tratamiento y la supervivencia global (SG) y periodo libre de enfermedad (PLE); incluyeron a 24536 con tumores localmente avanzados. Sus resultados, demostraron que un elevado índice pretratamiento se asoció con una peor SG (HR 1.70, IC 95% 1.57-1.84, P <0.001) y PLE (HR 1.61, IC 95% 1.42-1.82, P <0.001). Tomando en cuenta únicamente los datos proporcionados para cáncer de recto, la sobrevida general si manifestó una asociación significativa 1.89 (1.56–2.30) utilizando valores de corte de INL de 2 a 5 (34).

En 2019, se publicó el trabajo realizado por Li y cols, que incluyó 16 estudios producidos entre los años 2010 a 2018, con 5897 pacientes, en él se demostró que un alto índice neutrófilos/linfocitos (con un punto de corte de 3), se asoció con una pobre sobrevida general (HR: 1.66, IC 95%: 1.36–2.02, P <.001), periodo libre de enfermedad (HR = 1.54, IC 95%: 1.18–2.02, P = .002) , periodo libre de recurrencia (HR = 2.31, IC 95%: 1.68–3.17, P <.001) y sobrevida por enfermedad específica (HR = 2.27; IC 95%: 1.75–2.96, P <.001) (35). Este es, sin duda, el estudio de referencia que se debe considerar, para establecer que un valor elevado de INL simboliza peor pronóstico en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, su detección puede representar un método de predicción pronóstico, resultando

beneficioso para identificar a todos los pacientes de alto riesgo, y poner ofrecer otro tipo de manejo.

En el 2016 un estudio retrospectivo realizado en México por Lino-Silva y cols, tuvo como objetivo primario identificar una relación entre un puntaje alto INL con la sobrevida específica por enfermedad (DSS). Incluyeron a 175 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado teniendo un media de seguimiento a 33 meses, su punto de corte para INL fue 0-3 vs > 3, donde 82.3% de pacientes tuvieron un INL de 0-3. La DSS no tuvo diferencia significativa con la INL, pero en el estudio univariado, calidad mesorrectal, tumores pT3-4, metástasis a ganglios linfáticos, invasión linfovascular, invasión perineural, márgenes positivos y recurrencia, si la presentaron. Como resultado secundario se indagó la relación entre respuesta patológica completa e INL, pero ésta no representó diferencias significativas a pesar de utilizar diferentes puntos de corte (2.0, 2.5, 4 y 5) (36). Estos resultados, pueden estar sesgados, porque más del 80% de pacientes exhibían índice INL menor a 3, incluyendo valores hasta de 0.58, lo cual no es considerado como estado inflamatorio. Además, la conclusión obtenida en respuesta patológica completa, no determina un impacto estadístico cuando el objetivo primario del estudio no fue estudiar esta variable.

En el estudio francés publicado en 2018 por Vano y cols, comprobaron que un INL elevado se asoció con peor sobrevida general (IC 95% 1.19 ± 1.54 ; $p < 0,0001$), demostraron que el punto de corte del índice está directamente relacionado con el pronóstico. Cuando tomaron como alto INL de 3 los resultados no demostraron

una variable estadísticamente significativa (1.34 [0.99 ± 1.32]), pero al modificar el punto de corte a 4.0, los resultados tuvieron relación lineal con el riesgo de mortalidad (1.53 [1.11 ± 2.10]) (37).

Durante la investigación de este biomarcador y, hasta la fecha, no se ha normado o estandarizado el valor de cohorte de INL. Los puntos de corte para considerar un índice elevado han variado entre 1.5 hasta 5.5 (38,39.). Cabe destacar que no existe en la literatura actual un punto de corte de INL vinculado con la respuesta patológica completa. El único estudio que ha buscado asociación entre respuesta patológica completa e INL, se llevó a cabo en el Hospital de Oncología CMN SXXI en un cohorte retrospectivo, de pacientes con cáncer de Recto localmente avanzado, se evaluó asociación del INL con respuesta a la RT-QT, dividieron 2 grupos, uno con INR <4 y otro > 4. De los resultados obtenidos, identificaron una respuesta patológica completa en un total de 222 pacientes de 29.2% (66 pacientes) de los cuales 93.9% (62 pacientes) pertenecían al grupo INL <4 y solo 6.06%(4 pacientes) eran del grupo INL >4, obteniendo una diferencia estadística significativa entre los grupos, $p=0.00001$. En el análisis univariado, el grupo de < 4 con OR de 0.075 con IC 95% de (0.025-0.2) con $p=0.000001$ y en el multivariado OR de 0.139 IC 95% de (0.035-0.349) con $p=0.00018$, siendo hasta el momento el primer estudio que evalúa la asociación de la respuesta inflamatoria mediante el INL asociado a respuesta a radioquimioterapia, no como factor pronóstico de sobrevida y recurrencia sino como predictor de respuesta. Este estudio por realizarse en población mexicana, se utilizó de referencia para diseñar este protocolo. (40)

6.- Medicamentos con efecto sobre el proceso inflamatorio.

La metformina es una biguanida sintética perteneciente a la familia de los hipoglucemiantes orales que se describió originalmente en 1922 (41.). Su uso principal es en el tratamiento de diabetes tipo II (42.). La biodisponibilidad después de la administración oral se ha estimado en aproximadamente 50-60% con una vida media plasmática de 1.5-4 hr (43). Entre sus efectos adversos destaca náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida de apetito.

Su efecto antiinflamatorio se ha observado en monocitos humanos preestimulados; con producción reducida de TNF y TF (factor tisular) (44) y de la misma manera actúa contra la enzima AMPK (proteína quinasa activada por AMP) también llamada LKB1 que es un supresor tumoral (45, 46).

El primer informe de relación entre administración de metformina y riesgo de CCR se publicó en 2004. Posteriormente, muchos estudios se han realizado para evaluar el beneficio de su uso (47,48). En un reciente meta-análisis realizado por Zhang y cols, para investigar reducción del riesgo de cáncer colorrectal con uso de metformina en donde se incluyeron 5 estudios, se encontró de manera estadísticamente significativa que el tratamiento con metformina se asocia a riesgo significativamente menor de neoplasia colorrectal (riesgo relativo [RR] 0.63 [IC 95% 0.50–0.79]; P, 0.001) (49). Este factor protector de la metformina en el cáncer colorrectal está dado a sus características supresoras tumorales. Sin embargo, ¿existe alguna relación con sus características antiinflamatorias en los pacientes

para mejorar los resultados de la neoadyuvancia y obtener mayor respuesta patológica completa? Se conoce que un ambiente inflamatorio promueve el crecimiento de células malignas; contribuyendo así angiogénesis, mutación, migración celular y metástasis (50). Actuando a través de diferentes vías de citoquinas, la inflamación estimula simultáneamente la producción y liberación de neutrófilos en la médula ósea, que se acumulan y persisten en los tejidos periféricos y disminuye la producción de linfocitos. Como resultado, aumenta la relación neutrófilos-linfocitos (51); siendo esta indicativa de inflamación sistémica, asociándose con mal pronóstico. La metformina, bloquea estas vías de señalización, logrando disminuir la concentración sérica de citoquinas y células inflamatorias, que permitiría evitar un daño sistémico en el paciente oncológico.

En el 2013 Vallianou y cols, reportaron que existe mayor sobrevida general entre pacientes con cáncer colorrectal y diabetes tipo 2 que toman metformina en comparación con pacientes diabéticos con cáncer colorrectal que no la toman, esto es debido a la activación del AMPK y el rol sobre apoptosis celular (52).

II. JUSTIFICACIÓN

El índice de neutrófilos-linfocitos es un marcador económico y ampliamente disponible para predecir supervivencia del paciente con cáncer. Se ha demostrado, en múltiples estudios retrospectivos, que un elevado INL se asocia con mayor recurrencia, peor sobrevida global, y menor periodo libre de enfermedad (DFS). UMAE Hospital de Oncología Siglo XXI, es un hospital de referencia para dar manejo especializado, entre otras patologías, al cáncer de recto. En la evaluación de estos pacientes se han identificado factores de mal pronóstico, sin que se realice ningún tipo de intervención adicional al tratamiento estándar para mejorar su pronóstico.

Con este estudio se busca demostrar el impacto en la respuesta patológica completa de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado con INL >4, en quienes se haga una intervención concomitante al tratamiento estándar; sería el primer estudio fase III en buscar, como objetivo primario, impacto del INL con la respuesta patológica completa, ya que se demostró, en el estudio realizado en Centro Médico Siglo XXI en el 2015, donde pacientes con INL >4 solo obtienen 6% de respuesta patológica completa. De aquí la importancia de disminuir la respuesta inflamatoria en pacientes que ya presentan, como factor de mal pronóstico, el índice >4 y buscar, de esta manera, incrementar su respuesta patológica con una terapia alterna. Con los resultados obtenidos, se podrá implementar medidas específicas que modifiquen significativamente el manejo actual del cáncer de recto.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de recto (CR) continúa siendo una neoplasia frecuente a nivel mundial, representa la séptima causa de muerte asociada a cáncer. En México, constituye la tercera neoplasia más común, después de cáncer de mama y próstata. La mortalidad por estadificación es, etapa I del 74.1%, II 64.5% a 51.6%, III 45% a ,33.4% y etapa IV 6-15%

En los últimos años, se han identificado factores clínicos o histopatológicos de mal pronóstico asociados al cáncer colorectal. Entre los más destacados, se encuentran estadio clínico, márgenes positivos, histología, grado de diferenciación, invasión linfovascular, etc.

En recientes estudios, se ha manifestado interés hacia nuevos marcadores histopatológicos y moleculares. Se comprobó que en el proceso de oncogénesis existe una fuerte relación con mediadores inflamatorios que evitan apoptosis tumoral, promueven angiogénesis y provocan daño directo el ADN celular.

Entre los marcadores publicados se encuentran proteína C reactiva, índice pronóstico de Glasgow modificado, recuento de plaquetas y neutrófilos y el índice neutrófilos-linfocitos. Este último es definido como el recuento de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos. Su elevación esta inversamente relacionado con un pronóstico desfavorable, en término de recurrencia, periodo libre de enfermedad y sobrevida en general.

Con base en lo anterior, se plantea la siguiente pregunta ¿Cuál es el porcentaje de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto e INL>4 al utilizar metformina durante la Qt-Rt neoadyuvante?

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el porcentaje de respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto e INL>4 al utilizar metformina durante la Qt-Rt neoadyuvante?

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Medir la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de recto localmente avanzados con INL >4 al utilizar metformina concomitante a la Qt-RT neoadyuvante.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir características sociodemográficas de la población de estudio.
- Determinar el INL en pacientes estudiados mediante la biometría hemática
- Asociar el valor del INL con etapa clínica del cáncer de recto
- Reportar el porcentaje de reducción del INL con uso de metformina
- Medir la respuesta patológica completa en pacientes con INL >4 con RT-QT sin metformina.

VI. HIPÓTESIS

Hipótesis afirmativa. El uso de metformina concomitante a la RT_QT preoperatoria en pacientes con Cáncer de Recto localmente avanzado con Índice Neutrófilos/linfocitos > 4 incrementa el porcentaje de respuesta patológica completa

Hipótesis nula. El uso de metformina concomitante a la RT_QT preoperatoria en pacientes con Cáncer de Recto localmente avanzado con Índice Neutrófilos/linfocitos > 4 no incrementa el porcentaje de respuesta patológica completa.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

A) TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, fase III

B) UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes ingresados al servicio de tumores de colon y recto del Hospital de Oncología Siglo XXI, con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de recto localmente avanzados con INL mayor de 4, que recibieron tratamiento estándar de cáncer de recto (neoadyuvancia con posterior cirugía).

C) DURACION DEL ESTUDIO

EL protocolo inició en mayo 2021 y se continuará hasta lograr el número de pacientes calculados por el tamaño de muestra.

D) TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó la fórmula de diferencia de 2 proporciones, basados en el trabajo realizado en el servicio de colon y recto: Annals of Oncology 26 (Supplement 4): iv1–iv100, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv233.320

$P_1: 0.30$ $P_2: 0.06$ $d: 0.24$ $P_M: 0.18$ Riesgo $\alpha(Z_{\alpha/2}) \dots 1.96=0.25$

Riesgo $\beta \dots 0.1$ Potencia $(1-\beta) 0.9$

$$n = \frac{2P_M Q_M (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Total de pacientes por grupo = 15 pacientes por grupo

Por NNT es el siguiente

	RPC	nRPC	Total
Metformina	7	8	15
Control	2	13	15
Total	9	21	30

NNT= 3 con IC 95% (1.6-35.9)

Tomando en cuenta que de 25 a 30% de los pacientes con toma de metformina presentan alguna intolerancia a la metformina, solo el 5% es una intolerancia total. Nosotros incluimos el 5% ya que las más frecuentes son gastrointestinales que pueden confundirse con la toxicidad de la QT y/o RT, por lo que agregaremos este porcentaje al total de la muestra, las cuales estaban contempladas en pérdidas que puede ser tolerado la término.

E) CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- 1 - Diagnóstico de adenocarcinoma de recto tercio medio e inferior localmente avanzado corroborado histológicamente
- 2.- Exclusivamente INL >4 pretratamiento
- 3.- Etapa clínica II y III
- 4.- Tratamiento quirúrgico a las 8-12 semanas post QT-RT
- 5.- Que hayan recibido esquema de Quimioterapia concomitante (5FU o capecitabina)
- 4.- Esquema completo de Radioterapia en Gy (45-50.4 Gy en 25 a 28 fracciones)
- 5.- Tratadas en el servicio de Tumores de Colon y Recto de Oncología Siglo XXI
- 6.- Ambos Géneros
- 7.- Edades de 18-85 años

Criterios de exclusión

- a.- Pacientes con histología diferente a adenocarcinoma
- b.- Que se hayan operado antes de la octava semana posterior a la neoadyuvancia.
- c.- Enfermedades hematológicas

d.- Diagnóstico de tumor sincrónico

e.- Pacientes que no recibieron tratamiento quirúrgico

f.- Fallecidos debido a otras causas no relacionadas al tratamiento.

g.- Consumo previo de metformina

h.- Inmunosuprimidos

i- Antecedentes de radiación

j- Alergia a la metformina

k- Diabéticos

L- Pacientes con riesgo de desarrollar acidosis láctica por metformina:

insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de acidosis, ingesta habitual de 3 o más bebidas alcohólicas al día

M- Foco de infección activa no relacionado al proceso oncologico

Criterios de eliminación

a.- Presentar efectos adversos por la QT-RT o metformina, que impida completar el tratamiento.

TIPO DE MUESTRA

Aleatorio por bloques (se realizarán 6 bloques conformados por 5 pacientes cada uno)

MÉTODO ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva. En las variables cuantitativas incluidas en el protocolo: edad, hemoglobina, plaquetas, margen anal, tamaño del tumor, antígeno carcinoembrionario CEA, radioterapia neoadyuvante, intervalo de tratamiento, se utilizó como medidas de tendencia central la media \pm desviación estándar (DE) si se demuestran una distribución normal, utilizando para esto pruebas mentales (comprobar que la curva de normalidad sea asintótica, simétrica y que la media y la mediana sea iguales). En caso de presentar una libre distribución, se expresaron con mediana y rango intercuartil (RIQ) y se compararon mediante la prueba de la t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney (distribución libre). La revisión de variables cualitativas (Sexo, localización del tumor, índice neutrófilos/ linfocitos NLR, porcentaje circunferencial, etapa clínica pre quirúrgica TNM, quimioterapia neoadyuvante, cirugía realizada, abordaje quirúrgico, escisión mesorrectal total, grado de respuesta patológica, mortalidad, etapa patológica pTNM) se presentó como frecuencias o proporciones. Los datos categóricos se presentaron en porcentaje, en el análisis bivariado se utilizará mediante la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher según sea el caso., en el multivariado se utilizará regresión logística. Durante el estudio, se aceptará como significativo un valor de $p < 0.05$

F) VARIABLES

Variable	Definición	Variable	Escala	Indicador	Análisis
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual en la vida de un individuo medido en años.	Cuantitativa Independiente	continua	Años	Media Desviación estándar
Sexo	Condición de género de la especie humana, sea masculino o femenino.	Cualitativa Independiente	Nominal	-Masculino -Femenino	Frecuencia Porcentajes
Localización del tumor	Distancia del tumor al margen anal, otorgado por el borde inferior del tumor a la parte superior del anillo anorectal.	Cualitativa Independiente	Nominal	1. Recto inferior <5cm 2. Recto medio 6-10 cm 3. Recto superior >10cm	Frecuencia Porcentajes
Distancia del MA	Distancia del borde inferior del tumor al margen anal	Cuantitativa Independiente	Continua	Centímetros (cm)	Media Desviación estándar
% circunferencia	Extensión del tumor de acuerdo a la obstrucción del lumen intestinal	Cualitativa Independiente	Continua	1. 0-25% 2- 26-50% 3. 51-75% 4. 76-100%	Frecuencia Porcentajes
Tamaño del tumor	Extensión transversal del tumor en su punto más ancho	Cuantitativa Independiente	Continua	Centímetros (cm)	Media Desviación estándar
Grado de diferenciación	Descripción histológica de un tumor según cuán anormales se ven las células que lo conforma	Cualitativa Independiente	Nominal	1. Bien diferenciado 2. Moderadamente diferenciado 3. Poco diferenciado	Frecuencia Porcentajes
Hemoglobina	Compuesto complejo de proteínas y hierro presente en los glóbulos rojos de la sangre.	Cuantitativa Independiente	Continua	Gramo/decilitro (g/dl)	Media Desviación estándar
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Glicoproteína considerada marcador tumoral para cáncer colorectal.	Cuantitativa Independiente	Continua	Microgramo/litro (µg/l)	Media Desviación estándar
Plaquetas	También conocidos como trombocitos, son pequeños fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo derivados de la fragmentación de megacariocitos	Cuantitativa Independiente	Continua	Miles /µg	Media Desviación estándar
Índice neutrófilos/ linfocitos (INL)	Marcador de inflamación que es el resultado del cociente entre el	Cualitativa independiente	Nominal	1. <4 2. > 4	Frecuencia Porcentajes

	número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos.				
Etapa clínica pre quirúrgica (TNM)	Estimación de la extensión del cáncer en base a resultados de revisión clínica y estudios de imagen	Cualitativa Independiente	Nominal	1. EC I 2. EC IIA 3. EC IIB 4. EC IIC 5. EC IIIA 6. EC IIIB 7. EC IIIC 8. EC IV	Frecuencia Porcentajes
Radioterapia neoadyuvante	Tratamiento con radioterapia que se administra previo al control del tumor primario en pacientes con cáncer localmente avanzado, pero resecable.	Cuantitativa Independiente	Continua	Gray (dosis absorbida por unidad de masa)	Media Desviación estándar
Quimioterapia neoadyuvante	Agente radiosensibilizador utilizado de forma concomitante con radioterapia.	Cualitativa Independiente	Nominal	1. Capecitabine 2. 5-FU	Frecuencia Porcentajes
cirugía realizada	Procedimiento quirúrgico radical que se realiza al término del tratamiento neoadyuvante que involucra la resección del cáncer de recto.	Cualitativa Independiente	Nominal	1- Reseccion anterio baja 2- Abdomino perineal 3-resección transanal	Frecuencia Porcentajes
Abordaje quirúrgico	Técnica de acceso o aproximación a la zona o al órgano donde se realizará un procedimiento operatorio, puede ser abierto o laparoscópico.	Cualitativa Independiente	Nominal	1- Abierta 2- laparoscópica	Frecuencia Porcentajes
Intervalo de tratamiento	Tiempo determinado de la fecha en que concluye tratamiento neoadyuvante y en el que se realiza tratamiento quirúrgico radical.	Cuantitativa Independiente	Continua	Semanas	Media Desviación estándar
Escisión mesorrectal total	Sistema de regresión tumoral del espécimen quirúrgico en base a la integridad del mesorecto. Clasificándose en Completo: superficie del mesorecto intacta sin defectos. Casi completo: superficie irregular con transgresión < de 5mm. Incompleto: Defectos que involucran muscular propia del recto.	Cualitativa Independiente	Nominal	1. Completo 2. Casi completo 3. Incompleto	Frecuencia Porcentajes
Grado de respuesta patológica	Ausencia de células tumorales en la pieza quirúrgica, lo cual corresponde a ypT0 N0 M0. La	Cualitativa Dependiente	Nominal	1. Respuesta completa 2. Respuesta casi completa	Frecuencia Porcentajes

	respuesta patológica a la quimio radioterapia preoperatoria es un importante factor pronóstico.			3. Respuesta parcial 4. Respuesta pobre o no respuesta	
Etapa patológica (pTNM)	Extensión de la enfermedad determinada por la información que se obtiene posterior a la cirugía con los resultados histopatológicos.	Cualitativa Dependiente	Nominal	1. EC I 2. EC IIA 3. EC IIB 4. EC IIC 5. EC IIIA 6. EC IIIB 7. EC IIIC 8. EC IV	Frecuencia Porcentajes
Mortalidad	Cese completo y definitivo de los signos vitales de una persona física Se toma con base a la muerte durante la estancia intrahospitalaria y a los 30 días de su egreso.	Cualitativa Dependiente	Nominal	Ausente Presente	Frecuencia Porcentajes

G) PROCEDIMIENTO

Después de la aceptación por el comité de ética, se captaron todos los pacientes con cáncer de recto que cumplan los criterios de inclusión para el estudio hasta obtener el tamaño de muestra implementado. En la consulta o preconsulta de tumores de colon y recto, se calculó el índice de neutrófilos/linfocitos con la biometría hemática que presente el paciente y se registraran en la hoja de captura del protocolo. Todos aquellos que obtuvieron un INL mayor de 4, se aleatorizaron para conformar dos grupos homogéneos, grupo control y grupo de intervención. Estos grupos recibieron el tratamiento estándar para el cáncer de recto localmente avanzado, neoadyuvancia con quimioterapia y radioterapia. En el grupo de intervención, los pacientes tomaron 850 mg de metformina al día, durante la Qt-RT. Al cumplir entre la 10 y, máximo, 12 semanas del término de la neoadyuvancia, ambos grupos, se llevaron a cirugía. En el prequirúrgico, se volvió a calcular

el INL a todos los pacientes con nueva biometría hemática. El espécimen se envió al departamento de patología para su evaluación, fue medido y se evaluó el estado de superficie externa haciendo énfasis de la fascia rectal para posteriormente entintar el borde quirúrgico radial. Se abrió el espécimen longitudinalmente por la cara anterior del recto, se identificó el tumor residual o lecho tumoral que se midió así como también la distancia entre este y los bordes distal, proximal y marginal. Posteriormente se fijaron a una superficie dura y firme por su cara posterior. El espécimen se sumergió en formol al 10% por 24 hrs.

Posterior a la fijación, el tumor residual o el lecho tumoral (según sea el caso) fueron incluidos en su totalidad para su evaluación microscópica.

Se disecaron los ganglios linfáticos del mesorrecto y del pedículo vascular para su posterior evaluación histológica.

Se entiende por respuesta patológica completa a la ausencia de evidencia histológica de células tumorales residuales tanto del tumor primario como de tejidos adyacentes y linfovascuales incluyendo ganglios linfáticos

Se entiende por tumor residual a la neoplasia microscópicamente evidente posterior al tratamiento neoadyuvante.

Se entiende por lecho tumoral al área con fibrosis o ulcera en la región en la que se encontraba la neoplasia previo al tratamiento neoadyuvante.

La respuesta al tratamiento neoadyuvante se evaluó con los criterios de Ryan modificados y en porcentaje de respuesta

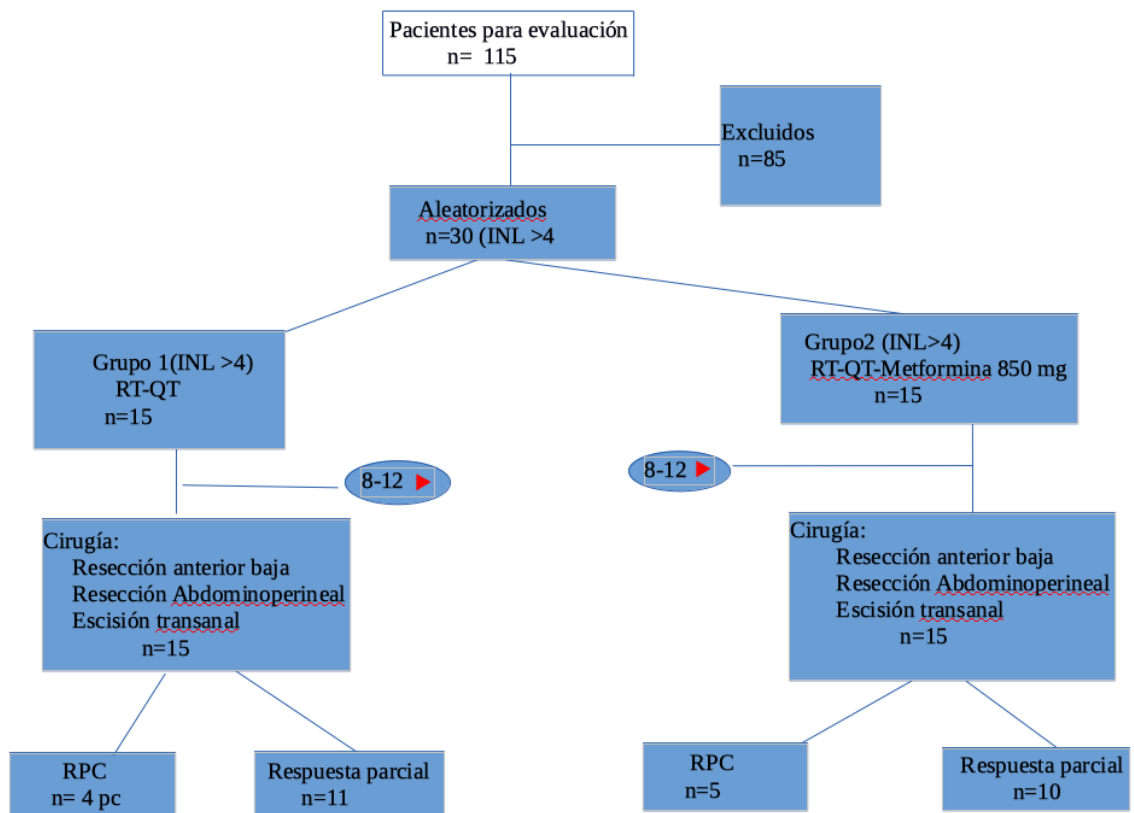
Tipo de respuesta	Grado de respuesta
Sin células viables con respuesta completa	0
Células aisladas o escasos grupos de células viables	1
Cambios de regresión con grupos de células viables (respuesta parcial)	2
Extenso cancer residual sin evidencia de respuesta a tratamiento	3

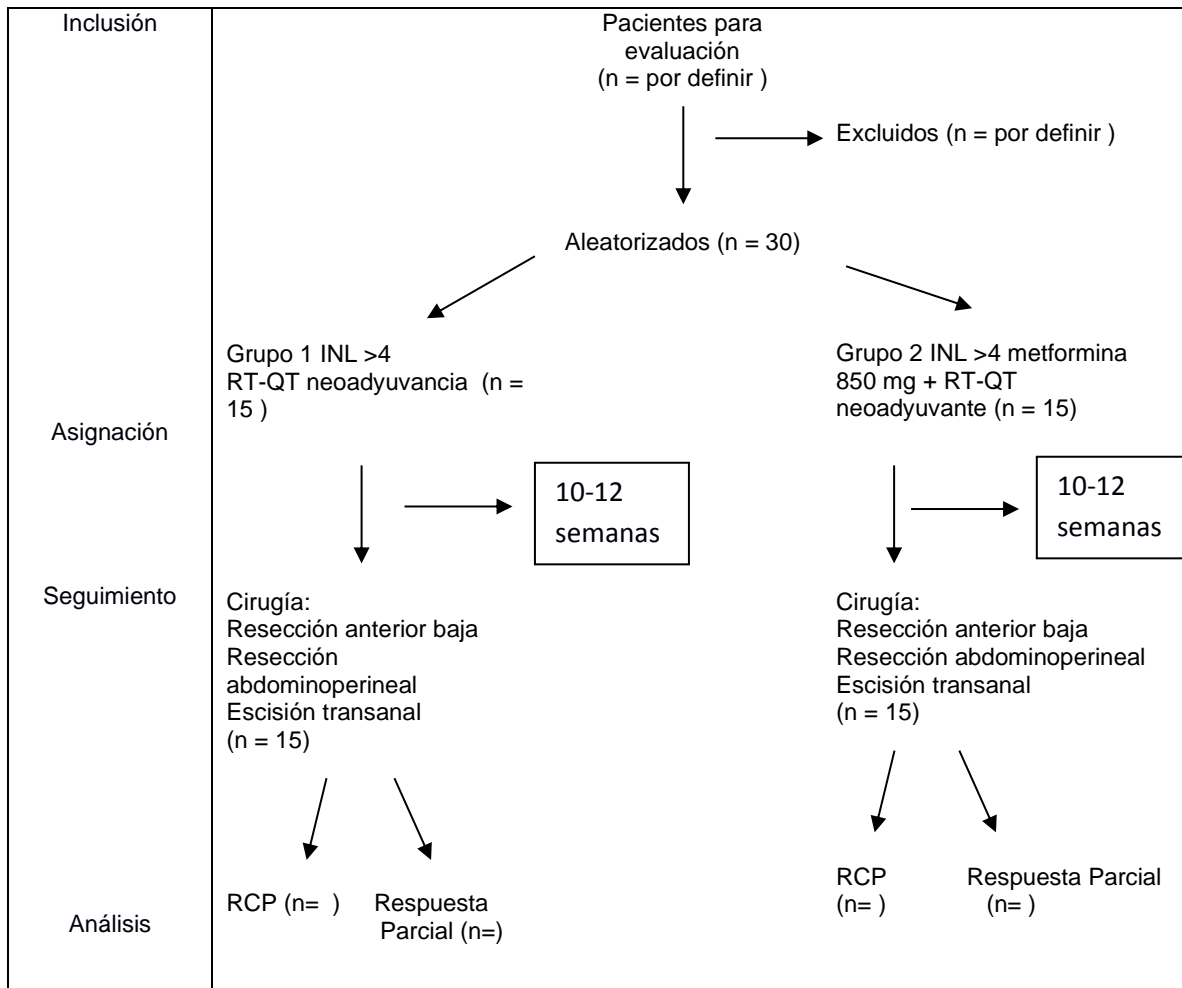
Apego del paciente

Cada paciente fue valorado previo a la sesión de RT donde se le dio metformina bajo supervisión directa durante el turno matutino, esto se registró en la hoja de captura de pacientes. Al mismo tiempo, se revisaron e interrogaron datos de toxicidad tanto de quimioterapia como radioterapia.

Esquema de representación del estudio:

Estado Basal	Maniobra independiente	Desenlace dependiente
NLR >4	Metformina	RPC
		nRPC
	Sin metformina	RPC
		nRPC





Durante el tratamiento neoadyuvante se vigilaron los efectos adversos de quimioterapia utilizando el los Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE) versión 5.0, suspendiendo la terapia en grados 3 y 4.

Por su parte, la evaluación de la toxicidad de la radioterapia se realizó de acuerdo a los criterios del Radiation Oncology Group (RTOG) y la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

Las contraindicaciones y efectos adversos de la metformina expresadas en la FDA se observan en el Anexo 4.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS APLICABLES AL ESTUDIO

Apegado a los principios emanados de la 18ª Asamblea Médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la propia Asamblea en Tokio Japón en 1975 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989. 48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996. 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004. 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 en donde se contempla la Investigación Médica (Investigación Clínica), y a la última revisión la 64ª Asamblea General, Fortaleza Brasil, Octubre 2013.

De acuerdo a la Ley General de Salud en México y el Reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social se considera al presente estudio ensayo clínico, por lo cual es necesario la firma de consentimiento informado, se pide de manifiesto el respeto de la persona, la vida, la seguridad y todos los derechos de quienes integran la unidad de investigación. Los resultados conservarán la confidencialidad y en ningún momento se revelarán en los mismos nombres u otras características que pudiesen permitir la identificación de un paciente en específico.

IX. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Para el desarrollo de este estudio se otorgaran recetas del Instituto Mexicano del Seguro Social por metformina tabletas 850 mg, para surtirla en la farmacia de UMAE Oncología Siglo XXI, este medicamento forma parte del cuadro básico de medicamentos para tratar pacientes con DM II, en el caso de este estudio la metformina tendrá un uso completamente diferente, se usará para bloquear a respuesta inflamatoria ocasionada por el tumor, no se generando ningún costo extraordinario a la institución, ya que estos recursos se utilizan en nuestra unidad para la atención de nuestros derechohabiente. Se solicitó la autorización de la dirección médica y farmacia del hospital, siendo factible su uso

Para el manejo de datos y estadísticas se requerirá de una computadora, hojas blancas en tamaño carta en donde se realizará el registro de los datos del paciente. Se requerirá de bolígrafos en tinta negra, porta papeles y un equipo de cómputo los cuales serán proporcionados por el investigador.

X. ASPECTO DE BIOSEGURIDAD

Este protocolo que lleva por nombre “Uso concomitante de metformina con quimioterapia-radioterapia y su efecto sobre el índice neutrófilos linfocitos como factor de respuesta patológica completa en cáncer de recto localmente avanzado” involucra el manejo de material biológico de riesgo bajo. Se procesarán de 3-5 ml de sangre periférica para obtener una biometría hemática.

En los laboratorios de la UMAE Oncología Siglo XXI existe evidencia documental auditable sobre permisos y/o licencias oficiales que se requieran para llevar a cabo el trabajo propuesto. Las instalaciones de los laboratorios involucrados se encuentran en estado satisfactorio de operación y son adecuadas para llevar a cabo el trabajo propuesto. El equipo a utilizar se encuentra en estado satisfactorio de operación. Existen dispositivos personales de protección que se encuentran en estado satisfactorio de ejecución.

Tanto el personal médico como químicos, han recibido la capacitación necesaria para trabajar con el material señalado anteriormente.

Durante toda la investigación se mantendrán las condiciones adecuadas de instalaciones, equipo y personal, aceptando que el protocolo se suspenda en caso de haber alguna irregularidad.

XI. RESULTADOS

Posterior a la aceptación por el comité Nacional de investigación, se inició la captura de pacientes a partir del primero de mayo 2021 hasta el punto de corte parcial para esta publicación, 15 de octubre 2021.

Se han registrado 149 preconsultas de pacientes con cáncer de recto, de los cuales, 118 (79%) fueron diagnosticados inicialmente con enfermedad localmente avanzada, 15 pacientes (10%) enfermedad temprana y 16 (10.7%) enfermedad metastásica. 15 pacientes ya tenían un tratamiento oncológico fuera de la unidad.

A los 118 pacientes, se les indicaron estudios de extensión con tomógrafo de nuestro hospital, resonancia magnética, colonoscopia y revisión de laminillas para confirmación histológica.

Con los reportes de gabinete se reagruparon los pacientes en cáncer de recto inferior, medio y superior. 23 pacientes (19%) tuvieron cáncer de recto superior, específicamente, en unión rectosigmoidea, 38 (32%) cáncer de tercio medio y 57 (48%) localización en tercio inferior.

De los 95 pacientes con cáncer de recto tercio inferior y medio, se les aplicaron los criterios de inclusión y exclusión.

86 pacientes (90%) fueron excluidos del estudio por las siguientes razones:

- 48 (55%) eran pacientes diabéticos
- 11 (12%) Presentaron enfermedad T4b por infiltración a órganos adyacentes, corroborada por estudios de imagen (TAC y RM)

- 3 (2.5%) Comórbido asociado a enfermedad hematológica
- 2 (2%) Proceso infeccioso activo (ambos manifestaban absceso glúteo)
- 22 (25%) Con el cálculo del índice neutrófilos-linfocitos, no alcanzaron el punto de corte necesario para la inclusión al estudio:

a) 7 pacientes INL 0-1

b) 8 pacientes INL 1-2

c) 4 pacientes INL 2-3

d) 3 pacientes INL 3-3.9

Solamente 9 pacientes de 118 iniciales (7.6%), cumplieron los criterios de inclusión.

En su evolución posterior, 4 de este grupo, fueron eliminados del protocolo:

- 2 pacientes prefirieron recibir tratamiento sistémico fuera de la unidad,
- 1 paciente no aceptó el tratamiento quirúrgico posterior a la neoadyuvancia
- 1 paciente no aceptó firmar el consentimiento informado

Por el momento, nuestro protocolo ha integrado 5 pacientes (faltan 25), los cuales ya realizaron su procedimiento de aleatorización y se encuentran bajo seguimiento estricto y tratamiento correspondiente:

Paciente	Género	Edad	Grupo	Localización	Extensión Circunferencial	Grado de diferenciación	ACE Inicial	Índice NL	Etapa clínica prequirúrgica	Tratamiento actual	Progresión	Reacción Adversa
1	Masculino	63	Metformina	Recto medio	90%	1	227	6.46	ECIIIA	Finalizó Neoadyuvancia 02.09.2021	Si. Hepática Dos lesiones	Si. Proctitis Grado 2
2	Femenino	54 años	Control	Recto Inferior	30%	1	6.1	4.2	ECIIB	Finalizará Neoadyuvancia 01.11.2021	No	No
3	Masculino	65 Años	Metformina	Recto inferior	50%	2	3.7	4	ECIIB	Pendiente Inicio QT/RT neoadyuvante	No	NA
4	Femenino	45 años	Control	Recto Medio	90%	2	1.6	12.5	ECIIB	Finalizará Neoadyuvancia 27.10.2021	No	Si Proctitis Grado 1
5	Masculino	52 Años	Control	Recto inferior	80%	2	16	10.5	ECIIIA	Inició Neoadyuvancia 15.10.2021	No	No

XII. DISCUSIÓN

Los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado que presentan un índice neutrófilos linfocitos elevados, a pesar de su baja incidencia, representan un grupo selecto de alto riesgo, por su bajo porcentaje de respuesta patológica completa a la terapia neoadyuvante.

Como se esta demostrando en el presente protocolo, el INL registrado ha sido muy variable, teniendo la mayor concentración de pacientes en puntos de corte menores a 2, pero a su vez, sobresalen valores elevados, por arriba de 10, que aun desconocemos como será su comportamiento clínico.

De los 5 pacientes reclutados, 2 pertenecen al grupo de intervención, toma concomitante de metformina. Uno de ellos, presentó progresión hepática manifestada por dos lesiones en el segmento 3, pero a la exploración física y corroboración radiológica, se ha observado adecuada respuesta, con reducción del tamaño tumoral y conservación esfinteriana. Esta progresión, no excluirá al paciente del protocolo, porque las metastasis son resecables y se realizará resección quirúrgica del primario con metastasectomía.

Haciendo referencia a los efectos adversos y tolerancia de la metformina, nuestro paciente, que finalizó el tratamiento en septiembre del presente año, no presentó ningún efecto colateral secundario a la ingesta de metformina, como, distensión abdominal, diarrea, acidosis láctica, etc. El único efecto adverso, correspondió a la radioterapia manifestado como proctitis grado 2.

XIII. CONCLUSION

Por el momento, con la información recabada de nuestro estudio, no es posible definir, el impacto de la metformina en la respuesta patológica en cáncer de recto porque no se ha logrado completar el numero de pacientes para el tamaño de muestra necesaria y proporcionar el respectivo tratamiento quirúrgico con su análisis histopatológico.

Se requiere completar ambos grupos, control e intervención, para establecer las comparaciones respectivas.

Con los resultados que se obtendrán, se podrá implementar medidas específicas que modifiquen significativamente el tratamiento actual del cáncer de recto.

XIV. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Country-specific, I., & Country-specific, M. The Global Cancer Observatory. 2019;283, 2018–2019.
- 2.- Glynne-Jones, R., Wyrwicz, L., Tiret, E., Brown, G., Rödel, C., Cervantes, A., & Arnold, D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2017;28, iv22-iv40
- 3.- Lefevre JH, Mineur L, Kotti S et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*. 2016;114(86):380- 386
- 4.- Shaul, M. E., & Fridlender, Z. G. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019
- 5.- Kalariya NM, Shoeb M, Ansari NH, Srivastava SK, Ramana KV. Antidiabetic drug metformin suppresses endotoxin-induced uveitis in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 3431-40
- 6.- Globocan Observatory, W. Cancer Today - World. International Agency for Research on Cancer, 2019; 876, 2018–2019
- 7.- L. Martínez-Sánchez Y, M. Escudero-de los Ríos P, Arias-Flores R, Barrios-Bautista F, Sánchez C. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir*. 2013;81(55):508-516
- 8.- Bertrand, M. M., Colombo, P. E., Prudhomme, M., & Rouanet, P. Cáncer de recto: anatomía quirúrgica. *EMC - Técnicas Quirúrgicas - Aparato Digestivo*, 2016;32(2), 1–9.).
- 9.- Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69(10):613–6

- 10.- Sauer R, Liersch T, Merkel S et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30
- 11.- De Caluwe L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD006041
- 12.- Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579-588.
- 13.- Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32
- 14.- Bujko K, Richter P NM. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders. *Radiother Oncol.* 2009;92(2):195-201.
- 15.- Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(3827)
- 16.- Petrelli F, Sgroi G, Sarti E BS. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-analysis of Published Studies. *Ann Surg.* 2016;263(458)
- 17.- Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT et al. Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: The key to improved tumor response and potential organ preservation. *J Am Coll Surg.* 2015;221(430-440).).

- 18.- Shia J, Guillem J, Moore H. Patterns of morphologic alteration in residual rectal carcinoma following preoperative chemoradiation and their association with long-term outcome. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:215-23
- 19.- Ryan R, Gibbons D HJ. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005;47(2):141-146
- 20.- Chari, R. S., Tyler, D. S., Anscher, M. S., Russell, L., Clary, B. M., Hathorn J. Preoperative Radiation and Chemotherapy in the Treatment of Adenocarcinoma of the Rectum. *Ann Surg*. 1995;221(6):778-787
- 21.- Capirci C, Valentini V, Cionini L et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:99-107
- 22.- Maas M NP. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010;11(9):835-844.
- 23.- Walker J, Quirke P. Prognosis and response to therapy in colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2002; 38: 880-886.
- 24.- American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88 (7): 1739-57.
- 25.- Mizuno, R., Kawada, K., Itatani, Y., Ogawa, R., Kiyasu, Y., & Sakai, Y. The Role of Tumor-Associated Neutrophils in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019;20(3),1–14.
- 26.- Galdiero, M. R., Varricchi, G., Loffredo, S., Mantovani, A., & Marone, G. Roles of neutrophils in cancer growth and progression. *Journal of Leukocyte Biology*, 2018;103(3),457–464

- 27.- Ocana, A., Nieto-Jiménez, C., Pandiella, A., & Templeton, A. J. Neutrophils in cancer: Prognostic role and therapeutic strategies. *Molecular Cancer*, 2017;16(1), 1–7.
- 28.- Zhou, W. W., Chu, Y. P., & An, G. Y. Significant difference of neutrophil lymphocyte ratio between colorectal cancer, adenomatous polyp and healthy people. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2017;21(23), 5386–5391.
- 29.- Tang, H., Li, B., Zhang, A., Lu, W., Xiang, C., & Dong, J. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal liver metastasis: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 2016;11(7), 1–15.).
- 30.- Xiaoli Z, Xiaobo S, Yonggang H, Yuedong W, Kefeng D. Combined detection of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and CEA as independent prognostic factor in non metastatic patients undergoing colorectal cancer resection is superior to NLR or CEA alone. *BioMed Research International*. 2017; 3809464.
- 31.- Shen, L., Zhang, H., Liang, L., Li, G., Fan, M., Wu, Y., Zhang, Z. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (≥ 2.8) as a prognostic factor for patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation. *Radiation Oncology*, 2014; 9(1), 1–8.
- 32.- Li, M. X., Liu, X. M., Zhang, X. F., Zhang, J. F., Wang, W. L., Zhu, Y., Lv, Y. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 2014;134(10), 2403–2413.
- 33.- Haram, A., Boland, M. R., Kelly, M. E., Bolger, J. C., Waldron, R. M., & Kerin, M. J. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review. *Journal of Surgical Oncology*, 2017;115(4),470–479.
- 34.- Mei, Z., Shi, L., Wang, B., Yang, J., Xiao, Z., Du, P. Yang, W. Prognostic role of pretreatment blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies. *Cancer Treatment Reviews*, 2017;58, 1–13.).

- 35.- Li, H., Zhao, Y., & Zheng, F. Prognostic significance of elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio for patients with colorectal cancer undergoing curative surgery: A meta-analysis. *Medicine*, 2019;98(3), e14126.
- 36.- S. Lino-Silva, A. Salcedo-Hernández, Ruiz-García, L. García-Pérez, Á. Herrera-Gómez. Pre-operative Neutrophils/ Lymphocyte Ratio in Rectal Cancer Patients with Preoperative Chemoradiotherapy. *Med Arch*. 2016;70(4): 256-260.
- 37.- Vano, Y. A., Oudard, S., By, M. A., Têtu, P., Thibault, C., Aboudagga, H., Elaidi, R. Optimal cut-off for neutrophil-to-lymphocyte ratio: Fact or fantasy? A prospective cohort study in metastatic cancer patients. *Plos One*, 2018;13(4), 1–13.
- 38.- Song, Y, Yang, Y., Gao, P., Chen, X., Yu, D., Xu, Y., Wang, Z. The preoperative neutrophil to lymphocyte ratio is a superior indicator of prognosis compared with other inflammatory biomarkers in resectable colorectal cancer. *BMC Cancer*, 2017;17(1),1–8.
- 39.- Zhou, Z. quan, Pang, S., Yu, X. chen, Xue, Q., Jiang, H. yu, Liang, X. jun, & Liu, L. Predictive Values of Postoperative and Dynamic Changes of Inflammation Indexes in Survival of Patients with Resected Colorectal Cancer. *Current Medical Science*, 2018;38(5), 798–808.
- 40.- Ramirez-Ramirez, Luna-Perez P, Silva-Martinez R, Gutierrez de la Barrera M. The neutrophil-lymphocyte index in patients with advanced rectal and its association as a factor of pathological response to treatment with chemoradiation. *Annals of Oncology* 26 (supplement 4): iv1-iv00, 2015.
- 41.- Mahmood K, Naeem M, Rahimnajjad NA. Metformin: The hidden chronicles of a magic drug. *Eur J Int Med* 2013; 24: 20-26.
- 42.- Lord JM, Flight IH, Norman RJ. (2003). Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 327: 951–953.

- 43.- Huttunen KM, Rautio J, Leppänen J, Vepsäläinen J, KeskiRahkonen P. Determination of metformin and its prodrugs in human and rat blood by hydrophilic interaction liquid chromatography. *J Pharma Biomed Anal* 2009; 50: 469-74.
- 44.- Arai M, Uchiba M, Komura H, Mizuochi Y, Harada N, Okajima K. Metformin, an antidiabetic agent, suppresses the production of tumor necrosis factor and tissue factor by inhibiting early growth response factor-1 expression in human monocytes in vitro. *JPET* 2010; 334: 206-13.
- 45.- Hawley SA, Boudeau J, Reid JL, Mustard KJ, Udd L, Makela TP, et al. Complexes between the LKB1 tumor suppressor, STRAD alpha/beta and MO25 alpha/beta are upstream kinases in the AMP-activated protein kinase cascade. *J Biol* 2003;2(4):28.
- 46.- Bauman AE. Updating the evidence that physical exercise is good for health:an epidemiologic review. *J Sci Med Sport* 2004;7:6-19.
- 47.- Hosono K, Endo H, Takahashi H, et al. Metformin suppresses azoxymethaneinduced colorectal aberrant crypt foci by activating AMP-activated protein kinase. *Mol Carcinog* 2010;49:662–671 14.
- 48.- Tomimoto A, Endo H, Sugiyama M, et al. Metformin suppresses intestinal polyp growth in ApcMin/+ mice. *Cancer Sci* 2008;99:2136–2141.
- 49.- Zhang, Z.-J., Zheng, Z.-J., Kan, H., Song, Y., Cui, W., Zhao, G., & Kip, K. E. (2011). Reduced Risk of Colorectal Cancer With Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care*, 34(10), 2323–2328. doi:10.2337/dc11-0512.
- 50.- Dirican A, Kucukzeybek BB, Alacacioglu A, Kucukzeybek Y, Erten C, Varol U, et al. Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer? *Int J Clin Oncol*. 2015; 20(1):70–81.

51.- Rashtak, S., Ruan, X., Druliner, B. R., Liu, H., Therneau, T., Mouchli, M., & Boardman, L. A. (2017). Peripheral Neutrophil to Lymphocyte Ratio Improves Prognostication in Colon Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 16(2), 115–123.e3.

52.- Vallianou G, Evangelopoulos A, Kazazis C. Metformin and Cancer. The review *Diabetic Studies*. 2013. 10.228

XIII. ANEXOS

Anexo 1. Cáncer de Recto AJCC Octava edición

TUMOR PRIMARIO T

Tx Tumor primario no evaluado.

T0 No hay evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ intraepitelial o invasión a la lamina propia

T1 Tumor que invade la submucosa

T2 Tumor que invade la muscularis propia

T3 El tumor invade a través de la muscularis propia en tejidos pericorectal

T4 El tumor invade el peritoneo visceral o invade o se adhiere a órgano o estructura adyacente

T4a El tumor invade a través del peritoneo visceral (incluso perforación del intestino a través del tumor e invasión continua del tumor a través de áreas de inflamación a la superficie del peritoneo visceral)

T4b Tumor invade directamente o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes

Ganglios linfáticos regionales N

Nx Ganglios linfáticos regionales no evaluados

N0 Sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales

N1 Uno a tres ganglios regionales son positivos (tumor en ganglios linfáticos que mide $\geq 0.2\text{mm}$), ó cualquier número de depósitos tumorales están presentes y todos los ganglios linfáticos identificados son negativos

N1a Un ganglio regional es positivo

N1b Dos o tres ganglios regionales son positivos

N1c No hay ganglios regionales positivos, pero existen depósitos tumorales en: subserosa, mesenterio y tejido no peritonizado pericólico, perirectal ó mesocólico

N2 Cuatro o más ganglios regionales son positivos

N2a Cuatro o seis ganglios regionales son positivos

N2b Siete o más ganglios regionales son positivos

Metástasis a distancia M

M0 No hay metástasis a distancia

M1 Metástasis a uno o más sitios distantes u órganos o metástasis peritoneales identificadas

M1a Metástasis a un sitio u órganos sin metástasis peritoneales

M1b Metástasis a dos o más sitios u órganos sin metástasis peritoneales

M1c Metástasis en superficie peritoneal únicamente o con metástasis a otros sitios u órgano

Anexo 2. Criterios Terminológicos Comunes para Reacciones Adversas (CTCAE)

versión 5.0

Término	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Anemia	> 10 g/dl	< 10 g/dl >8 g/dl	< 8 g/dl Indicación de transfusión	Afectación hemodinámica. Urgencia	Muerte
Dolor abdominal	Dolor leve	Dolor moderado, limita actividades	Dolor severo, limita estado de salud	-	-
Diarrea	Incremento < 4 evacuaciones al día	4-6 evacuaciones diarias	>7 por día. Indicación de hospitalización	Afectación hemodinámica. Urgencia	Muerte
síndrome mano- pie (eritrodisestesia palmo-plantar)	Dermatitis o cambios en piel mínimos (eritema, edema)	Cambios en piel (fisuras, sangrados, hiperqueratosis con dolor	Cambios en piel severos, limita estado de salud	-	-

Anexo 3. Evaluación de la toxicidad de la radioterapia

TEJIDO ÓRGANO	0	1	2	3	4
Piel	No cambios	Folicular, eritema pálido o mate/depilación/descamación seca/disminución de la sudoración	Eritema blando o brillante, descamación irregular húmeda/edema moderado	Descamación húmeda confluyente otros además de los pliegues de la piel, edema abrasivo	Ulceración, hemorragia ó necrosis
G.I. bajo incluyendo la pelvis	Ningún cambio	Incrementa la frecuencia o cambios en calidad de los hábitos intestinales no requiere medicación/malestar rectal no requiere analgésicos	Diarrea requiere medicamentos parasimpáticos/no descarga mucosa requiere toallas sanitarias/dolor rectal o a abdominal que requiere analgésicos	Diarrea que requiere cuidados de apoyo parenteral/severa mucositis o rectorragia que necesita toallas sanitarias/distención abdominal (apoyo radiográfico demuestra distención de asas intestinales)	Obstrucción agudo o subagudo, fistula o perforación; hemorragia GI que requiere apoyo transfusional; dolor abdominal o tenesmo que requiere tubo de descompresión o derivación intestinal
Genitourinario	No cambios	Frecuencia urinaria o nicturia hábitos pre-tratamiento/ disuria. Urgencia que no requiere medicación	Frecuencia urinaria o nicturia tan frecuente como cada hora. Disuria, urgencia, espasmo vesical que requiere anestesia local	Frecuencia con urgencia y nicturia horaria o mas frecuente/disuria, dolor pélvico o espasmo vesical que requiere de forma regular narcóticos/hematuria macroscópica con ó sin paso de coágulos	Hematuria que requiere transfusión/obstrucción aguda vesical no secundaria al paso de coágulos, ulceración, o necrosis

Anexo 4. Indicaciones y contraindicaciones de la metformina

Dosificación: adolescentes y adultos se pueden administrar 850 mg/ dos veces /día. Máxima dosis diaria 2-3 g.	
Contraindicaciones	<p>Hipersensibilidad a la metformina o a cualquier componente de la preparación</p> <p>Insuficiencia renal aguda ó crónica</p> <p>Acidosis metabólica aguda ó crónica</p> <p>Cetoacidosis diabética, estados Hipoxémicos.</p> <p>Insuficiencia hepática, cardiaca o renal : Creatinina > 1.2 mg/mL.</p> <p>Estados de deshidratación: GEA</p> <p>Alcoholismo agudo o crónico</p> <p>Intervenciones con anestesia general</p> <p>Investigaciones radiológicas con contraste yodado. Interacciones medicamentosas: nifedipina, furosemida, cimetidina, ranitidina, digoxina, morfina, quinina, trimetropin, vancomicina. Anabolizantes hormonales, anticonceptivos, antihipertensivos, beta-bloqueantes</p>
Efectos adversos	<p>Muy comunes: (10%) gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, dolor de cabeza, dolor abdominal y anorexia, especialmente en las primeras semanas del tratamiento. Estos síntomas son generalmente transitorios</p> <p>Comunes: (1-10%) trastornos del sabor, mialgia, disnea, dolor de pecho.</p> <p>Muy raros: (<0.01%) La reacción más grave, aunque rara, es la acidosis láctica.</p>

Anexo 5. Hoja de captura de pacientes

“USO CONCOMITANTE DE METFORMINA CON QUIMIOTERAPIA-RADIOTERAPIA Y SU EFECTO SOBRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILOS LINFOCITOS COMO FACTOR DE RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO”			
Nombre:		Sexo:	
NSS:			
Dirección:		Teléfono:	
<i>Características anatopatológicas</i>			
Localización del tumor	Recto inferior:	Recto medio	
Distancia margen anal	cms	Extensión Circunferencial	%
Tamaño del tumor	cms	Grado de diferenciación 1. Bien diferenciado 2. Moderadamente diferenciado 3. Poco diferenciado	
Antígeno carcinoembrionario	Microgramo/litro		
Biometría hemática pre tratamiento	Hemoglobina Plaquetas	INL	
Biometría hemática pre quirúrgica	Hemoglobina Plaquetas	INL	
Etapa clínica prequirúrgica	EC I ___ EC IIA ___ EC IIB ___ EC IIC ___ EC IIIA ___ EC IIIB ___ EC IIIC ___ EC IV ___		
Radioterapia Neoadyuvante:	Gray	QT Neoadyuvante:	Capacitabina 5-FU:
Cirugía realizada:	Resección anterior baja	Abdomino perineal	
Abordaje quirúrgico:	Abierta	Laparoscópica	
Intervalo de tratamiento:	Semanas		
Escisión mesorrectal:	Completo:	Casi completo:	Incompleto:
Grados de respuesta patológica:	Respuesta completa Respuesta casi completa Respuesta parcial Respuesta pobre o no respuesta		
Etapa patologica pTNM	EC I EC IIA EC IIB EC IIC	EC IIIA EC IIIB EC IIIC EC IV	
Efectos adversos de la RT	Si _____	No _____	

	Grado _____
Efectos adversos de la QT	Si _____ No _____
Efectos Adversos de la metformina	Grado _____ Si _____ No _____
Ingesta supervisada de metformina	Fecha y hora: