

REVISIÓN: ASOCIACIÓN DEL DETERIORO DEL ESTADO INMUNONUTRICIONAL CON EL CÁNCER COLORRECTAL: REVISIÓN DE LA PATOGENIA, LOS SCORES Y LOS EFECTOS SOBRE EL PACIENTE OPERADO

Martín Bailón-Cuadrado, Baltasar Pérez-Saborido, Javier Sánchez-González, Mario Rodríguez-López, Katherine Plúa-Muñiz, Francisco J. Tejero-Pintor, Ekta Choolani-Bhojwani, David Pacheco-Sánchez.

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. Valladolid, España.

Correspondencia: para contactar con el autor accionar [aquí](#) (Martín Bailón-Cuadrado).

ABSTRACT:

El cáncer colorrectal es un importante problema sociosanitario tanto por su elevada incidencia como por la relevancia de sus complicaciones. En el paciente oncológico se genera una interacción entre el tumor y el propio huésped, a raíz de la que se desencadena una reacción inflamatoria sistémica que, a su vez, conduce a una situación de desnutrición.

Por este motivo, en las últimas décadas se ha analizado la íntima relación que existe entre el cáncer y el estado nutricional e inflamatorio. Para tal efecto, se han desarrollado diferentes índices y scores, calculados mayoritariamente a partir de variables obtenidas de una analítica sanguínea preoperatoria.

Hemos revisado en la literatura científica reciente los principales scores definitorios del estado nutricional e inflamatorio y su relación con la aparición de complicaciones tras la cirugía del cáncer colorrectal en particular.

De este modo, hemos podido comprobar como la alteración del estado nutricional e inflamatorio de los pacientes oncológicos, cuantificado mediante estos scores, se relaciona con una tendencia hacia una mayor morbilidad y mortalidad tras la cirugía del cáncer colorrectal.

Palabras clave: estado nutricional; estado inflamatorio; morbilidad; cáncer colorrectal.

ARTÍCULO DE REVISIÓN:

1 Objetivo:

Hemos llevado a cabo una revisión bibliográfica descriptiva acerca de los cambios en el estado nutricional e inflamatorio en los pacientes oncológicos, y cómo el deterioro del mismo, evidenciado por diferentes scores desarrollados en los últimos años, se relaciona con la aparición de complicaciones postoperatorias tras la cirugía del cáncer colorrectal.

2 Patogenia del deterioro inmunonutricional del paciente oncológico.

En el paciente oncológico se genera una interacción entre el tumor y el propio huésped, desencadenándose una reacción inflamatoria sistémica que, a su vez, conduce a una situación de desnutrición.

El tumor interactúa con el huésped generando una respuesta inflamatoria sistémica mediante la liberación de diversas citoquinas como las interleuquinas (IL) IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, el tumour necrosis factor α (TNF α) o el macrophage

inhibitory cytokine 1 (1). Éstas provocan anorexia, tendencia al catabolismo, alteraciones neuroendocrinas y la liberación de reactantes de fase aguda. Además, el tumor libera de forma directa factores que estimulan el catabolismo, como el TNF α , el proteolysis inducing factor, la adiponectina o el lipid mobilising factor, lo que se traduce en un aumento de proteólisis y lipólisis (2).

2.1 REACTANTES DE FASE AGUDA.

La liberación de citoquinas por el propio tumor estimula la liberación de reactantes de fase aguda por parte del hígado del huésped. Los reactantes positivos de fase aguda más relevantes son la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno (3). Los niveles plasmáticos de PCR en pacientes oncológicos se han relacionado de forma significativa con pérdida de peso, anorexia, hipercatabolismo y peor pronóstico oncológico (4,5).

Por el contrario, existe un descenso de los niveles de reactantes negativos de fase aguda. El más importante es la albúmina, cuya concentración plasmática se reduce ante situaciones de respuesta inflamatoria sistémica (6). Se ha observado que la tasa de síntesis de esta proteína no disminuye en estas situaciones, pero sí aumenta su consumo. Por un lado, el tumor actúa como una “trampa”, captando proteínas plasmáticas que degrada para su propio crecimiento (7). Por otro lado, existe una gran extravasación de albúmina favorecida por el aumento de permeabilidad vascular que genera el TNF α (8).

2.2 ANOREXIA.

El apetito y el nivel de gasto energético se regulan a nivel del hipotálamo mediante un equilibrio entre estímulos orexígenos y anorexígenos. El neuropéptido Y constituye el principal estímulo orexígeno, potenciando el efecto parasimpático, lo que genera aumento de apetito y un menor gasto de energía. La

proopiomelanocortina actúa como el principal estímulo anorexígeno, potenciando el efecto simpático, lo que genera un mayor gasto energético y una disminución del apetito (9).

La leptina es una proteína que actúa como regulador del equilibrio entre estímulos orexígenos y anorexígenos. Su nivel es directamente proporcional al nivel de grasa del tejido adiposo. Actúa como un estímulo anorexígeno, disminuyendo el apetito y aumentando el gasto de energía. Ante un estado de respuesta inflamatoria sistémica, la IL-1 y el TNF α estimulan de forma muy importante el efecto de señalización de la leptina, mediante un aumento de la síntesis del ácido ribonucleico mensajero de ésta. Esto genera un estado de anorexia y de aumento del gasto energético en el paciente oncológico (10).

2.3.- PROTEÓLISIS

El *proteolysis inducing factor* se libera desde el tumor y desempeña un papel crucial en la proteólisis mediante la estimulación de la degradación de proteínas. El mecanismo se centra en la activación del factor de transcripción *nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells*, que permite, a su vez, la activación de la vía ubiquitina-proteasoma (11). Esto genera una gran degradación de proteínas y una subsecuente sarcopenia en el paciente oncológico.

2.4.- LIPOLISIS

El *lipid mobilising factor* es creado por el propio tumor y cumple un papel fundamental en la lipolisis. Por un lado, estimula la adenil-ciclase en procesos dependientes de guanosina trifosfato, lo que aumenta la lipolisis (12). Por otro lado, interactúa con el receptor adrenérgico β_3 aumentando el efecto lipolítico que ejercen las catecolaminas sobre el tejido adiposo (13). Mediante estos dos mecanismos, se potencia la lipolisis en el paciente oncológico.

1.5.- ALTERACIONES NEUROENDOCRINAS

Durante el proceso de respuesta inflamatoria sistémica generado por la interacción entre el tumor y el huésped se produce un descenso de hormonas anabólicas (insulina, hormona del crecimiento, testosterona) y un aumento de hormonas catabólicas (cortisol, miostatina). De este modo, el paciente oncológico presenta una marcada resistencia a la insulina y a la hormona del crecimiento, hipogonadismo y niveles elevados de cortisol (14,15).

Además, esta respuesta inflamatoria sistémica provoca un desequilibrio del sistema nervioso autónomo hacia un predominio de la actividad adrenérgica, lo que estimula la angiogénesis y favorece el crecimiento del tumor (16).

3 Scores inmunonutricionales.

En las últimas décadas se ha analizado en profundidad la íntima relación que existe entre el estado inflamatorio y nutricional con el cáncer. En consecuencia, para cuantificar esta situación, se han desarrollado diferentes índices y *scores*, calculados mayoritariamente a partir de variables obtenidas de una analítica sanguínea preoperatoria.

3.1.- PROGNOSTIC NUTRITIONAL INDEX (PNI)

En 1984, Onodera desarrolló un índice biparamétrico para valorar el estado nutricional de los pacientes oncológicos, con la intención de predecir las posibles complicaciones postoperatorias que éstos pudieran desarrollar (17). Se calcula mediante una simple fórmula matemática utilizando valores obtenidos de una analítica del paciente:

$$\text{PNI} = (\text{Albúmina en suero [g/dL]} \times 10) + (\text{Linfocitos}/\mu\text{L} \times 0,005)$$

Cuanto menor es el resultado de esta variable, peor será el estado inmunonutricional del paciente. Se han utilizado diferentes valores de corte para definir los niveles de riesgo. En estudios prospectivos los más utilizados han sido 40 y/o 45, para establecer dos o tres grupos de riesgo. Mientras que en los retrospectivos se han empleado curvas de regresión logística para establecer otros valores de corte con los que se logra una mayor sensibilidad y especificidad para cada muestra concreta (17).

El PNI se relaciona de forma estadísticamente significativa con un peor estadiaje anatomopatológico, es decir, con una enfermedad más avanzada en cuanto a invasión local, adenopatías patológicas o metástasis a distancia (18,19).

Se trata de una variable que influye de forma independiente y estadísticamente significativa en el pronóstico oncológico de diversos cánceres, obteniéndose peor supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) cuanto menor es su valor (20–22).

Así mismo, se vincula de forma inversamente proporcional con una mayor tasa de complicaciones tras cirugía curativa para cáncer colorrectal (CCR), especialmente para aquellas graves (Clavien-Dindo \geq III) e infecciosas, aunque existen aún muy pocos artículos publicados (23–25).

3.2.- GLASGOW PROGNOSTIC SCORE (GPS)

Este índice fue desarrollado por el *Royal Infirmary* de la Universidad de Glasgow, en 2004. Utiliza los valores de albúmina y de PCR para estimar el estado inmunonutricional que presentan los pacientes oncológicos (26,27). Se le asigna 1 punto si el valor de PCR es > 10 mg/L, también se le asigna 1 punto si el valor de albúmina es $< 3,5$ g/dL. Por lo tanto puede tener valores de 0, 1 o 2 (ver **tabla 1**). De

este modo, se establecen diferentes niveles de estado inmunonutricional. Cuanto mayor es su valor, mayor es la respuesta inflamatoria sistémica del paciente.

Valores de GPS		PCR (mg/L)	
		≤ 10	> 10
Albúmina (g/dL)	≥ 3,5	0	1
	< 3,5	1	2

Tabla 1: Puntuación del GPS en función de los valores de PCR y albúmina.

En múltiples estudios se ha evidenciado que se trata de una variable que se relaciona de forma independiente y estadísticamente significativa con el pronóstico oncológico de diversos cánceres, en especial del colorrectal. De tal modo, cuanto mayor es su valor, peores resultados de SG y SLE se obtienen (28–31).

Aunque se ha estudiado en menor profundidad, también se ha advertido que el GPS tiene una relación significativa con la tasa de complicaciones tras cirugía curativa de CCR, en especial con aquellas infecciosas (32,33).

3.3.- MODIFIED GLASGOW PROGNOSTIC SCORE (mGPS)

Al igual que el índice previo, también fue desarrollado por el *Royal Infirmary* de la Universidad de Glasgow, en 2007. Al igual que el GPS, utiliza los valores de albúmina y de PCR para estimar el estado inmunonutricional que muestran los pacientes oncológicos. Observaron que aquellos pacientes con un GPS de 2 presentaban un pronóstico oncológico mucho peor que los que tenían un GPS de 1. Además, apreciaron que la hipoalbuminemia sin elevación de PCR es muy poco frecuente y que la albúmina tenía peor capacidad pronóstica que la PCR. Por estos motivos, se le otorga 1 punto si la PCR es > 10 mg/L y otro punto adicional si la albúmina es < 3,5 g/dL además de la elevación de la PCR. De este modo, la hipoalbuminemia sin elevación de la PCR obtendría 0 puntos (34).

El mGPS se relaciona de forma directamente proporcional a su puntuación con la tasa de complicaciones tras cirugía curativa para cáncer de colon y recto, en especial con aquellas infecciosas como colecciones intraabdominales o infección de la herida quirúrgica (IHQ). Además, se asocia con una mayor estancia hospitalaria postoperatoria y con un peor pronóstico oncológico (35,36).

El aspecto más estudiado de este *score* ha sido su vinculación con el pronóstico oncológico. De hecho, diversos artículos han concluido que el mGPS se comporta como un factor de pronóstico oncológico independiente del sexo, la edad, la localización y el estadio del tumor (37–39).

En cuanto al CCR, muestra una relación muy significativa con la SG en todos los estadios, incluso cuando existen metástasis o carcinomatosis peritoneal (40–43).

3.4.- GRANULOCYTE/LYMPHOCYTE RATIO (GLR)

Se trata de la proporción entre leucocitos y linfocitos totales y se calcula dividiendo el número total de ambos recuentos celulares por μL . Se han utilizado habitualmente los valores de 2,5 y de 3,5 para, de este modo, definir 3 grupos de riesgo (< 2,5; 2,5 a 3,5; > 3,5). Su valor guarda relación con el grado de respuesta inflamatoria sistémica que presenta el paciente, ya que muestra una asociación significativamente positiva con los valores de IL-6, TNF α y *macrophage colony stimulating factor* (44).

Ha mostrado ser una variable que se relaciona de forma independiente y estadísticamente significativa con la tasa de complicaciones y con la mortalidad postoperatoria tras la cirugía curativa del CCR (45).

Su valor, al igual que el de IL-6 (cuyos valores están relacionados), se vincula significativamente y de forma inversamente proporcional con la supervivencia en términos de SG para los pacientes con cáncer de colon y recto (46).

También se ha apreciado que entre pacientes con CCR que ya presentan una enfermedad diseminada (estadio IV), la supervivencia es marcadamente inferior entre aquellos que muestran valores de GLR más elevados (47).

3.5.- NEUTROPHILE/LYMPHOCYTE RATIO (NLR)

Este cociente fue descrito en 2005 con la intención de establecer el estado de respuesta inflamatoria sistémica de los pacientes (48). Se trata de la proporción entre neutrófilos y linfocitos totales y se calcula dividiendo el número total de ambos recuentos celulares por μL . Se han utilizado diferentes valores de corte para definir los grupos de riesgo que presentan una mayor respuesta inflamatoria. Se correlaciona de forma directamente proporcional con los niveles de PCR, por lo que su valor es reflejo del estado inflamatorio que muestra el paciente (49).

Son pocos los trabajos que han evidenciado la relación existente con las complicaciones postoperatorias y con la estancia hospitalaria tras la cirugía curativa de CCR (50). Entre otros aspectos, existe un riesgo hasta tres veces mayor de sufrir una fuga anastomótica si el valor de este cociente se encuentra elevado (51).

Se ha estudiado el valor que presenta este *score* en pacientes con CCR, con pólipos colorrectales y en individuos sanos. Se observó que éste era estadísticamente superior en el primer grupo con respecto a los otros dos. Por este motivo se ha postulado como un método complementario de seguimiento en pacientes con pólipos en cuanto a que un aumento de su valor puede hacer sospechar, de forma barata y sencilla, la presencia de CCR (52).

Se ha detectado también su vinculación con el grado de avance de la enfermedad, ya que se correlaciona significativamente con la afectación local y con la presencia de adenopatías patológicas en el TNM (49,53).

En cuanto al pronóstico oncológico del CCR y su relación con el NLR, se ha apreciado que es peor entre aquellos pacientes con valores elevados de este *score* en cuanto a SG, SLE, *cáncer specific survival* y *progression free survival* (54–58).

Sin embargo, aunque los pacientes presentan una menor supervivencia cuanto mayor es su valor de NLR para estadios avanzados de CCR, se ha observado que la mejoría en supervivencia tras quimioterapia (QT) adyuvante es mayor entre aquellos que manifiestan valores más elevados tanto de NLR como de *Platelet/Lymphocyte Ratio* (PLR), por lo que podría relacionarse también con la sensibilidad al tratamiento de QT adyuvante (53).

3.6.- PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO (PLR)

Se trata de la proporción entre plaquetas y linfocitos totales y se calcula dividiendo el número total de ambos recuentos celulares por μL . Se han utilizado diferentes puntos de corte para definir los grupos de riesgo que presentan una mayor respuesta inflamatoria sistémica.

Se ha estudiado principalmente su vinculación con el pronóstico oncológico de diferentes cánceres. En el CCR, se correlaciona de forma significativa con la supervivencia, de un modo inversamente proporcional a su valor, de tal modo que cuanto más elevado se muestra este cociente, peor es la SG, SLE y la supervivencia específica por cáncer (53,59–63).

Al igual que se apreció con el NLR, el valor de PLR es muy superior en pacientes con CCR comparado con pacientes sanos o con pólipos no malignizados. Por lo que se ha propuesto también como un método complementario de seguimiento en pacientes con pólipos (52).

Al contrario que el resto de *scores*, su relación con la aparición de complicaciones y con la mortalidad postoperatoria apenas ha sido estudiada, y

cuando lo ha sido, no ha mostrado una significación estadística relevante como para ser considerada como capaz de predecir la morbilidad postoperatoria (64).

3.7.- ALBÚMINA Y PREALBÚMINA

Tanto la albúmina como la prealbúmina se han utilizado extensamente en la valoración nutricional de pacientes. Y aunque no reflejan de forma muy fidedigna el grado de desnutrición proteica, sus niveles sí se modifican de forma importante ante situaciones inflamatorias, lo que los hace unos marcadores fiables, rápidos y sencillos a la hora de valorar el estado nutricional e inflamatorio de los pacientes oncológicos. La prealbúmina se presenta como un marcador mucho más relevante en este sentido, ya que su vida media es de 2 días, mucho menor que la de la albúmina, que es de 20 días (65).

Diversos estudios han evidenciado que los niveles de albúmina se relacionan con la aparición de complicaciones postoperatorias tras cirugía colorrectal, incluso con un mayor número de fugas anastomóticas (66–68). Así mismo, los niveles de prealbúmina se vinculan con un mayor número de complicaciones tras cirugía digestiva, en especial con aquellas infecciosas (69,70).

4 Descripción del estado nutricional-inflamatorio con “scores”.

Como ya se ha expuesto previamente, en el paciente oncológico se genera una interacción entre el tumor y el huésped que desencadena una reacción inflamatoria sistémica que, a su vez, conduce a una situación de desnutrición. En los últimos años se ha estudiado en profundidad esta conexión y se han desarrollado una serie de *scores* que se han tratado de relacionar, principalmente, con el pronóstico oncológico de diversos cánceres.

El GPS tiene unos valores claramente definidos (0, 1 o 2) en función de los niveles de PCR y albúmina, mientras que el PNI, el NLR y el PLR son variables numéricas continuas que en la literatura habitualmente se transforman en variables dicotómicas utilizando puntos de corte calculados a partir de curvas *receiver operating characteristic* (ROC). Es poco frecuente encontrar dos publicaciones que utilicen el mismo punto de corte para un determinado *score*, lo que hace que los resultados no sean fácilmente analizables ni extrapolables a otras muestras.

El PNI ha sido uno de los *scores* que más se han utilizado en los últimos años para relacionarlo fundamentalmente con el pronóstico oncológico de diversos cánceres, principalmente digestivos (ver **tabla 2**).

COMPARACIÓN CON LA LITERATURA DE LOS VALORES MEDIOS DE PNI	
Mohri <i>et al.</i> (23)	Media de 45,5 (rango de 28,2 a 61,5)
Shibutani <i>et al.</i> (20)	Media de 47,9 (rango de 32,45 a 61,36)
Tokunaga <i>et al.</i> (24)	Media de 46,94 (rango de 19,19 a 64,09)
Yang <i>et al.</i> (18)	Media de 51,3 (rango de 32,3 a 71,2)
Jian-hui <i>et al.</i> (19)	Media de 50,2 (rango de 24,9 a 70,0)
Park <i>et al.</i> (21)	Mediana de 48,2 (RIQ de 44,4 a 52,5)
Cao <i>et al.</i> (71)	Media de 42,9 (rango de 27,8 a 60,9)

Tabla 2: Valores de PNI en la literatura en pacientes intervenidos de CCR. RIQ: rango intercuartílico.

El GPS es otro *score* indicador del estado nutricional e inflamatorio que también ha sido ampliamente analizado para valorar el pronóstico oncológico de diversos cánceres. En la mayor parte de los trabajos publicados (Ishizuka *et al.* (28), Moyes *et al.* (35), Choi *et al.*(30), Lin *et al.* (29)), predominaron los pacientes con un GPS de 0, siendo menor la proporción de aquellos con GPS de 1 (21,4%) o con GPS de 2 (16,7%). A diferencia de estos resultados, en algunas series como las de Elahi *et al.* (72) y Eren *et al.* (32), predominan los pacientes con GPS de 1 (43% y 47,8%, respectivamente) (ver **gráfico 1**).

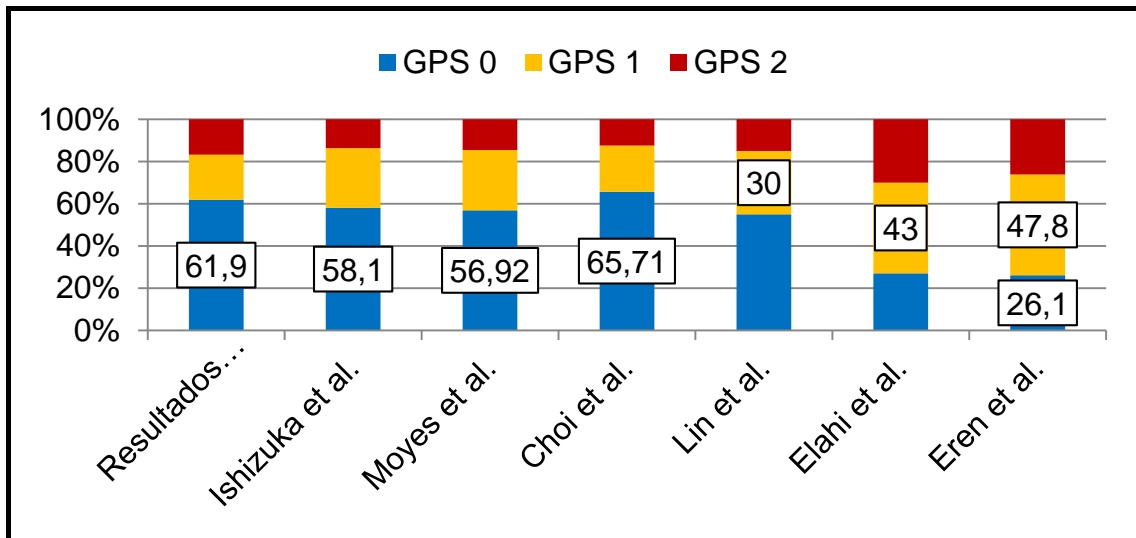


Gráfico 1: Valores de GPS en la literatura en pacientes intervenidos de CCR.

El NLR es un *score* inflamatorio también ampliamente empleado en relación con el pronóstico oncológico de diversos cánceres. Muchos autores no describen los valores medios de este *score*, sino que establecen puntos de corte obtenidos a partir de curvas ROC y describen la distribución de sus pacientes en base a estos valores de referencia, como puede apreciarse en la **tabla 3**.

COMPARACIÓN EN LA LITERATURA DE LOS VALORES DE NLR	
Emir <i>et al.</i> (52)	Media de 2,88 (rango de 0,42 a 23,55)
Khan <i>et al.</i> (49)	Media de 5,4 ± 6,8
Kim <i>et al.</i> (73)	Media 4,54 ± 5,83
Kubo <i>et al.</i> (57)	56% con NLR ≥ 2,1
Josse <i>et al.</i> (51)	61,4% con NLR ≥ 2,3
Choi <i>et al.</i> (58)	47,7% de con NLR ≥ 2,6
Pine <i>et al.</i> (56)	24,6% con NLR ≥ 5

Tabla 3: Valores de NLR en la literatura en pacientes intervenidos de CCR.

Por último, el PLR es otro *score* inflamatorio que también se ha utilizado principalmente para estudiar su influencia sobre el pronóstico oncológico de diferentes cánceres, pero no ha sido tan analizada su relación con el desarrollo de complicaciones postoperatorias (ver **tabla 4**).

COMPARACIÓN EN LA LITERATURA DE LOS VALORES DE PLR	
Azab <i>et al.</i> (74)	Tercil medio con rango de 148 a 244
Choi <i>et al.</i> (58)	9,3% con PLR \geq 295
Emir <i>et al.</i> (52)	Media de 193,06 (rango de 19,86 a 885,71)
You <i>et al.</i> (63)	Media de 169,1
Kim <i>et al.</i> (73)	Media de 200,17 \pm 168,96

Tabla 4: Valores de PLR en la literatura en pacientes intervenidos de CCR.

5 Complicaciones postoperatorias e influencia de los scores.

Las complicaciones postoperatorias son uno de los principales puntos de preocupación del cirujano, ya que no solo influyen en la calidad de vida del paciente a corto plazo, sino que se ha observado que condicionan el pronóstico oncológico a largo plazo (75). Desde el inicio de la Medicina, hemos intentado disminuir las consecuencias negativas de nuestros actos y esto se vuelve crucial en la Cirugía. En los pacientes intervenidos de cirugía curativa para CCR, es escaso el número de trabajos que analizan el efecto de los *scores* sobre la morbilidad y mortalidad. La gran mayoría de ellos son retrospectivos y sólo utilizan uno o dos de ellos, centrándose preferentemente en las complicaciones globales y graves.

5.1.- COMPLICACIONES GLOBALES

Shimazaki *et al.* (45) presentaron en 2015 un estudio retrospectivo llevado a cabo en el *Ibaraki Medical Center* (Japón) con 85 pacientes intervenidos de cirugía para el CCR. Analizaron la influencia del *Granulocyte/Lymphocyte Ratio* (GLR) y de otras variables sobre la aparición de complicaciones globales. El GLR es un *score* que valora la respuesta inflamatoria y cuyo valor se puede asimilar al del NLR. En este trabajo utilizaron el GLR como una variable continua y compararon el valor medio del mismo en los pacientes complicados y no complicados. La tasa de

complicaciones globales fue del 18,8%. Apreciaron que existían diferencias en cuanto al valor medio del GLR entre los pacientes complicados y los no complicados ($6,73 \pm 10,38$ vs $3,49 \pm 2,78$, $p < 0,05$), así como en el valor medio de volumen de sangrado intraoperatorio ($299,8 \pm 361,7$ mL vs $155,6 \pm 268,6$ mL, $p < 0,05$). Tras realizar el análisis multivariante, el GLR alcanzó significación estadística en su relación con el desarrollo de complicaciones globales, con una *odds ratio* (OR) de 2,18 (intervalo de confianza al 95% [IC 95%]=1,11–4,27), $p=0,023$. Lo mismo sucedió con el volumen de sangrado intraoperatorio.

Mohri *et al.* (23) publicaron en 2013 un estudio retrospectivo llevado a cabo en el *Mie University Hospital* (Japón) con 365 pacientes intervenidos de cirugía para el CCR entre enero de 2001 y diciembre de 2006. Analizaron la relación del PNI y de otras variables sobre la aparición de complicaciones globales y graves (grado \geq III de la clasificación de Clavien-Dindo). Utilizaron la curva ROC y establecieron un punto de corte para el PNI en 45, creando dos grupos (PNI alto y PNI bajo). La tasa de complicaciones globales en la muestra fue del 36,71%, apreciándose diferencias entre ambos grupos de PNI, con una incidencia mayor en el grupo con PNI bajo en comparación con el grupo con PNI alto (42,6% vs 32%, $p=0,004$). Tras el análisis multivariante el PNI alcanzó significación estadística, actuando como factor independiente, con una OR de 1,84 (IC 95%=1,17–2,91), $p=0,008$. También se observó que un tiempo quirúrgico mayor a 4 horas se vinculaba significativamente con las complicaciones globales, con una OR de 2,09 (IC 95%=1,22–3,61), $p=0,007$.

Tokunaga *et al.* (24) presentaron en 2015 un trabajo retrospectivo desarrollado en el *Kumamoto University Hospital* (Japón) con 556 pacientes intervenidos de cirugía curativa para CCR entre marzo de 2005 y agosto de 2014. Evaluaron la influencia del PNI y de otras variables sobre la aparición de complicaciones globales

y graves (grado \geq III de la clasificación de Clavien-Dindo). Utilizando la curva ROC, establecieron un punto de corte de 45,5 para el PNI y generaron dos cohortes (PNI alto y PNI bajo). La tasa de complicaciones globales en el conjunto de la muestra fue del 34,2%, sin encontrarse diferencias en el análisis univariante entre los dos grupos de PNI en la proporción de complicaciones globales (37,2% vs 32,0%, $p=0,201$).

Cao *et al.* (71) publicaron en 2017 un estudio retrospectivo desarrollado en el *Beijing Hospital* (China) con 228 pacientes intervenidos de cirugía curativa de CCR entre enero de 2009 y enero de 2012. Analizaron la influencia del PNI y de otras variables sobre la aparición de complicaciones globales y graves (grado \geq III de la clasificación de Clavien-Dindo). Utilizando la curva ROC, establecieron un punto de corte de 44,55 para el PNI y generaron dos grupos (PNI alto y PNI bajo). Las complicaciones globales aparecieron en el 16,7% de los pacientes de la muestra. Observaron que la proporción de aquellos con complicaciones era mayor en el grupo con PNI bajo en comparación con el grupo con PNI alto (23,5% vs 7,29%, $p=0,002$). Así mismo, la tasa de complicaciones era mayor en aquellos pacientes con un índice de masa corporal (IMC) $<18,5$ Kg/m², ($p=0,004$). Tras realizar el análisis multivariante, el PNI bajo se manifestó como un importante factor de riesgo frente al desarrollo de complicaciones globales, aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística, presentando una OR de 2,41 (IC 95% = 0,96–6,06), $p=0,06$. Lo mismo sucedió para el IMC, que no mantuvo su significación tras el multivariante, mostrando una OR de 2,49 (IC 95% = 0,96–6,46), $p=0,059$.

5.2.- COMPLICACIONES GRAVES

Quizás, más interesante que la morbilidad global sería diferenciar a aquellos pacientes que sufren una morbilidad grave. En este sentido, desde que fuera publicada en 2004 la clasificación de Clavien-Dindo, que agrupa las complicaciones

postoperatorias en función de su gravedad y el abordaje terapéutico que precisan, es habitual en la literatura encontrar la severidad de las complicaciones descrita de este modo, entendiendo como complicación grave aquella con un grado \geq III. En este apartado también se incluye la mortalidad postoperatoria (Clavien V). Son muy pocos los artículos que analizan esta complicación de forma independiente. Posiblemente, se deba a que haría falta un gran tamaño muestral para obtener el número de éxitos necesario para poder llevar a cabo un análisis estadístico riguroso.

Josse *et al.* (51) publicaron en 2016 un estudio retrospectivo desarrollado en el *University Health Network* de Toronto (Canadá) con 583 pacientes intervenidos de cirugía curativa para el CCR entre 2004 y 2012. Analizaron la influencia del NLR y de otras variables sobre la aparición de complicaciones graves (grado \geq III Clavien-Dindo) y de fuga anastomótica. Utilizaron la curva ROC para establecer 2,3 como punto de corte para el NLR y, de esta manera, generar dos cohortes (NLR alto y NLR bajo). La tasa de complicaciones graves fue del 9%, observándose diferencias entre ambos grupos de NLR, con una mayor incidencia en el grupo con NLR alto en comparación con el grupo con NLR bajo (11,45% vs 4,89%, $p=0,007$). Tras realizar el análisis multivariante, el NLR alcanzó significación estadística a la hora de vincularse con la aparición de complicaciones graves, con una OR de 2,25 (IC 95% =1,12–4,52), $p=0,023$. El sexo y la edad, que resultaron significativos en el univariante, no mantuvieron esa asociación estadística tras el multivariante. Apreciamos, también en este caso, cómo se ha transformado una variable de naturaleza continua en una dicotómica mediante la aplicación de un punto de corte que, siendo más o menos arbitrario, hace que los resultados obtenidos sólo sean aplicables a su serie de pacientes.

Mohri *et al.* (23), en su publicación descrita previamente, en la que relacionaban el PNI con la aparición de complicaciones globales y graves, refieren que el 11,23% de sus pacientes padecieron complicaciones graves, observándose diferencias entre ambos grupos de PNI, con una mayor proporción en el grupo con PNI bajo en comparación con el grupo con PNI alto (15,4% vs 7,9%, $p=0,02$). Las complicaciones graves también fueron mayores para el sexo masculino y para un tiempo quirúrgico superior a las 4 horas, con una $p=0,04$ en ambos casos, tras realizar el análisis univariante. Tras el análisis multivariante evidenciaron que el PNI era el único factor que se relacionaba de forma significativa con el desarrollo de complicaciones graves, con una OR de 2,29 (IC 95% = 1,17–4,59), $p=0,002$.

Tokunaga *et al.* (24), en su trabajo citado anteriormente, en el que vinculaban el PNI con la aparición de complicaciones globales y graves, describen que estas últimas se manifestaron en un 15,3% de los pacientes, evidenciándose diferencias significativas tras el análisis univariante en cuanto a la proporción de complicaciones graves entre el grupo con PNI bajo y el grupo con PNI alto (22,1% vs 10,1%, $p<0,001$). Tras realizar el estudio multivariante, el PNI alcanzó significación estadística, mostrándose como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones graves, con una OR de 2,06 (IC 95% = 1,22–3,50), $p=0,007$. En este artículo se evidenció, además, que el IMC $\geq 18,5$ Kg/m², la localización tumoral (colon vs recto), el sexo y la QT neoadyuvante se relacionaban de forma significativa con las complicaciones graves tras el análisis univariante, pero sólo el sexo y la QT mantuvieron esta condición tras el multivariante. El sexo presentó una OR de 3,41 (IC 95%=1,95–6,29), $p<0,001$, exhibiendo un mayor riesgo para el sexo masculino. La OR de la QT neoadyuvante fue de 2,44 (IC 95%=1,19–4,88), $p=0,016$.

En el artículo de Cao *et al.* (71), comentado previamente, en el que relacionaban el PNI con el desarrollo de complicaciones globales y graves, describen que las complicaciones graves se presentaron en un 10,5% de los pacientes. También en este caso se apreció que la proporción de complicaciones graves era mayor en el grupo con PNI bajo que en el grupo con PNI alto (15,9% vs 3,1%, $p=0,005$). Tras llevar a cabo el análisis multivariante, el PNI alcanzó significación estadística, actuando como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones graves, con una OR de 4,03 (IC 95%=1,10–14,71), $p=0,035$. En su publicación, el IMC $< 18,5$ Kg/m² también se relacionó de forma estadísticamente significativa con las complicaciones graves, con una OR de 3,26 (IC 95%=1,17–9,07), $p=0,024$.

5.3- COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Moyes *et al.* (35) publicaron en 2009 un estudio retrospectivo realizado en el *Glasgow Royal Infirmary* (Reino Unido) con 455 pacientes intervenidos de cirugía curativa para el CCR entre enero de 2003 y octubre de 2007. Analizaron la influencia del *Modified Glasgow Prognostic Score* (mGPS) (en la mayor parte de los casos el valor es idéntico al GPS) y de otras variables sobre el desarrollo de complicaciones infecciosas. La distribución de los pacientes de su muestra en función del mGPS fue la siguiente: 259 (56,92%) fueron mGPS 0, 130 (28,57%) mGPS 1 y 66 (14,51%) mGPS 2. La tasa de complicaciones infecciosas fue del 15,38%, observándose diferencias en cuanto a la proporción de las mismas entre los tres grupos de mGPS (10% para mGPS 0, 16% para mGPS 1 y 36% para mGPS 2, $p<0,001$) en el análisis univariante. Así mismo, la tasa de complicaciones infecciosas también fue mayor en las cirugías urgentes, en los casos de contaminación peritoneal y en situaciones de leucocitosis (>11.000 leucocitos/ μ L), con una $p=0,001$ en el univariante. Tras realizar

el análisis multivariante, el mGPS también alcanzó significación estadística, con una OR de 1,76 (IC 95%=1,22–2,55), $p=0,003$. La leucocitosis y la contaminación peritoneal también se mostraron como factores de riesgo independientes para complicaciones infecciosas, con una OR en el multivariante, de 1,46 (IC 95%=1,01–2,11; $p=0,043$) y de 4,91 (IC 95%=1,60–15,08; $p=0,005$), respectivamente.

5.4.- FUGA ANASTOMÓTICA

La fuga anastomótica posiblemente sea la complicación más temida por todo cirujano, ya que condiciona el periodo postoperatorio del paciente, obligando a la reintervención del mismo en muchas ocasiones. Además, algunos trabajos concluyen que la aparición de esta complicación no sólo condiciona el postoperatorio inmediato sino que también supone un peor pronóstico oncológico (76).

La tasa de fuga anastomótica que podemos encontrar en publicaciones recientes oscila entre el 2% y el 6% (23,35,45,51,71,77–79). Por el contrario, otros autores muestran cifras más elevadas, así Woeste *et al.* (80) notifican una tasa del 7,6%, van Westreenen *et al.* (81) del 8,8%, Singh *et al.* (82) del 9,6% y Almeida *et al.* (83) del 13,87%. Estas discrepancias existentes en la literatura se pueden deber a diferencias en la definición de esta complicación y a lo rigurosos que hayan sido los investigadores durante el proceso de recopilación de datos.

Josse *et al.* (51), en su trabajo descrito previamente, analizaron la influencia del NLR y de otras variables sobre el desarrollo de complicaciones graves y de fuga anastomótica. Esta última presentó una tasa del 4%, observándose que el NLR se relacionaba de forma importante con su aparición, quedando muy próximo a la significación en el análisis multivariante, con una OR de 2,96 (IC 95%=0,99–8,91), $p=0,053$. Utilizan un punto de corte obtenido a partir de curvas ROC, por lo que sus resultados no son fácilmente extrapolables a otras series de pacientes.

5.5.- ESTANCIA POSTOPERATORIA PROLONGADA

Gohil *et al.* (50) publicaron en 2014 un estudio retrospectivo llevado a cabo en el *Pilgrim Hospital* de Lincolnshire (Reino Unido) con 196 pacientes intervenidos entre 2010 y 2011 de cirugía curativa para el CCR. Analizaron la influencia de la albúmina, el NLR y otras variables sobre la estancia hospitalaria postoperatoria. Utilizaron la curva ROC para obtener puntos de corte para la albúmina (34,5 g/L) y para el NLR (4,3) y crear dos grupos para cada variable. La estancia hospitalaria postoperatoria presentó una mediana de 10 días (RIQ de 7 a 15), de tal modo que consideraron estancia postoperatoria prolongada por encima de 15 días. Esta estancia postoperatoria puede considerarse algo por encima de los valores habituales en nuestro medio, aunque debe tenerse en cuenta que todas las cirugías fueron realizadas por vía abierta, con inclusión de procedimientos urgentes (13,8%) y de lesiones localizadas en el recto (35,2%). Observaron que tanto la albúmina como el NLR mostraron relevancia tras el análisis univariante, pero sólo la albúmina alcanzó significación estadística tras el multivariante, con una OR de 0,0472 (0,24 0,92), $p=0,027$. Esto refleja que valores elevados de albúmina de forma preoperatoria actúan como factor protector frente a una estancia postoperatoria prolongada tras cirugía curativa para el CCR.

6 Conclusiones:

El estado nutricional e inflamatorio de los pacientes oncológicos se puede objetivar utilizando una serie de *scores*, los cuales pueden ser calculados a partir de variables obtenidas de una analítica sanguínea preoperatoria.

La alteración del estado nutricional e inflamatorio se relaciona con una mayor morbilidad (complicaciones globales, graves, infecciosas, fuga anastomótica y estancia postoperatoria prolongada) tras la cirugía curativa del cáncer colorrectal.

Declaraciones y conflicto de intereses: M Rodríguez López es miembro del equipo editorial de la revista ACIRCAL. El contenido de este manuscrito no ha sido presentado como comunicación en ningún congreso o reunión científica ni ha sido sometido a valoración para publicación en ninguna revista o publicación científica. Todos los autores han participado en la elaboración de este manuscrito y han aprobado la versión final.

7 Referencias bibliográficas:

1. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):489–95.
2. Blum D, Stene GB, Solheim TS, Fayers P, Hjermsstad MJ, Baracos VE, et al. Validation of the Consensus-Definition for Cancer Cachexia and evaluation of a classification model—a study based on data from an international multicentre project (EPCRC-CSA). *Ann Oncol.* 2014;25(8):1635–42.
3. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res.* 2006;4(4):221–33.
4. Roxburgh CSD, McMillan DC. Cancer and systemic inflammation: treat the tumour and treat the host. *Br J Cancer.* 2014;110(6):1409–12.
5. Maeda K, Shibutani M, Otani H, Nagahara H, Ikeya T, Iseki Y, et al. Inflammation-based factors and prognosis in patients with colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2015;7(8):111–7.
6. Nazha B, Moussaly E, Zaarour M, Weerasinghe C, Azab B. Hypoalbuminemia in colorectal cancer prognosis: Nutritional marker or inflammatory surrogate? *World J Gastrointest Surg.* 2015;7(12):370–7.
7. Kratz F. Albumin as a drug carrier: Design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles. *J Control Release.* 2008;132(3):171–83.
8. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM CK. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet.* 1985;1(8432):781–4.
9. Davis MP, Dreicer R, Walsh D, Lagman R, LeGrand SB. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. *J Clin Oncol.* 2004;22(8):1510–7.
10. Alemán MR, Santolaria F, Batista N, de La Vega MJ, González-Reimers E, Milena A, et al. Leptin role in advanced lung cancer. A mediator of the acute phase response or a marker of the status of nutrition? *Cytokine.* 2002;19(1):21–6.
11. Wyke SM, Tisdale MJ. NF-kappaB mediates proteolysis-inducing factor induced protein degradation and expression of the ubiquitin-proteasome system in skeletal muscle. *Br J Cancer.* 2005;92(4):711–21.
12. Russell ST, Zimmerman TP, Domin BA, Tisdale MJ. Induction of lipolysis in vitro and loss of body fat in vivo by zinc- α 2-glycoprotein. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2004;1636(1):59–68.
13. Russell ST, Hirai K, Tisdale MJ. Role of beta3-adrenergic receptors in the action of a tumour

- lipid mobilizing factor. *Br J Cancer*. 2002;86(3):424–8.
14. Barber MD, McMillan DC, Wallace AM, Ross JA, Preston T, Fearon KCH. The response of leptin, interleukin-6 and fat oxidation to feeding in weight-losing patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2004;90(6):1129–32.
 15. Strasser F, Palmer JL, Schover LR, Yusuf SW, Pisters K, Vassilopoulou-Sellin R, et al. The impact of hypogonadism and autonomic dysfunction on fatigue, emotional function, and sexual desire in male patients with advanced cancer: a pilot study. *Cancer*. 2006;107(12):2949–57.
 16. Yun AJ, Lee PY, Bazar KA, Calvet X, Martinez J., Martinez M, et al. Modulation of autonomic balance by tumors and viruses. *Med Hypotheses*. 2004;63(2):344–51.
 17. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. [Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 1984;85(9):1001–5.
 18. Yang Y, Gao P, Chen X, Song Y, Shi J, Zhao J, et al. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in colorectal cancer: results from a retrospective cohort study and a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(36):58543–52.
 19. Jian-Hui C, Iskandar EA, Cai S-I, Chen C-Q, Wu H, Xu J-B, et al. Significance of Onodera's prognostic nutritional index in patients with colorectal cancer: a large cohort study in a single Chinese institution. *Tumour Biol*. 2016;37(3):3277–83.
 20. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Ohtani H, Iseki Y, Ikeya T, et al. The prognostic significance of the postoperative prognostic nutritional index in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:521.
 21. Park BK, Park JW, Han EC, Ryoo SB, Han SW, Kim TY, et al. Systemic inflammatory markers as prognostic factors in stage IIA colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2016;114(2):216–21.
 22. Nozoe T, Kohno M, Iguchi T, Mori E, Maeda T, Matsukuma A, et al. The prognostic nutritional index can be a prognostic indicator in colorectal carcinoma. *Surg Today*. 2012;42(6):532–5.
 23. Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, Hiro J, Uchida K, Kusunoki M. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. *World J Surg*. 2013;37(11):2688–92.
 24. Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, Miyamoto Y, Yoshida N, Oki E, et al. Prognostic Nutritional Index Predicts Severe Complications, Recurrence, and Poor Prognosis in Patients With Colorectal Cancer Undergoing Primary Tumor Resection. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(11):1048–57.
 25. Sun K, Chen S, Xu J, Li G, He Y. The prognostic significance of the prognostic nutritional index in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(9):1537–49.
 26. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2004;90(9):1704–6.
 27. Elahi MM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Sattar N. Score based on hypoalbuminemia and elevated C-reactive protein predicts survival in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Nutr Cancer*. 2004;48(2):171–3.
 28. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Inflammation-based prognostic system predicts postoperative survival of colorectal cancer patients with a normal preoperative serum level of carcinoembryonic antigen. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(11):3422–31.
 29. Lin MS, Huang JX, Yu H. Prognostic significance of Glasgow prognostic score in patients with stage II colorectal cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):19138–43.
 30. Choi KW, Hong SW, Chang YG, Lee WY, Lee B, Paik IW, et al. Inflammation-based score (Glasgow prognostic score) as an independent prognostic factor in colorectal cancer patients. *Ann Surg Treat Res*. 2014;86(6):309–13.
 31. Sugimoto K, Komiyama H, Kojima Y, Goto M, Tomiki Y, Sakamoto K. Glasgow prognostic score as a prognostic factor in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer. *Dig Surg*. 2012;29(6):503–9.
 32. Eren T, Burcu B, Tombalak E, Ozdemir T, Leblebici M, Ozemir IA, et al. Clinical Significance of the Glasgow Prognostic Score for Survival after Colorectal Cancer Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(6):1231–8.
 33. Cao X, Yu T, Zhao G, Xiao G. [Predictive value of Glasgow prognostic score in patients with

- colorectal cancer undergoing laparoscopic radical resection]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2016;19(10):1133–8.
34. McMillan DC, Crozier JEM, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(8):881–6.
 35. Moyes LH, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC. Preoperative systemic inflammation predicts postoperative infectious complications in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009;100(8):1236–9.
 36. Sagawa M, Yoshimatsu K, Yokomizo H, Yano Y, Nakayama M, Usui T, et al. [Onodera's prognostic nutritional index (PNI) and the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) in colorectal cancer surgery]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014;41(10):1273–5.
 37. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DSJ, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2633–41.
 38. Proctor MJ, Talwar D, Balmer SM, O'Reilly DSJ, Foulis AK, Horgan PG, et al. The relationship between the presence and site of cancer, an inflammation-based prognostic score and biochemical parameters. Initial results of the Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer*. 2010;103(6):870–6.
 39. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, O'Reilly DSJ, Foulis AK, et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer*. 2011;104(4):726–34.
 40. Petrelli F, Barni S, Coiu A, Bertocchi P, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. The Modified Glasgow Prognostic Score and Survival in Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of the Literature. *Rev Recent Clin Trials*. 2015;10(2):135–41.
 41. Adachi T, Hinoi T, Hattori M, Egi H, Shimomura M, Saito Y, et al. The modified Glasgow prognostic score for early mortality in patients with synchronous peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Surg Today*. 2015;45(11):1396–403.
 42. Inoue Y, Iwata T, Okugawa Y, Kawamoto A, Hiro J, Toiyama Y, et al. Prognostic significance of a systemic inflammatory response in patients undergoing multimodality therapy for advanced colorectal cancer. *Oncology*. 2013;84(2):100–7.
 43. Kishiki T, Masaki T, Matsuoka H, Kobayashi T, Suzuki Y, Abe N, et al. Modified Glasgow prognostic score in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Am J Surg*. 2013;206(2):234–40.
 44. Tabuchi T, Shimazaki J, Satani T, Nakachi T, Watanabe Y, Tabuchi T. The perioperative granulocyte/lymphocyte ratio is a clinically relevant marker of surgical stress in patients with colorectal cancer. *Cytokine*. 2011;53(2):243–8.
 45. Shimazaki J, Tabuchi T, Nakachi T, Motohashi G, Nishida K, Ubukata H, et al. Pre-operative granulocyte/lymphocyte ratio as a predictive marker of post-operative complications in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2015;9(1):425–9.
 46. Shimazaki J, Goto Y, Nishida K, Tabuchi T, Motohashi G, Ubukata H, et al. In patients with colorectal cancer, preoperative serum interleukin-6 level and granulocyte/lymphocyte ratio are clinically relevant biomarkers of long-term cancer progression. *Oncology*. 2013;84(6):356–61.
 47. Onozawa H, Fukuchi M, Suzuki O, Hatano S, Matsuzawa T, Kuwabara K, et al. [Significance of the granulocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor in patients with stage IV colorectal cancer undergoing chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014;41(10):1307–9.
 48. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005;91(3):181–4.
 49. Khan AA, Akritidis G, Pring T, Alagarathnam S, Roberts G, Raymond R, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Marker of Lymph Node Status in Patients with Rectal Cancer. *Oncology*. 2016;91(2):69–77.
 50. Gohil R, Rishi M, Tan BHL. Pre-operative serum albumin and neutrophil-lymphocyte ratio are associated with prolonged hospital stay following colorectal cancer surgery. *Br J Med Med Res*. 2014;4(1):481–7.
 51. Josse JM, Cleghorn MC, Ramji KM, Jiang H, Elnahas A, Jackson TD, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts major perioperative complications in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis*. 2016;18(7):O236-42.

52. Emir S, Aydin M, Can G, Bali I, Yildirim O, Öznur M, et al. Comparison of colorectal neoplastic polyps and adenocarcinoma with regard to NLR and PLR. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(19):3613–8.
53. Zou ZY, Liu HL, Ning N, Li SY, DU XH, Li R. Clinical significance of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as prognostic factors for patients with colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2016;11(3):2241–8.
54. Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J cancer.* 2014;134(10):2403–13.
55. Shin JS, Suh KW, Oh SY. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with T1-2N0 colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2015;112(6):654–7.
56. Pine JK, Morris E, Hutchins GG, West NP, Jayne DG, Quirke P, et al. Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: the relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour. *Br J Cancer.* 2015;113(2):204–11.
57. Kubo H, Murayama Y, Arita T, Kuriu Y, Nakanishi M, Otsuji E. The Prognostic Value of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Colorectal Cancer. *World J Surg.* 2016;40(11):2796–802.
58. Choi WJ, Cleghorn MC, Jiang H, Jackson TD, Okrainec A, Queresy FA. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is a Better Prognostic Serum Biomarker than Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients Undergoing Resection for Nonmetastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:S603-13.
59. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers.* 2012;17(3):216–22.
60. Ozawa T, Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, et al. The preoperative platelet to lymphocyte ratio is a prognostic marker in patients with stage II colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(9):1165–71.
61. Peng HX, Lin K, He BS, Pan YQ, Ying HQ, Hu XX, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio could be a promising prognostic biomarker for survival of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *FEBS Open Bio.* 2016;6(7):742–50.
62. Tan D, Fu Y, Su Q, Wang H. Prognostic role of platelet-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(24):e3837.
63. You J, Zhu GQ, Xie L, Liu WY, Shi L, Wang OC, et al. Preoperative platelet to lymphocyte ratio is a valuable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016;7(18):25516–27.
64. Watanabe J, Otani S, Sakamoto T, Arai Y, Hanaki T, Amisaki M, et al. Prognostic indicators based on inflammatory and nutritional factors after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surg Today.* 2016;46(11):1258–67.
65. Davis CJ, Sowa D, Keim KS, Kinnare K, Peterson S. The use of prealbumin and C-reactive protein for monitoring nutrition support in adult patients receiving enteral nutrition in an urban medical center. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(2):197–204.
66. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk Factors for Anastomotic Leak Following Colorectal Surgery. *Arch Surg.* 2010;145(4):371.
67. Labgaa I, Joliat GR, Kefleyesus A, Mantziari S, Schäfer M, Demartines N, et al. Is postoperative decrease of serum albumin an early predictor of complications after major abdominal surgery? A prospective cohort study in a European centre. *BMJ Open.* 2017;7(4):e013966.
68. Chiang JM, Chang CJ, Jiang SF, Yeh CY, You JF, Hsieh PS, et al. Pre-operative serum albumin level substantially predicts post-operative morbidity and mortality among patients with colorectal cancer who undergo elective colectomy. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26(2):e12403.
69. Bae HJ, Lee HJ, Han DS, Suh YS, Lee YH, Lee HS, et al. Prealbumin levels as a useful marker for predicting infectious complications after gastric surgery. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(12):2136–44.
70. Zhou J, Hiki N, Mine S, Kumagai K, Ida S, Jiang X, et al. Role of Prealbumin as a Powerful and Simple Index for Predicting Postoperative Complications After Gastric Cancer Surgery. *Ann*

- Surg Oncol. 2017;24(2):510–7.
71. Cao X, Zhao G, Yu T, An Q, Yang H, Xiao G. Preoperative Prognostic Nutritional Index Correlates with Severe Complications and Poor Survival in Patients with Colorectal Cancer Undergoing Curative Laparoscopic Surgery: A Retrospective Study in a Single Chinese Institution. *Nutr Cancer*. 2017;69(3):454–63.
 72. Elahi MM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Sattar N. Score based on hypoalbuminemia and elevated C-reactive protein predicts survival in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Nutr Cancer*. 2004;48(2):171–3.
 73. Kim JH, Lee JY, Kim HK, Lee JW, Jung SG, Jung K, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with stage III and IV colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(3):505.
 74. Azab B, Mohammad F, Shah N, Vonfrolio S, Lu W, Kedia S, et al. The value of the pretreatment neutrophil lymphocyte ratio vs. platelet lymphocyte ratio in predicting the long-term survival in colorectal cancer. *Cancer Biomarkers*. 2014;14(5):303–12.
 75. Pucher PH, Aggarwal R, Qurashi M, Darzi A. Meta-analysis of the effect of postoperative in-hospital morbidity on long-term patient survival. *Br J Surg*. 2014;101(12):1499–508.
 76. Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JWC, Seto CL. Anastomotic Leakage is Associated with Poor Long-Term Outcome in Patients After Curative Colorectal Resection for Malignancy. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(1):8–15.
 77. MacKay GJ, Molloy RG, O'Dwyer PJ. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection. *Color Dis*. 2011;13(5):583–7.
 78. Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, et al. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4168–77.
 79. McSorley ST, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC. The Impact of Preoperative Dexamethasone on the Magnitude of the Postoperative Systemic Inflammatory Response and Complications Following Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2104–12.
 80. Woeste G, Müller C, Bechstein WO, Wullstein C. Increased serum levels of C-reactive protein precede anastomotic leakage in colorectal surgery. *World J Surg*. 2010;34(1):140–6.
 81. van Westreenen HL, Ijpma FF, Wevers KP, Afzali H, Patijn GA. Reoperation After Colorectal Surgery Is an Independent Predictor of the 1-Year Mortality Rate. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(11):1438–42.
 82. Singh PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg*. 2014;101(4):339–46.
 83. Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg*. 2012;10(2):87–91.