



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA ONCOLÓGICA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:
CIRUGÍA ONCOLÓGICA

**“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”**

**PRESENTA
DRA ANA KAREN RADILLA ACEVEDO**

**TUTOR:
DRA MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ**

CIUDAD DE MEXICO, SEPTIEMBRE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 Ana Karen Radilla Acevedo

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: Karen_azul06@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



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 casie@cie.gob.mx



GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Enmienda Inclusión de Investigadora "Aprobada"

Ciudad de México, a 31 de marzo de 2022

Dra. María de Lourdes Ramírez Ramírez
División de Cirugía, Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México
Presente

En relación al protocolo con 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" con número de folio: F-CNIC-2021-030 y número de registro: R-2021-785-038, el Comité de Ética en Investigación CONBIOÉTICA 09 CEI-00920160601, y el Comité de Investigación COFEPRIS 17 CI 09 015 006, revisaron y se dan por enterados de la inclusión de la Dra. Ana Karen Radilla Acevedo.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,

Dr. José Ramón Paniagua Sierra
Presidente del Comité de Investigación
Coordinación de Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI
COFEPRIS CI: 17 CI 09 015 006

Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Coordinación de Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI
CONBIOÉTICA: 09 CEI 00920160601

EBB/SNN/ F-CNIC-2021-030

ÍNDICE

Marco teórico	6
Justificación	20
Planteamiento del problema	21
Pregunta de investigación	23
Objetivos	24
Hipótesis	25
Material y métodos	26
Consideraciones éticas	37
Recursos, financiamiento	38
Resultados.....	41
Discusión	51
Conclusión	60
Bibliografía	61
Anexos	68

I. MARCO TEORICO

1.- Epidemiologia

El cáncer colorectal presenta alta incidencia y prevalencia a nivel mundial. Según el reporte de GLOBOCAN 2022, se han registrado 1,931,590 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 2022, se reportaron 14,901 (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).

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 mesorectal 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 excisión 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 sobrevida 2,1% y 4,4% pero el ypT0N0M0 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.

3.- 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 sobrevida 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.

4.- 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)

4.1.- 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 colorectal 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 colorectal 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 colon, 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 ($1.34 [0.99 \pm 1.32]$), pero al modificar el punto de corte a 4.0, los resultados tuvieron relación lineal con el riesgo de mortalidad ($1.53 [1.11 \pm 2.10]$) (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 población mexicana, se utilizó de referencia para diseñar este protocolo. (40)por realizarse en

5.- 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 >3 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 >3 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 >3 con RT-QT sin metformina.

VI. HIPÓTESIS

Hipótesis afirmativa. En pacientes con cáncer de recto localmente avanzado que presentan un índice neutrófilo-linfocitos >3 , el uso de metformina concomitante a la RT-QT neoadyuvante, incrementa la respuesta patológica completa

Hipótesis nula. En pacientes con cáncer de recto localmente avanzado que presentan un índice neutrófilo-linfocitos >3 , el uso de metformina concomitante a la RT-QT neoadyuvante, no incrementa la 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 3, que recibirán tratamiento estándar de cáncer de recto (neoadyuvancia con posterior cirugía).

C) DURACION DEL ESTUDIO

EL protocolo actual está contemplado para ejecutarse entre Febrero 2021 a Junio 2023

D) TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizará 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

E) CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- 1 - Diagnóstico de adenocarcinoma de recto tercio medio e inferior localmente avanzado corroborado histológicamente
- 2.- Exclusivamente INL >3 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

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 utilizará 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 expresarán con la mediana y rango intercuartil (RIQ) y se compararan 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 presentará 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. <3 2. > 3	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 captarán 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 calculará 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 obtengan un NLR mayor de 3, serán aleatorizados para conformar dos grupos homogéneos, grupo control y grupo de intervención. Estos grupos recibirán el tratamiento estándar para el cáncer de recto localmente avanzado, neoadyuvancia con quimioterapia y radioterapia. En el grupo de intervención, los pacientes tomarán 850 mg de metformina al día, durante la Qt-RT. Al cumplir entre las 8 y, máximo, 12 semanas del término de la neoadyuvancia, ambos grupos, serán llevados a cirugía. En el prequirúrgico, se volverá a

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

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

Se diseccionarán 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 evaluará con los criterios de Ryan modificados y en porcentaje de respuesta

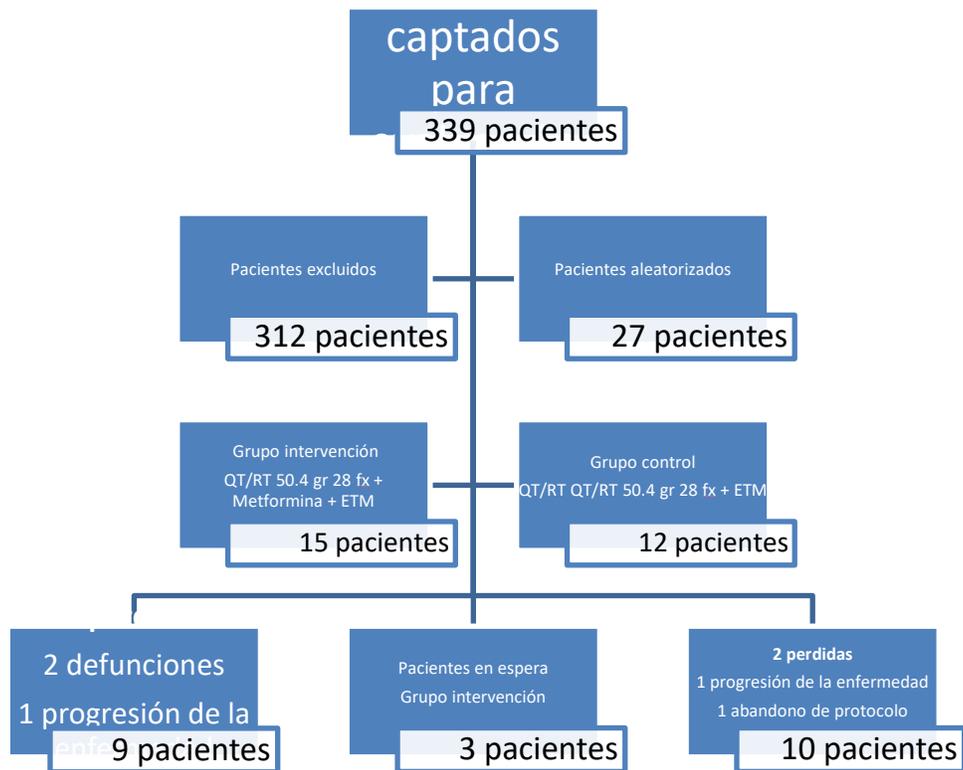
Tipo de respuesta	Grado de respuesta
Sin células viables con respuesta completa	0
Células aisladas o escasos grupos de células viables	1
Cambios de regresion con grupos de células viables (respuesta parcial)	2
Extenso cancer residual sin evidencia de respuesta a tratamiento	3

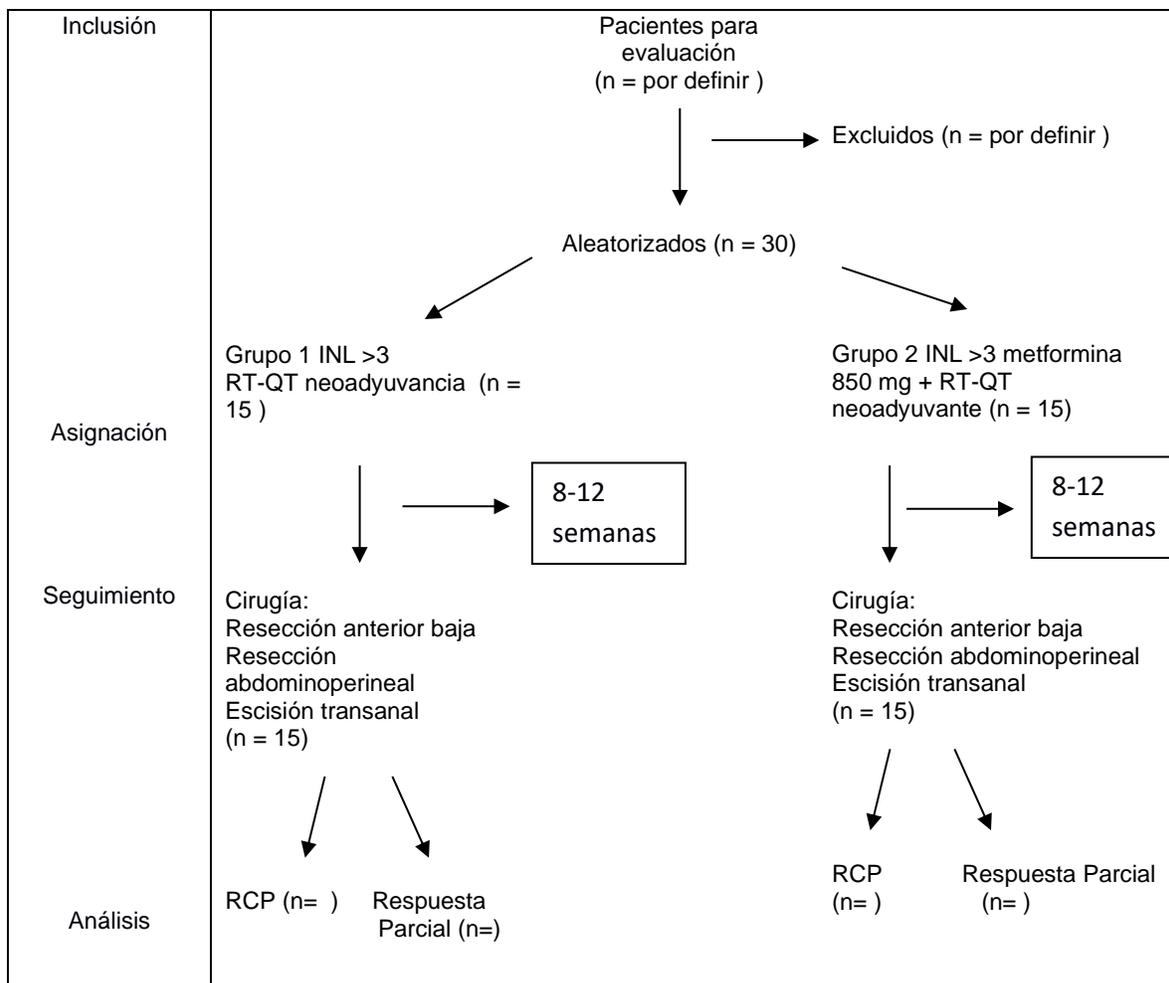
Apego del paciente

Cada paciente será valorado previo a la sesión de RT donde se le dará la metformina bajo supervisión directa durante el turno matutino, esto se registrará en la hoja de captura de pacientes. Al mismo tiempo, se revisarán e interrogarán 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 vigilará los efectos adversos de la 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 realizará 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. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

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			
Semestre	I	II	III
Desarrollo de investigación <ul style="list-style-type: none"> • Toma de biometría hemática para calcular NLR • Aleatorizar pacientes y definir los grupos de estudio • Otorgar metformina al grupo intervención • Inicio de neoadyuvancia QT/RT 	x	x	
<ul style="list-style-type: none"> • Nueva toma de biometría hemática para obtener NLR al término de la neoadyuvancia • Realización de cirugía • Obtener el resultado histopatológico 		x	x
Captura de la información			x
Análisis de datos			x

Semestre I: Marzo 2021- Agosto 2021

Semestre II: Septiembre 2021 – Febrero 2022

Semestre III: Marzo 2022 – Agosto 2023 -- Junio 2023

Duración: 2021-2023

XII RESULTADOS

Se captaron en la preconsulta de tumores de colon y recto del Hospital de oncología entre el año 2021- 2023 un total de 339 pacientes con diagnóstico de cáncer de recto, al ser estudio prospectivo el tamaño de la muestra calculada inicial fue de 30 pacientes, de los cuales 27 pacientes cumplían con los criterios de inclusión para el estudio, los 312 pacientes restantes no fueron elegibles antes de la aleatorización, por múltiples causas, dentro de las cuales podemos mencionar, ser portadores de diabetes mellitus, progresión de la enfermedad, enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, no se alcanzaba el punto de corte del índice neutrófilos/linfocitos los cuales fueron la mayoría de los pacientes, y el inicio de quimioterapia de inducción por el gran diferimiento de inicio de radioterapia, lo que ya no cumplía con el tratamiento estándar de la QT/RT concomitante.

De los 27 pacientes 15 fueron hombres y 12 mujeres, con un promedio de edad de 60.2 años, donde la mediana de edad 62 años, el paciente de menor edad tuvo 37 años y el de mayor edad 81 años.

De acuerdo a la localización del tumor primario la mayoría de los pacientes presento tumor en recto inferior siendo un 70.37% de la población general, el resto tuvo como localización el recto medio representando un 29.62% del total de población ingresada al estudio.

De acuerdo a los 2 grupos de estudio, en el grupo control 9 pacientes presentaron tumor en el recto inferior (75%) y 3 pacientes tenían tumor en recto medio (25%), en el grupo de intervención 10 pacientes tenían tumor en recto inferior

representando un 66.7% y 5 pacientes en recto medio, representando el 33.3%. Con una distancia del margen anal promedio de 3.87 cm en el grupo intervención y 4.3 cm en el grupo control, con una extensión circunferencial en ambos grupos de más del 50%.

El tamaño promedio de los tumores previo a tratamiento en el grupo control fue de 3.1 cm y en el grupo de intervención un tamaño promedio de 3 cm, siendo esta medida el tamaño mínimo y el tamaño máximo de 10 cm, que se presentó en un paciente el cual no fue llevado a cirugía por progresión de la enfermedad con metástasis a nivel pulmonar bilateral, a pesar de concluir tratamiento sistémico con intención neoadyuvante y ante la progresión continuo tratamiento sistémico en contexto paliativo a base de bevacizumab. Cabe mencionar que desde su valoración inicial con los estudios de imagen de extensión la RMN pretratamiento documentaba múltiples adenopatías sospechosas a nivel perirrectal e iliacas las de mayor tamaño de 1.5 cm. El 74% de los pacientes en sus estudios iniciales de RMN se reportaron infiltración a la muscular propia así como infiltración a la fascia mesorrectal.

En cuanto a las variables de laboratorio, la principal a valorar es el INL, en el grupo de metformina se obtuvo un INL promedio de 4.3 y en el grupo control un INL de 3.4, al hacer un análisis multivariado, valorando la asociación entre la variable dependiente INL con el resto de las variables independientes, el grado de diferenciación del tumor así como los niveles de Antígeno carcinoembrionario pretratamiento (inicial) donde el parámetro fue homogéneo en ambos grupos con un nivel promedio de 19 mcg/L, el nivel más elevado que se documentó de ACE fue

en un paciente con un nivel de 157.6 mcg/L, ambos INL y ACE tienen asociación estadísticamente significativa con una $P = 0.02$ y $P = 0.01$ respectivamente; lo que apoya nuestra hipótesis nula. (Tabla 4)

El nivel de hemoglobina promedio previo a inicio de tratamiento fue de 12.6 gr/dl en ambos grupos, 2 pacientes presentaron anemia grado III con un nivel de hemoglobina de 7.8 gr/dL, siendo este el nivel más bajo documentado en la población a estudiar y el nivel más alto fue de 16.5 gr/dL en un paciente. No se analizaron en este estudio causas posibles de anemia, pero durante el interrogatorio por historia clínica algunos pacientes presentaban sangrado crónico transrectal de manera intermitente esto asociado a actividad tumoral.

El recuento plaquetario ningún paciente curso con trombocitopenia, todos mantuvieron niveles de plaquetas arriba de 150 mil con un promedio en el grupo de intervención de 354.4 y en el grupo control 309.

La mayoría de los pacientes presento en ambos grupos de estudio metformina vs control, un grado tumoral moderadamente diferenciado (G2), 73.4% vs 75% respectivamente, en el análisis multivariado esta variable presento asociación con el INL.

De acuerdo al TNM, la mayor parte de los pacientes presento en ambos grupos por un cT3, 2 pacientes presentaron cT4b uno en grupo control y uno en grupo intervención, este último falleció al termino del tratamiento neoadyuvante por progresión de la enfermedad a nivel hepático y pulmonar, así como infiltración de vesícula seminal derecha y múltiples adenopatías sospechosas de actividad tumoral

a nivel mesorrectal, presacras, rectales medias, superiores y cadenas iliacas internas, documentado por RMN, a pesar de presentar una histología adenocarcinoma bien diferenciado.

Todos los pacientes presentaban adenopatías sospechosas clínicas por imagen al momento de la valoración inicial, solo 4 pacientes del grupo control fueron NO pretratamiento.

Ambos grupos fueron llevados a cirugía en un intervalo de 8.75 semanas en el grupo de intervención y 8.56 en el grupo control, cumpliendo los criterios de inclusión. 1 paciente del grupo control fue llevado a cirugía a las 8 semanas post neoadyuvancia y un paciente del grupo intervención fue llevado a cirugía a las 8.1 semanas, el mayor intervalo de tiempo post QT/RT concomitante fue a las 12.6 semanas en un paciente del grupo intervención.

Tabla 4. Asociación de variables con el INL y uso de metformina.

Variables	INL < 3 n = 14 (%)	INL ≥3 n = 13 (%)	p n= 27
Genero			
Masculino	7 (50)	8 (61.5)	0.5
Femenino	7 (50)	5 (38.5)	
Edad			
< 60	8 (57.1)	5 (38.5)	0.3
> 60	6 (42.9)	8 (61.5)	
Grupo			
Control	8 (57.1)	4 (31)	0.1
metformina	6 (42.9)	9 (69)	
Localización			
Medio	4 (29)	4 (31)	0.9
Inferior	10 (71)	9 (69)	
Distancia			
<4	8 (57.1)	8 (61.5)	0.8
>4	6 (42.9)	5 (38.5)	
% Oclusión			
60	7 (50)	7 (53.8)	0.1
>60	7 (50)	6 (46.2)	
Tamaño del tumor			
4	6 (42.9)	7 (53.8)	0.5
8	8 (57.1)		

>4		6 (46.2)	
Grado dif.			
Bien dif.	3 (21.4)	4 (31)	0.02
Mod Dif	11 (78.6)	9 (69)	
ACE			
< 5	9 (64)	6 (46.2)	0.01
>5	5 (36)	7 (53.8)	
Etapa clínica			
II	2 (12.3)	1 (7.7)	0.5
III	12 (85.7)	12 (92.3)	
Respuesta patológica			
RPC	5 (36)	3 (23)	0.1
RP	5 (36)	6 (46)	
perdidos	4 (28)	4 (31)	

El tipo de cirugía que se realizó en la mayoría de los pacientes de ambos grupos fue la Resección anterior baja, solo dos pacientes del grupo intervención fueron llevados a Resección abdomino perineal, los cuales presentaban desde la valoración inicial tumor por encima de la línea dentada y otro paciente a 3 cm del margen anal. 1 de ellos presentó pobre respuesta en el análisis histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica y otra respuesta patológica casi completa con un 1-2% de tumor residual con reducción aproximada del 98%. El abordaje fue en su mayoría abierto en ambos grupos, sin influir en la adecuada resección con escisión mesorectal total ya que en todas las piezas quirúrgicas se reportó la evaluación macroscópica del mesorecto como completa, así como una adecuada cosecha ganglionar para una adecuada etapificación. Tres pacientes del grupo intervención aún están en espera de tiempo quirúrgico de acuerdo al intervalo de tiempo post neoadyuvancia, cabe mencionar que esto es secundario al gran diferimiento que se tiene para recibir el tratamiento de radioterapia en nuestro centro. El tiempo quirúrgico promedio fue de 304 minutos en el grupo control con un sangrado de 497

ml y 294 minutos en el grupo intervención con un sangrado promedio de 312 ml, la cirugía realiza en mayor tiempo duro 415 minutos y la cirugía realizada en menor tiempo duro 205 minutos.

Tabla 2. Tratamiento de pacientes con ca. de recto localmente avanzado y uso de metformina

Variable	Grupo Control n = 12 (%)	Grupo Metformina n = 15 (%)
Tipo de cirugía		
RAP	3 (25)	2 (13.3)
RAB	7 (58.3)	7 (46.7)
No cirugía	2 (16.7)	3 (20)
Abordaje		
Abierto	7 (58.3)	6 (40)
Laparoscopico	3 (25)	3 (20)
No cirugía	2 (16.7)	3 (20)
Tiempo Quirúrgico	304.17 ± 67.9	294.4 ± 69.3
Sangrado	497.1 ± 43	312.2 ± 43

Se obtuvo un total de 3 pacientes con respuesta patológica completa lo que representa un porcentaje global del 15.8%, de los pacientes operados, donde 1 pacientes pertenece al grupo intervención representando un 6.7% en este grupo y dos pacientes al grupo control representando un 16.7% de este grupo. El paciente del grupo metformina presentaba las siguientes características, tumor de recto inferior, una EC inicial IIIB (T3N1M0) un tamaño del tumor de 2 cm con una extensión circunferencial del 60% con un grado histológico moderadamente

diferenciado, un INL pretratamiento de 2 y un INL prequirúrgico de 3, completo tratamiento neoadyuvante y fue intervenido quirúrgicamente a las 9.2 semanas. Los pacientes con RPC del grupo control, uno de ellos presento EC IIA, con un tamaño tumoral de 5 cm y extensión circunferencial de 30%, marcador ACE elevado de 5.36 mcg/L, INL de 4, completo la neoadyuvancia y fue intervenido a las 10 semanas. El segundo paciente fue una EC IIIB con un tamaño tumoral de 3 cm con una extensión circunferencial del 100%, INL de 14, llevado a cirugía a las 10.6 semanas. En los tres pacientes la cirugía que se realizó fue RAB, sin evidencia de células tumorales en la pieza quirúrgica.

De acuerdo a la escala de Ryan modificada con calificación de 1 donde englobamos RPC Y RPCC, se presento en el 36.8% del total de pacientes intervenidos. (Tabla 3)

Tabla 3 Respuesta al tratamiento de paciente con cáncer de recto localmente avanzado y uso de metformina.

Variable	Control n= 12 (%)	Metformina n= 15 (%)	
RPC	2 (16.7)	1 (6.7)	
RPCC	2 (16.7)	2 (13.3)	
RPP	4 (33.3)	4 (26.6)	
sRP	2 (16.7)	2 (13.3)	
Escala de Ryan modificado			Respuesta patológica completa del 15.8%
1	4 (33.3)	3 (20)	
2	4 (33.3)	4 (26.6)	Ryan Mod 1 36.8% (respuesta completa y casi completa)
3	2 (16.7)	2 (13.3)	
Etapa Patológica			
0	2 (16.7)	1 (6.7)	
I	2 (16.7)	1 (6.7)	
IIa	4 (33.3)	4 (26.6)	
IIIb	0 (0)	3 (20)	
IIIc	2 (16.7)	0 (0)	

Tabla 4. Asociación de variables con el INL y uso de metformina.

Variables	INL < 3 n = 14 (%)	INL ≥3 n = 13 (%)	p n= 27
Genero			
Masculino	7 (50)	8 (61.5)	0.5
Femenino	7 (50)	5 (38.5)	
Edad			
< 60	8 (57.1)	5 (38.5)	0.3
> 60	6 (42.9)	8 (61.5)	
Grupo			
Control	8 (57.1)	4 (31)	0.1
metformina	6 (42.9)	9 (69)	
Localización			
Medio	4 (29)	4 (31)	0.9
Inferior	10 (71)	9 (69)	
Distancia			
<4	8 (57.1)	8 (61.5)	0.8
>4	6 (42.9)	5 (38.5)	
% Oclusión			
60	7 (50)	7 (53.8)	0.1
>60	7 (50)	6 (46.2)	
Tamaño del tumor			
4	6 (42.9)	7 (53.8)	0.5
>4	8 (57.1)	6 (46.2)	
Grado dif.			
Bien dif.	3 (21.4)	4 (31)	0.02
Mod Dif	11 (78.6)	9 (69)	
ACE			
< 5	9 (64)	6 (46.2)	0.01
>5	5 (36)	7 (53.8)	
Etapas clínicas			
II	2 (12.3)	1 (7.7)	0.5
III	12 (85.7)	12 (92.3)	
Respuesta patológica			
RPC	5 (36)	3 (23)	0.1
RP	5 (36)	6 (46)	
perdidos	4 (28)	4 (31)	

El total de pacientes que obtuvieron adecuada respuesta patológica siendo estas completa, casi completa y parcial fue un total de 8 pacientes, de estos la mayoría se encontraba en el grupo control y en el grupo de intervención solo 3 pacientes lograron respuesta patológica lo que no fue estadísticamente significativo, en este estudio no se observa que al usar la Metformina aumente la respuesta patológica aunado a esto los pacientes en general presentaron un INL menor al punto de corte

3, por lo que este factor no fue estadísticamente significativo. En ambos grupos la EC que más se presentó fue etapa III, sin embargo tampoco fue estadísticamente significativa de los tres pacientes que tuvieron respuesta patológica completa 2 pacientes eran EC III y un paciente EC I por lo que una etapa temprana no garantiza al menos lo confirmado en este estudio una respuesta patológica completa. (Tabla 6)

La toxicidad estuvo presente en ambos tratamientos sistémicos, presentando síntomas leves, con un grado de toxicidad de 2 en un total de 6 pacientes, los síntomas que mayormente presentaron los pacientes fue mucositis y radiodermatitis en la radioterapia y astenia y adinamia en la quimioterapia.

Tabla 5. Toxicidad del tratamiento por grupo

Variable	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
QT						
Control	6 (50%)	4 (33.3%)	2 (16.6%)	0	0	0
Metformina	6 (40%)	7 (46.6%)	1 (6.6%)	0	0	0
RT						
Control	2 (16.6%)	7 (58.3%)	3 (25%)	0	0	0
Metformina	1 (6,6%)	12 (80%)	1 (6.6%)	0	0	0

Tabla 6 Asociación de variables Respuesta Patológica con INL y el uso de metformina

Variable	RPC n=8 (%)	SRPC n = 11 (%)	P n=19
Edad			
< 60	3 (37.5)	5 (45.5)	0.7
>60	5 (62.5)	6 (54.5)	
Genero			
Hombre	3 (37.5)	6 (54.5)	0.6
Mujer	5 (62.5)	5 (45.5)	
Grupo			
Control	5 (62.5)	5 (45.5)	0.6
Metformina	3 (37.5)	6 (54.5)	
Tercio Recto			
Medio	2 (25)	4 (36.3)	0.5
Inferior	6 (75)	7 (63.7)	
Distancia MA			
1-5 cm	7 (87.5)	7 (63.7)	0.3
>5	1 (12.5)	4 (36.3)	
% Circunferencia			
60	4 (50)	5 (45.5)	0.6
>60	4 (50)	6 (54.5)	
ACE			
<5	4 (50)	6 (54.5)	0.6
>5	4 (50)	5 (45.5)	
INL			
<3	7 (87.5)	5 (45.5)	0.06
>3	1 (12.5)	6 (54.5)	
Etapla clínica			
II	1 (12.5)	2 (18.2)	0.7
III	7 (87.5)	9 (81.8)	
Semanas postRT			
< 8	4 (50)	8 (73)	0.2
>8	4 (50)	3 (27)	

XIII DISCUSIÓN

La Quimio radioterapia neoadyuvante permiten una reducción frecuente (> 70%) del tamaño del tumor o su estadificación y, más raramente (< 25%), una respuesta patológica completa (pCR; ypT0N0). La pCR se asocia con un pronóstico excelente y una supervivencia global del 90%.

Para llegar a esto ha sido necesario múltiples estudios de investigación que con su evidencia han respaldado el manejo hoy estandarizado.

El grupo holandés de cáncer colorrectal en el año 2001 demostró en un estudio con una población de 1805 pacientes con diagnóstico de cáncer de recto localmente avanzado La radioterapia preoperatoria a corto plazo reduce el riesgo de recurrencia local en pacientes con cáncer de recto que se someten a una escisión mesorrectal total estandarizada sin embargo no tuvo impacto en la sobrevida global.

Mas tarde, en el 2004 el grupo alemán de estudio del cáncer de recto dadas las ventajas potenciales de la radioterapia preoperatoria y el hallazgo de que la adición de quimioterapia a la radioterapia mejora la supervivencia en el entorno adyuvante, realizaron un estudio con 799 pacientes Compararon la quimiorradioterapia preoperatoria con la quimiorradioterapia posoperatoria para el cáncer de recto localmente avanzado y aunque tampoco se encontró un impacto en la sobrevida general la QT/RT preoperatoria es el manejo indicado y ofrece mejor tasa de control local, toxicidad reducida y mayor tasa de preservación del esfínter en pacientes con tumores bajos.

J Park y colaboradores En el 2012 comprobó que la respuesta del tumor sirve como un poderoso indicador de respuesta temprana que identifica a los pacientes con excelente pronóstico a largo plazo, aquellos con un alto riesgo de recurrencia que pueden ser candidatos para la intensificación del tratamiento sistémico.

El grado de respuesta varía entre los pacientes: algunos casi no muestran respuesta y otros exhiben una respuesta patológica completa (RC). Los factores asociados con la pCR son controvertidos.

Se han estudiado biomarcadores asociados a la RPC, entre ellos los asociados a la respuesta inflamatoria como el Índice neutrófilo-linfocito (INL). La inflamación puede desempeñar un papel importante en la progresión del cáncer y se ha informado que una proporción alta de neutrófilos/linfocitos (NLR) es un indicador de mal pronóstico en varias neoplasias malignas.

En este estudio se trató de confirmar la hipótesis alterna; pacientes con cáncer de recto tratados con QT/RT neoadyuvante más el uso de metformina en un ambiente con un INL elevado, incrementa el porcentaje de respuesta patológica completa.

No existe un consenso establecido para un punto de corte de INL, sin embargo de los estudios más representativos en la literatura se toma un INL de 4, Sin embargo, en nuestro estudio no pudimos alcanzar ese nivel sin que se vieran afectados el resto de los criterios de inclusión, por lo que solicitamos una enmienda al comité de ética e investigación para recalcular el INL donde otorgamos como punto de corte un INL de 3.

En el 2015 L. Ramirez Ramirez y colaboradores realizaron un estudio en CMNSXXI HO con un total de 222 evaluaron como factor predictor de RPC el INL con un punto de corte >4 y < 4 , encontrando que aquellos pacientes que presentaban un INL bajo en este caso menor a 4 tuvieron un 42.7% de RPC, por lo que puede emplearse como predictor de pretratamiento y respuesta patológica. Esto apoya los resultados que arrojó nuestro estudio en el análisis univariado donde a pesar de que no fue estadísticamente significativo la mayor población que presentó RPC presentaron a su vez un INL <3 que fue nuestra medida de corte, lo que refleja un microambiente tumoral con menor inflamación.

En un metaanálisis publicado en Mayo 2014 por Arnaud J. Templeton y colaboradores, utilizaron diferentes medias de punto de corte el INL para evaluar La supervivencia general (SG), la supervivencia específica del cáncer (CSS), la supervivencia libre de progresión (SSP) y la supervivencia libre de enfermedad (SSE), ellos no evaluaron la respuesta patológica en los diferentes tumores sólidos evaluados, por ejemplo El punto de corte mediano INL alto para evaluar la supervivencia global fue de 4,0 donde El efecto pronóstico fue mayor en el mesotelioma (HR = 2,35; IC del 95 % = 1,89 a 2,92), seguido del cáncer de páncreas (HR = 2,27; IC del 95 % = 1,01 a 5,14), el carcinoma de células renales (HR = 2,22; 95 % IC = 1,72 a 2,88), carcinoma colorrectal (HR = 1,91; IC 95% = 1,53 a 2,39).

En la supervivencia específica del cáncer el punto de corte mediano para INL alto fue 3.85, supervivencia libre de progresión fue 3,0, supervivencia libre de enfermedad el punto de corte mediano para INL alto fue 5,0, y en todos fue

estadísticamente significativo, el método de selección de los puntos de corte de INL permaneció sin estar claro en dicho estudio.

Durante la captación inicial de pacientes para este estudio, se encontró que a mayor INL había mayor carga tumoral, esto se confirmó al completar protocolo, con estudios de imagen de extensión se documentó actividad metastásica hepática y pulmonar bilateral lo que apoya lo descrito en la literatura, un INL elevado se asocia con un pobre pronóstico y por lo tanto una pobre supervivencia, estos hallazgos nos llevó a modificar nuestro punto medio de corte de INL a 3. Sin embargo, es importante mencionar que esta conducta cambio con la población final ingresada al estudio, aquellos pacientes que presentaron $INL > 3$, no necesariamente presentaron mayor actividad tumoral, la mayoría de los pacientes con un tamaño tumoral >4 cm que fue nuestro punto de corte, así como el porcentaje de oclusión $>60\%$ se encontraban en el grupo que presento un $INL < 3$, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa. En el análisis bivariado la mayoría de los pacientes que presentaron RPC presentaron un $INL < 3$ lo que apoya lo reportado en la literatura, sin embargo, en nuestro estudio esto no fue estadísticamente significativo.

Son pocos los estudios reportados sobre el efecto de la metformina concomitante con la QT/RT neoadyuvante que mejoran la respuesta patológica completa en pacientes no diabéticos, la mayoría de los estudios que indagan este fin tiene población de pacientes diabéticos que usen como parte de su tratamiento metformina y los comparan con pacientes diabéticos sin metformina.

Existe un estudio Un estudio piloto prospectivo de fase I/II publicado en julio 2021 por Wong CS, Chu W, Ashamalla S, y colaboradores, que incluyó un total de 16 pacientes no diabéticos con diagnóstico de cáncer de recto que recibieron QT/RT concomitante neoadyuvante. La radiación consistió en 50,4 Gy en 28 fracciones diarias con capecitabina diaria simultánea (825 mg/m² dos veces al día). Los participantes se autoadministraron metformina (500 mg dos veces al día) 2 semanas antes, durante y durante 4 semanas después de la QT/RT. Tres pacientes tuvieron una respuesta clínica completa (cCR) y no fueron sometidos a cirugía. De los 12 pacientes sometidos a cirugía, hubo dos pCR, Cinco pacientes tuvieron enfermedad residual mínima, 3 tuvieron una respuesta menor y 2 tuvieron una respuesta mínima Se necesitará un total de 85 pacientes para obtener un IC del 95 % con un margen de error del 10 %. Estos resultados piloto son alentadores y servirán para perfeccionar el diseño y la realización de un futuro ensayo de fase 2 para determinar si agregar metformina a la TRC mejora las tasas de pCR.

La sociedad americana de oncología en el 2016 publicó un estudio acerca del efecto del intervalo del tiempo entre neoadyuvancia y cirugía y su impacto en la RPC, la población estudiada tenía tumores T3 en su mayoría como en nuestro estudio, localización de Recto inferior y en una edad promedio de 60 años, en los cuales evaluaron cirugía posterior a neoadyuvancia en un intervalo de tiempo de 7 semanas vs 11 semanas, se demostró que postergar el tiempo quirúrgico a 11 semanas no aumenta la tasa de respuesta patológica completa, mas si aumenta la tasa de morbilidad postoperatoria y una peor calidad de la escisión mesorrectal.

Kalady et al después de examinar una serie de 306 pacientes con cáncer de recto. La tasa de pCR aumentó del 16,3 % (14 de 86) en el grupo que se sometió a cirugía en < 8 semanas al 30,8 % (28 de 91) en el otro grupo (P = 0,03).

Todos nuestros pacientes fueron llevados a cirugía con un intervalo de tiempo promedio de 8 semanas en ambos grupos de estudio, por lo que en nuestro ensayo no tuvo impacto estadístico. Los pacientes que presentaron respuesta patológica completa y casi completa fueron llevados a cirugía con un intervalo de tiempo entre 8-11 semanas, solo un paciente fue llevado a cirugía a las 12.6 semanas post QT/RT y en el se obtuvo una respuesta patológica parcial.

Lai, IL., You, JF., Tsai, WS. et al. Publico en julio 2023 en la Revista mundial de oncología quirúrgica una revisión sistemática y metanálisis abarcó ocho cohortes de siete estudios, si la metformina aumenta la respuesta patológica en cancer de recto con quimioradioterapia neoadyuvante, fue un total de 2294 pacientes en total, donde incluyeron pacientes diabéticos con uso de metformina, pacientes diabéticos sin uso de metformina y pacientes no diabéticos sin uso de metformina, en nuestro estudio un criterio de exclusión era ser portador de diabetes mellitus. El mayor riesgo de malignidad en pacientes con DM podría estar relacionado con un nivel elevado de insulina circulante que da como resultado el crecimiento y la proliferación celular. El efecto sustancial de la DM tipo 2, como el estrés oxidativo y la inflamación crónica, también tiene un impacto en la aparición y progresión del CCR.

Este tema suele ser contradictorio ya que la literatura reporta que pacientes portadores de diabetes mellitus en tratamiento con insulina aumenta el riesgo de cáncer colorrectal, en otro escenario el paciente diabético en tratamiento con metformina se disminuye ese riesgo. Los resultados en los grupos antes mencionados reflejo un resultado favorable del uso de metformina, La proporción general de pCR fue del 23,4% en los pacientes con DM que usaban metformina, del 13,6% en los pacientes con DM sin usar metformina y del 16,3% en los pacientes no diabéticos. En nuestro estudio se obtuvo una respuesta patológica global del 15.8% que coincide con el porcentaje reportado en la literatura del beneficio del tratamiento RT/QT concomitante neoadyuvante seguido de ETM de un 15 -20 u existe literatura que reporta hasta un 25%, en nuestro estudio en el grupo metformina en el cual se esperaba aumentara la tasa de RPC no se obtuvo ese resultado, la respuesta patológica completa se presentó solo en 1 paciente representado el 6.7%. Aquí podríamos tener un sesgo en nuestro estudio, debido a que se perdió población que se aleatorizo y pertenecían al grupo metformina pero algunos no siguieron en el protocolo por progresión, otros por perdida de seguimiento y tres pacientes del grupo metformina aún están en espera de tiempo quirúrgico.

Varios estudios han demostrado que el nivel sérico de CEA previo al tratamiento se asocia con RPC posterior al QT/RT neoadyuvante, reducción de estadificación y supervivencia.

Angelo Restivo y colaboradores en el 2012 publicó un estudio con 260 pacientes que dividieron en dos grupos RPC y sin RC, con el objetivo de evaluar los parámetros clínicos previos al tratamiento como factores predictivos de la respuesta patológica completa después de la quimiorradioterapia, en el análisis multivariado encontraron que Un CEA <5 ng/dl y una distancia desde el borde anal >5 cm se correlacionaron con la RCP.

Sin embargo en nuestro estudio ambos grupos presentaron el mismo nivel promedio pretratamiento lo que no fue estadísticamente significativo, en el análisis multivariado, si se presentó una asociación estadísticamente significativa un ACE por arriba de 5 que fue nuestro punto de corte, un mayor número de pacientes presentó un INL >3 y la mayoría de los pacientes que presentaron un ACE menor a 5 presentaron una INL <3 , en el análisis multivariado con la variable dependiente RPC, el resultado fue homogéneo, la mitad de los pacientes presentaron un nivel ACE >5 y la otra mitad un nivel ACE <5 , no siendo estadísticamente significativo, es importante mencionar que en este mismo análisis se observó que la mayoría de los pacientes que no tuvieron respuesta patológica, presentaron un nivel ACE <5 .

Se tuvieron pérdidas en el estudio en un total de 5 pacientes, dos defunciones, 2 pacientes con progresión de la enfermedad que ameritaban tratamiento sistémico en contexto paliativo y 1 paciente que abandonó el protocolo al concluir la terapia sistémica sin aceptar tratamiento sistémico candidata a resección abdomino perineal.

3 pacientes incluidos en el protocolo pertenecientes al grupo metformina aun están en espera de completar el intervalo de tiempo para ser llevados a cirugía por lo que esta pendiente valorar la respuesta patológica en estos pacientes.

El tamaño mínimo de la muestra en cualquier estudio para que esta sea representativa de la población a estudiar debe ser 30 unidades a evaluar o en este caso 30 pacientes, Para recuperar las pérdidas que se presentaron en este analisis y tratar de mantener los resultados del fenómeno que estamos evaluando se incrementara la muestra en un 20% lo que incrementaría a 6 pacientes más a nuestra población de estudio.

XIV CONCLUSIÓN.

Aunque uno de los mecanismos de la metformina es un efecto antiinflamatorio, así como también un sensibilizador para la radioterapia, no tuvo impacto estadístico al menos en nuestro estudio para favorecer el porcentaje de respuesta patológica completa en el grupo intervención, donde se otorgó metformina con ese objetivo, sin embargo la RPC global en nuestro estudio aun siendo una muestra pequeña coincide con el porcentaje reportado en la literatura con aquellos pacientes que reciben unicamente el tratamiento estándar (QT/RT concomitante seguido de ETM) para cáncer de recto y son llevados al intervalo de tiempo recomendados 8-12 semanas

El valor de INL aunque no fue estadísticamente significativo ($P= 0.06$) la mayoría de los pacientes que presentaron respuesta patológica completa tuvieron un INL <3 . Por lo que si podría ser un factor predictor de respuesta en estos pacientes con el beneficio que ofrece de ser accesible y económico.

XV. 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. Dothe 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

XVI. 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/diminución 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	Hipersensibilidad a la metformina o a cualquier componente de la preparación Insuficiencia renal aguda ó crónica Acidosis metabólica aguda ó crónica Cetoacidosis diabética, estados Hipoxémicos. Insuficiencia hepática, cardiaca o renal : Creatinina > 1.2 mg/mL. Estados de deshidratación: GEA Alcoholismo agudo o crónico Intervenciones con anestesia general Investigaciones radiológicas con contraste yodado. Interacciones medicamentosas: nifedipina, furosemida, cimetidina, ranitidina, digoxina, morfina, quinina, trimetropin, vancomicina. Anabolizantes hormonales, anticonceptivos, antihipertensivos, beta-bloqueantes
Efectos adversos	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 Comunes: (1-10%) trastornos del sabor, mialgia, disnea, dolor de pecho. Muy raros: (<0.01%) La reacción más grave, aunque rara, es la acidosis láctica.

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 anatómicas</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 ___ ECIIB ___ ECIIC ___ ECIIIA ___ ECIIB ___ ECIIC ___ 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 patológica 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 _____ Grado _____		
Efectos Adversos de la metformina	Si _____ No _____		
Ingesta supervisada de metformina	Fecha y hora:		



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Carta de consentimiento informado para participación en
protocolos de investigación (adultos)

Nombre del estudio:	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
Lugar y fecha:	Hospital Oncología Siglo XXI, Ciudad de Mexico
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	El objetivo de este estudio es buscar la disminución de causas; como es la inflamación resultante de su enfermedad, mediante la administración de un medicamento llamado metformina, mientras usted se encuentre en tratamiento con Radioterapia y Quimioterapia. El cual, por sus características y uso frecuente en otras enfermedades, se conoce es seguro y no ocasiona efectos graves para su salud. Todo lo anterior en la búsqueda de que el tumor no recaiga, mejore la respuesta al tratamiento y las posibilidades de sobrevivir a largo plazo
Procedimientos:	Si usted acepta participar, se integrara con un conjunto de pacientes con las mismas características de usted y se dividirán en dos grupos que serán asignados por aleatorización. Se les tomará una muestra de sangre (biometría hemática) para calcular el Índice neutros linfocitos. En el grupo control recibirán tratamiento habitual quimioterapia y radioterapia y en el grupo de intervención, tomará metformina como lo indicará la receta médica (850mg/día) durante el tiempo de la administración de Quimioterapia y Radioterapia. A las 8-12 semanas del término de tratamiento, se realizara su cirugía y la pieza quirúrgica se estudiara en el servicio de patología, donde se definirá la respuesta completa que se logró, recibiendo una copia del reporte histopatológico definitivo
Posibles riesgos y molestias:	Se han encontrado efectos secundarios en la toma de metformina como pueden ser: náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, dolor de cabeza, dolor abdominal y falta de apetito, especialmente en las primeras semanas del tratamiento y que generalmente se retiran sin necesidad de algún otro manejo médico. Algunos otros menos comunes son: trastornos del sabor, dolores musculares, dificultad para respirar, dolor de pecho, alergia a los componentes del medicamento que conlleven a una reacción severa que amerite hospitalización y manejo especializado.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Obtener información útil que pueda modificar el tratamiento actual en la población de cancer de recto localmente avanzado.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	En caso de usted tener dudas sobre el tratamiento y las opciones posibles del mismo, podrá comunicarse con el responsable del estudio.
Participación o retiro:	En caso de que usted no desee continuar con la participación en el estudio podrá retirarse del mismo, suspendiendo el tratamiento indicado sin que este afecte la atención médica y seguimiento en el Instituto. Es

decir se continuará con su atención y tratamiento dentro del servicio de colon y recto de manera habitual y por ningún motivo será dado de alta o se derivara a otro hospital. Así como en caso de presentar alguno de los efectos secundarios mencionados con anterioridad por el uso del medicamento se suspenderá y dará de baja del estudio, con el fin de no conducir a mayores riesgos su salud.

Privacidad y confidencialidad:

Los cuestionarios e información obtenida durante el estudio, así como los datos personales y la obtención de muestras se mantendrán bajo confidencialidad del responsable del estudio; es decir ninguno de los datos será revelado o publicado fuera de los usos de la Institucion y su expediente clínico.

Para la colección del material biológico:

- No autorizo que se tome la muestra.
----- Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndoseme explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar	_____
	Nombre y firma
Si acepto participar	_____
	Nombre y firma

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador
Responsable:
Colaboradores:

María de Lourdes Ramírez Ramírez malulys@hotmail.com
TEL: 5627 6900 EXT 26624

Rodríguez Colima Jonathan Omar omarjrcolima@hotmail.com
TEL: 3312886529

Radilla Acevedo Ana Karen karen_azul06@hotmail.com
TEL: 744 292 67 65

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante

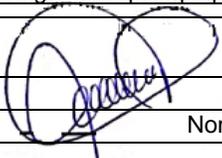
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

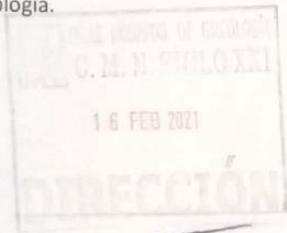
Título del protocolo de investigación: Uso concomitante de metformina con quimioterapia-radioterapia y su efecto sobre el índice neutrófilos linfocitos como factor de respuesta patológica completa en cáncer de recto localmente avanzado.	
Investigadora o el Investigador Responsable: Rodríguez Colima Jonathan Omar	
Lugar donde se desarrolla el protocolo: UMAE Oncología Siglo XXI	
Implicaciones de Bioseguridad	
Marque las opciones que aplique a su protocolo	Tipo
<input checked="" type="checkbox"/> Material biológico infecto-contagioso.	Toma de biometría hemática Manejo de pieza quirúrgica en el servicio de patología
<input type="checkbox"/> Cepas patógenas de bacterias, virus o parásitos	
<input type="checkbox"/> Material radioactivo.	
<input type="checkbox"/> Animales genéticamente modificados.	
<input type="checkbox"/> Células genéticamente modificadas.	
<input type="checkbox"/> Vegetales genéticamente modificados.	
<input type="checkbox"/> Material que pueda poner en riesgo la salud del personal.	
<input type="checkbox"/> Material que pueda poner en riesgo la salud del derechohabiente.	
<input type="checkbox"/> Material que pueda afectar el medio ambiente.	
<input type="checkbox"/> Animales de laboratorio, granja o vida silvestre	
<input type="checkbox"/> Trasplante de células, tejidos u órganos.	
<input type="checkbox"/> Terapia celular.	
La normatividad sobre Bioseguridad relacionada con este protocolo, debe mencionarse en el apartado de "Aspectos de Bioseguridad" del protocolo de investigación. También se debe manifestar que existe evidencia documental auditable en el sitio donde se desarrolla el protocolo:	
a)	Permisos y/o licencias oficiales que se requieran para llevar a cabo el trabajo propuesto
b)	Las instalaciones de los laboratorios involucrados se encuentran en estado satisfactorio de operación y son adecuadas para llevar a cabo el trabajo propuesto.
c)	El equipo a utilizar se encuentra en estado satisfactorio de operación
d)	Existen dispositivos personales de protección que se encuentran en estado satisfactorio de operación.
e)	Los involucrados en el protocolo, incluyendo a los estudiantes que participen en el mismo, han recibido la capacitación necesaria para trabajar con el material señalado anteriormente.
f)	Se mantendrán las condiciones adecuadas de instalaciones, equipo y personal durante el desarrollo del protocolo y que el protocolo se suspenderá en caso de haber alguna irregularidad.
La Investigadora o el Investigador Responsable declara que conoce, ha leído los requisitos para protocolos de investigación con implicaciones de bioseguridad del IMSS, y cumplirá las normas, reglamentos y manuales de bioseguridad que apliquen al protocolo.	
	María de Lourdes Ramírez Ramírez
	Nombre y firma de la Investigadora o Investigador Responsable
	Nombre y firma del Jefe de Bioterio (protocolos que incluyan el uso de animales)
	Nombre y firma del encargado de Seguridad de Radioactividad (protocolos que incluyan el uso de radioactividad)



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD,
UMAE "HOSPITAL DE ONCOLOGÍA", CMNSXXI
LICENCIA SANITARIA 11AM09006051

Ciudad de México 16 de febrero 2021

Por medio de la presente yo **Dr Rafael Medrano Guzmán** director del hospital general de la **UMAE hospital de oncología CMN SXXI**, consiento, en caso de ser autorizado por el comité nacional de investigación, la realización del protocolo: **"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**, en nuestras instalaciones del hospital de oncología CMN SXXI, con la participación de los servicios de Colon y recto, Radioterapia, Oncología médica y patología.



Dr Rafael Medrano Guzman
Director UMAE Oncología

Dra María de Lourdes Ramírez Ramírez
Investigadora principal