

Respuesta inflamatoria sistémica de la Escisión Mesorrectal Total Transanal (TaTME) por cáncer de recto

Systemic inflammatory response to transanal total mesorectal excision for rectal cancer

María LABALDE MARTÍNEZ*^{ID}, Cristina NEVADO GARCÍA*, Óscar GARCÍA VILLAR*^{ID}, Esther RUBIO GONZÁLEZ*, Pablo Miguel PELÁEZ TORRES*, Alfredo VIVAS LÓPEZ*^{ID}, Rafael RAMOS MARTÍNEZ*, Francisco Javier GARCÍA BORDA*^{ID}, Eduardo FERRERO HERRERO*^{ID}

* Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales, Unidad de Cirugía Colorrectal, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Autor de correspondencia:

Maria Labalde Martínez.
marialm007@hotmail.es
ESBQ Coloproctology
ORCID 0000-0001-9238-5945
Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales, Unidad de Cirugía Colorrectal, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
Avenue of Cordoba s/n,
28041 Madrid - España
Phone: +34 913908000

Recibido: 05-05-2022
Revisado: 15-06-2022
Aceptado: 20-05-2023
Publicado: 12-09-2023

Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses económicos, personales o profesionales.

Resumen

Introducción: La escisión mesorrectal total transanal (TaTME) del cáncer de recto es un procedimiento mínimamente invasivo que puede modificar la respuesta inflamatoria sistémica a la cirugía. El **objetivo** de este estudio es comparar los niveles de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina al 2º y 4º día postoperatorio en pacientes con cáncer de recto sometidos a TaTME y a resección anterior baja laparoscópica (RAB LPC). **Material y métodos:** 50 pacientes (14 mujeres 36 varones) con una mediana de edad de 67 (55,75-75,25) años con cáncer de recto fueron sometidos a cirugía: 20 mediante TaTME y 30 mediante RAB LPC. Se compararon los dos grupos (TaTME vs RAB LPC) según las características clínicas de los pacientes y del tumor, tiempo quirúrgico e indicadores de calidad de cirugía del cáncer de recto. Se compararon los niveles de PCR y procalcitonina al 2º y 4º DPO entre los dos grupos. **Resultados:** Las características clínicas de los pacientes y los indicadores de calidad del cáncer de recto fueron similares en los dos grupos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCR y procalcitonina al 2º y 4º DPO entre los dos grupos. La morbilidad postoperatoria está asociada a un aumento de los niveles de PCR al 4 DPO [OR=1,099 (IC95% 1,022-1,181), p=0,011]. **Conclusión:** La respuesta inflamatoria sistémica postoperatoria tras TaTME fue similar a la de la RAB LPC por cáncer de recto y la morbilidad postoperatoria está asociada a un aumento de los niveles de PCR al 4 DPO.

Palabras clave: Cáncer de recto, escisión mesorrectal total transanal, respuesta inflamatoria sistémica, proteína C reactiva.

Abstract

Introduction. Transanal total mesorectal excision (TaTME) for rectal cancer is a minimally invasive surgical procedure that could modify the systemic inflammatory response to surgery. The aim of this study was to compare the values of C-reactive protein and procalcitonine in the second and fourth postoperative days of patients underwent TaTME and laparoscopic low anterior resection (TaTME vs LPC LAR) for rectal cancer. **Methods.** We included 50 patients (14 females and 36 males) with mean age of 67 years (range 55.75-75.25) who underwent rectal cancer surgery: 20 patients underwent TaTME and 30 LPC LAR. Clinical characteristics of patients and tumor, operative time and quality indicators for surgery of rectal cancer were analyzed in two groups (TaTME vs LPC LAR). We compared the values of C-reactive protein and



procalcitonine in the second and fourth postoperative days between two groups. **Results.** There were not significant differences in relation to patients and tumor main characteristics operative time, and quality indicators for surgery of rectal cancer between two groups. There were not significant differences in relation to the values of C-reactive protein and procalcitonine in the second and fourth postoperative days between two groups. Postoperative morbidity rate was associated with values of C-reactive protein in the fourth postoperative day [OR=1.099 (CI95% 1.022-1.181), p=0.011]. **Conclusion.** Systemic inflammatory response to TaTME was similar to laparoscopic low anterior resection for rectal cancer. Postoperative morbidity rate was associated with values of C-reactive protein in the fourth postoperative day after rectal cancer surgery.

Key words: Rectal cancer, transanal total mesorectal excision, systemic inflammatory response, reactive C protein.

Lista de abreviaturas

RIS	respuesta inflamatoria sistémica
TNF	factor de necrosis tumoral
PCR	proteína C reactiva
IL-1	interleucina 1
IL-6	interleucina 6
IL-8	interleucina 8
ASA	American Society of Anesthesiologists
IMC	índice de masa corporal
TaTME	escisión mesorrectal total transanal
RAB LPC	resección anterior baja laparoscópica
EMT	escisión mesorrectal total
ACE	antígeno carcinoembrionario
TNM	Tumor Node Metástasis
ESMO	European Society of Medical Oncology
MRC	margen radial circunferencial
IC	intervalo de confianza

Introducción

La cirugía provoca en el paciente una respuesta inflamatoria sistémica (RIS) en la que participan los sistemas neuroendocrinos, inmunológicos y hematológicos. En general, el organismo responde y se defiende del trauma quirúrgico activando el sistema nervioso simpático y generando cambios hormonales que incrementan el catabolismo para movilizar los sustratos y obtener más recursos energéticos. Además se liberan mediadores de la inflamación que desencadenan una respuesta inmunológica que activa macrófagos y neutrófilos a través de un aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral alfa, proteína C reactiva (PCR), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e interleuci-

na-8 (IL-8) ^(1,2). Los niveles circulantes de PCR, procalcitonina e IL-6 pueden utilizarse como marcadores de la respuesta inflamatoria sistémica a la cirugía ⁽³⁾.

La magnitud de la RIS se relaciona fundamentalmente con la extensión del trauma quirúrgico, aunque también depende de la duración de la cirugía, tipo de anestesia, dolor postoperatorio, edad, riesgo anestésico según la American Society of Anesthesiology (ASA) y el índice de masa corporal (IMC) ⁽⁴⁾. Numerosas investigaciones han demostrado que la morbilidad postoperatoria está asociada a un incremento de la RIS en los primeros días postoperatorios ⁽⁵⁻⁹⁾. Los protocolos de recuperación intensificada para la cirugía colorrectal y sobre todo el abordaje laparoscópico disminuyen la RIS ⁽¹⁰⁻¹²⁾.



La evolución de la cirugía del cáncer de recto hacia técnicas mínimamente invasivas ha llevado al abordaje transanal de la escisión mesorrectal total o TaTME. El TaTME es una técnica factible y segura que ofrece buenos resultados clínicos y oncológicos. Facilita la visualización de los planos más distales del recto y del mesorrecto y permite la realización de la anastomosis colorrectales ultrabajas evitando la técnica del doble grapado. La posibilidad de extraer la pieza por el ano elude la necesidad de la incisión abdominal ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

El objetivo de este trabajo es analizar la RIS al TaTME por cáncer de recto comparando los niveles de PCR y procalcitonina en segundo y cuarto día postoperatorio de pacientes con cáncer de recto intervenidos mediante TaTME y resección anterior baja laparoscópica (RAB LPC).

Material y métodos

En este estudio se incluyeron 50 pacientes (14 mujeres y 36 varones) con una mediana de edad de 67 (55,7 – 75,2) años con cáncer de recto medio-bajo sometidos a escisión mesorrectal total (EMT) y anastomosis colorrectal desde junio del 2017 a julio del 2018: 20 mediante TaTME y 30 mediante RAB LPC. Se examinaron los dos grupos (TaTME vs RAB LPC) según las características clínicas de los pacientes y del tumor, duración de la cirugía y según los indicadores de calidad para la cirugía del cáncer de recto. Se compararon los niveles de PCR y procalcitonina en segundo y cuarto día postoperatorio entre los dos grupos.

El diagnóstico de cáncer de recto se estableció mediante la confirmación histológica de la biopsia del tumor obtenida con colonoscopia. El estudio preoperatorio incluyó: historia clínica completa y exploración física con tacto rectal, colonoscopia, tomografía axial computarizada toracoabdominopélvica, resonancia magnética pélvica y niveles de antígeno carcinoembrionario (ACE). La estadificación del cáncer de recto se realizó según la 8ª edición de la clasificación TNM ⁽¹⁶⁾. Cada caso fue presentado en el Comité multidisciplinar de tumores digestivos para decidir un plan terapéutico individualizado según a las guías clínicas basadas

en la evidencia de la European Society of Medical Oncology (ESMO) ⁽¹⁷⁾. De este modo los pacientes recibieron quimiorradioterapia neoadyuvante en caso de tumores rectales cT3-4N0 o cT1-4N1-2. Los pacientes fueron sometidos a cirugía 6-8 semanas después del fin de la neoadyuvancia.

Los criterios de inclusión en este estudio fueron: (1) adenocarcinoma de recto confirmado histológicamente, (2) tumor localizado a una distancia menor de 8 cm de la unión anorrectal medida en resonancia magnética. Fueron criterios de exclusión: (1) cirugía no preservadora de esfínteres, (2) tumores de recto alto, (3) cáncer recurrente y (4) cirugía urgente.

Las características clínicas de los pacientes fueron recogidos de forma prospectiva en una base de datos que incluía: género, edad, IMC, riesgo anestésico ASA, localización del tumor, estadificación clínica, niveles de antígeno carcinoembrionario y neoadyuvancia.

Cada intervención quirúrgica fue realizada por cirujanos colorrectales especializados en cirugía oncológica y abordaje laparoscópico. La técnica de TaTME fue indicada en casos de cáncer de recto medio o bajo según el criterio y experiencia del cirujano. El margen radial circunferencial positivo en la resonancia magnética preoperatoria fue una contraindicación para el TaTME en este estudio.

Técnica quirúrgica

Antes de la intervención quirúrgica el estomatoterapeuta realizó el marcaje del sitio para una potencial ileostomía y colostomía y se administró la preparación anterógrada del colon, la profilaxis tromboembólica y antibiótica. Bajo anestesia general y con la paciente en litotomía se comenzó por la fase transanal.

Se colocó el dispositivo gel-point monopuerto y multicanal transanal para la creación del neumorrecto mediante la insuflación de CO₂ con el sistema AirSeal (AirSeal System, SurgiQuest Inc, Milford, Connecticut, USA). Tres trócares de 10mm se insertaron en la plataforma de silicona formando un triángulo invertido (**Figura 1**).





Figura 1. Colocación de plataforma Gel-point transanal y creación del neumorrecto.

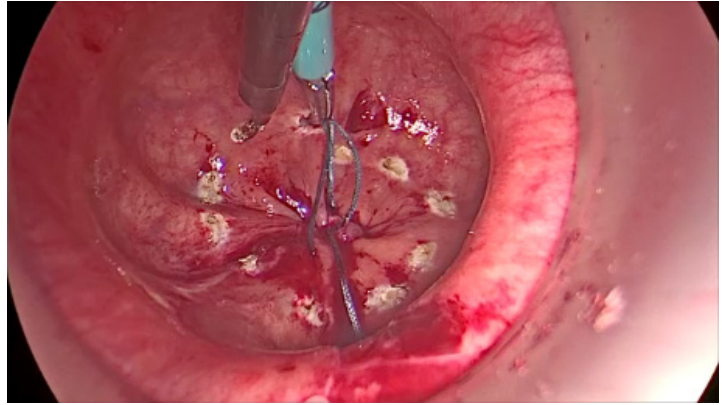


Figura 2. Cierre del muñón rectal en bolsa de tabaco y marcaje de la rectotomía.

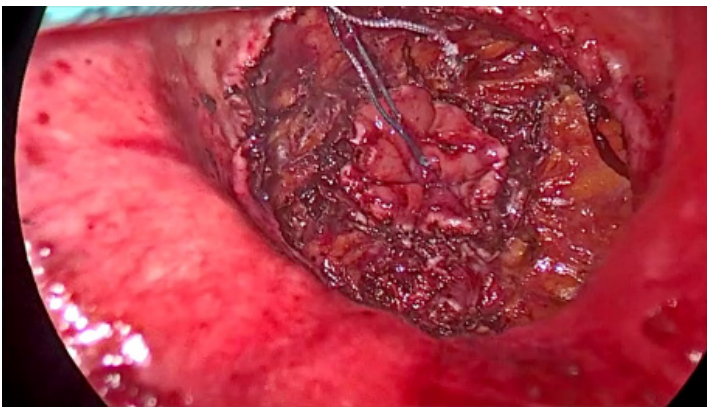


Figura 3. Rectotomía y escisión mesorrectal por vía transanal.



Figura 4. Extracción de la pieza por el ano.

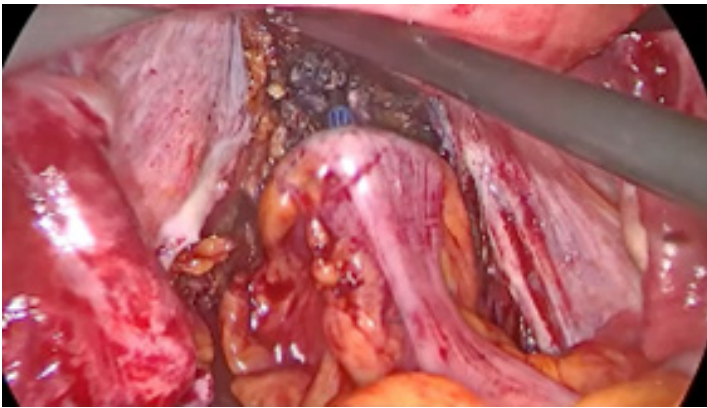


Figura 4. Anastomosis colorrectal en el TaTME.

La luz del recto se cerró con una sutura en bolsa de tabaco a unos 2 cm distal al tumor. Con bisturí monopolar se marcó circunferencialmente la línea de la rectotomía y se completó seccionando todas las capas de la pared del recto de forma perpendicular (**Figura 6**). Se procedió a la escisión

mesorrectal total desde los planos más distales hacia los proximales desde un abordaje transanal (**Figura 2**).

Durante la fase abdominal se creó un neumoperitoneo y se insertaron un trocar de 12 y otro de 5 mm en FID, el trocar de 11mm para la óptica

supraumbilical y otro de 5mm en FII. Se exploró la cavidad abdominal para descartar la presencia de carcinomatosis u otras lesiones. Los vasos mesentéricos inferiores se seccionaron en origen con endograpadoras lineales previa visualización del uréter izquierdo. El ángulo esplénico se movilizó sólo en caso necesario. Se continuó la escisión mesorrectal desde los planos proximales hasta el punto de encuentro con el equipo transanal.

Una vez que ambos campos se comunicaron abriendo el peritoneo por el plano anterior y tras haber liberado todo el recto y completado la EMT se procedió a la extracción cuidadosa de la pieza por vía transanal (**Figura 3 y 4**).

Para la realización de la anastomosis colorrectal lateroterminal mecánica con una endograpadora circular se insertó el ambil en la pared del colon proximal y se introdujo en la cavidad por vía transanal. Después se realizó otra sutura en bolsa de tabaco sobre el recto distal y se ató sobre un tubo de drenaje introducido en el centro de la sutura (**Figura 5**). El drenaje se insertó en el pincho de la endograpadora circular para facilitar el disparo. Una vez creado el neumoperitoneo se visualizó el tubo de drenaje conectado al pincho de la EEA y se extrajo. A continuación el ambil de la EEA se encajó con el pincho y se procedió al grapado y realización de la anastomosis colorrectal. La estanquidad de la anastomosis se comprobó instilando suero en pelvis e insuflando aire a través del recto. Un drenaje tipo penrose fue colocado alrededor de la anastomosis. Se realizó una ileostomía de protección en FID ⁽¹⁸⁾. La RAB LPC se realizó siguiendo los mismos pasos incluidos en la fase abdominal del TaTME y seccionando con endograpadoras el recto.

Se definieron como indicadores de calidad de la cirugía del cáncer de recto la tasa de margen radial circunferencial y distal positivo, tasa de EMT completa, tasa de morbilidad y mortalidad postoperatorias, tasa de fístula anastomótica, tasas de reintervención y de reingreso y estancia hospitalaria.

Los especímenes fueron examinados por patólogos especializados en cáncer de recto. Los tumores fueron estadificados según la 8ª edición de la clasificación TNM ⁽¹⁷⁾. El margen radial circunferencial fue considerado positivo cuando la distancia del

margen de resección quirúrgica a la línea de invasión más profunda del tumor fue menor de 1 mm. Se definió como margen distal positivo cuando la distancia del margen de resección al borde más distal del tumor era menor de 1 cm. La calidad de la EMT fueron clasificadas según Quirke ⁽¹⁹⁾.

La tasa morbilidad postoperatoria fue definida como la aparición de cualquier complicación durante el ingreso y hasta los 30 días después del alta domiciliaria y fue descrita según la clasificación de Clavien-Dindo ⁽²⁰⁾. En la tasa de fístula anastomótica se incluyeron los casos sintomáticos y asintomáticos con hallazgos radiológicos. Las tasas de mortalidad, reingreso y reintervención hicieron referencia al periodo de tiempo que comprende 30 días después del alta.

Se analizó la RIS a la cirugía del cáncer de recto midiendo los niveles en sangre de PCR y procalcitonina al segundo y cuarto día del postoperatorio.

Análisis estadístico

Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron como mediana (rango) y los de las variables cualitativas como número de pacientes (porcentaje de pacientes). La normalidad de la distribución de los datos fue comprobada con la prueba de Shapiro-Wilk. Se compararon las variables cualitativas utilizando la prueba de contraste de hipótesis X^2 y de Fisher, según corresponde, y se compararon las variables cuantitativas con el test T de Student para muestras independientes en casos de distribución normal y U de Mann-Whitney en casos de distribución no-normal. Todas las variables clínicamente relevantes y que fueron significativas en el análisis univariante se sometieron a un análisis multivariante mediante la regresión logística para determinar si eran un factor de riesgo independiente para la RIS a la cirugía del cáncer de recto. Se realizaron estimaciones de las odds ratio (OR) y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95 %. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando $p < 0,005$. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa informático SPSS versión 23.0.0 (corporación IBM, NY, Estados Unidos).



Resultados

Características clínicas de los pacientes y del tumor e Indicadores de calidad de la cirugía del cáncer de recto

Las principales características de los pacientes y del tumor y los resultados de los indicadores de calidad de la cirugía del cáncer de recto se describen en la **Tabla 1**. Los resultados muestran que los dos grupos TaTME y RAB LPC son homogéneos en edad, sexo, riesgo anestésico ASA, IMC, neoadyuvancia, distancia del margen anal externo al tumor y estadio clínico. No existen diferencias

entre los dos grupos en relación a la duración de la cirugía ni a los indicadores de calidad de la cirugía del cáncer de recto como la tasa de MRC y distal positivo, tasa de EMT completa, tasa de morbilidad y mortalidad postoperatorias, tasa de fístula anastomótica, tasas de reintervención y de reingreso y estancia hospitalaria.

Con respecto a la clasificación Clavien-Dindo de las complicación postoperatorias, 13 (26 %) pacientes presentaron complicaciones de grado 1 o 2 (6 en el grupo TaTME y 7 en el grupo RAB LPC) y 3 (6 %) complicaciones de grado 3 o 4 (1 en el grupo TaTME y 2 en el grupo RAB LPC) ($p=0,808$). La tasa de fístula anastomótica

	TOTAL	TaTME (N= 20)	EMT LPC (N= 30)	P
EDAD (años)	67 (55,75-75,25)	66,5 (55,5-66,5)	67 (55,75-73)	0,977
SEXO M	14 (28 %)	7 (35 %)	7 (23,3 %)	0,368
V	36 (72 %)	13 (65 %)	23 (76,6 %)	
ASA 3-4	28 (56 %)	13 (65 %)	15 (50 %)	0,086
IMC (kg/m ²)	25,3 (23,7-28,1)	25,7 (22,5-28,6)	25,1 (23,7-28,1)	0,488
ESTADIO CLÍNICO III-IV	24 (48 %)	9 (45 %)	14 (46,6 %)	0,729
NEOADYUVANCIA	29 (58 %)	11 (55 %)	18 (60 %)	0,726
ACE (ng/ml)	3,7 (1,8-6,5)	4,7 (1,4-7,3)	2,7 (1,8-6,3)	0,187
DISTANCIA TUMOR-MAE (cm)	7 (4-8)	7 (4-7)	6 (4-7)	0,273
Nº ganglios resecaados	15 (12-21,2)	15 (12-20,5)	15,5 (10,7-22)	0,882
EMT completa	50 (100 %)	20 (100 %)	30 (100 %)	-
MRC positivo	2 (4 %)	1 (5 %)	1 (3,3 %)	0,989
Margen distal positivo	1 (2 %)	1 (5 %)	0	0,400
Morbilidad	16 (32 %)	7 (35 %)	9 (30 %)	0,763
Duración cirugía > 270 min	1 (2 %)	0	1 (3,3 %)	0,409
Fístula anastomótica	6 (12 %)	2 (10 %)	4 (13 %)	0,722
Estancia hospitalaria (días)	11 (7-17)	13,5 (8,2-17)	11 (7-17)	0,538
Reintervenciones	3 (6 %)	1 (5 %)	2 (6,6 %)	0,808
Reingresos	1 (2 %)	1 (5 %)	0	0,400
Mortalidad	1 (2 %)	0	1 (3,3 %)	0,400

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes y del tumor e Indicadores de calidad de la cirugía del cáncer de recto.

	TOTAL (N= 50)	TaTME (N= 20)	EMT LPC (N= 30)	P
PCR en 2DPO	10,44 (6,28-19,45)	12,68 (6,68-22,96)	8,87 (5,38-14,95)	0,179
PROCALCITONINA en 2DPO	0,19 (0,09 – 0,41)	0,23 (0,12-0,38)	0,18 (0,09-0,48)	0,386
PCR en 4DPO	8,02 (2,52-17,24)	12,43 (7,64-19,58)	5,41 (2,38-12,67)	0,067
PROCALCITONINA en 4DPO	0,13 (0,07-0,32)	0,19 (0,11-0,28)	0,11 (0,07-0,41)	0,536

Tabla 2. Respuesta inflamatoria sistémica a la cirugía del cáncer de recto.

fue del 12 %, 5 casos fueron tratados con antibioterapia intravenosa y nutrición parenteral total y 1 de ellos necesitó ser reintervenido mediante un procedimiento de Hartmann.

Respuesta inflamatoria sistémica a la cirugía del cáncer de recto

En la **Tabla 2** se describen los datos obtenidos sobre los niveles de PCR y procalcitonina en sangre al segundo y cuarto día postoperatorio. Los resultados demuestran que no existen diferencias significativas en los niveles de PCR ni de procalcitonina al segundo y cuarto día postoperatorio entre los dos grupos.

El análisis multivariante demostró que la morbilidad postoperatoria es un factor de riesgo independiente para niveles de PCR al cuarto día postoperatorio elevados [OR= 1,099 (IC 95 % 1,022-1,181), p=0.01], aunque no se obtuvo significación estadística al analizar otros factores como TaTME frente a la RAB LPC, obesidad (IMC > 30 kg/m²) y duración de la cirugía mayor de 270 min con respecto a los niveles de PCR y procalcitonina al segundo y cuarto día postoperatorio (**Tabla 3**).

Discusión

Nuestros resultados sugieren que la RIS al TaTME por cáncer de recto es similar a la respuesta desencadenada por la RAB LPC porque no existen diferencias significativas en los niveles de PCR y procalcitonina al segundo y cuarto día postoperatorio entre los pacientes intervenidos mediante

TaTME o RAB LPC. Los dos grupos comparados (TaTME vs RAB LPC) son homogéneos en cuanto a las características clínicas de los pacientes y del tumor como edad, sexo, riesgo anestésico ASA, IMC, distancia del tumor al margen anal externo, estadio clínico tumoral y neoadyuvancia. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en los principales indicadores de calidad de cirugía del cáncer de recto como tasa de margen radial circunferencial y distal positivo, tasa de EMT completa, tasa de morbilidad y mortalidad postoperatorias, tasa de fístula anastomótica, tasas

	OR (IC 95 %)	P
PCR EN 2DPO		
TaTME	1,054 (IC95% 0,076-1,139)	0,178
Morbilidad	1,063 (IC95% 0,981-1,152)	0,138
Obesidad	1,070 (IC95% 0,969-1,182)	0,181
Duración cirugía > 270 min	0,991 (IC95% 0,816-1,203)	0,925
PCR EN 4DPO		
TaTME	1,059 (IC95% 0,994-1,129)	0,076
Morbilidad	1,099 (IC95% 1,022-1,181)	0,011*
Obesidad	1,008 (IC95% 0,931-1,090)	0,850
Duración cirugía > 270 min	1,153 (IC95% 0,941-1,413)	0,169
PROCALCITONINA EN 2DPO		
TaTME	0,850 (IC95% 0,565-1,280)	0,436
Morbilidad	1,118 (IC95% 0,869-1,473)	0,385
Obesidad	0,141 (0,002-1,128)	0,369
Duración cirugía > 270 min	2,932 (IC95% 0,153-3,435)	0,220
PROCALCITONINA EN 4DPO		
TaTME	0,738 (IC95% 0,275-1,983)	0,547
Morbilidad	1,928 (IC95% 0,670-5,561)	0,224
Obesidad	0,020 (IC95% 0,001-33,228)	0,302
Duración cirugía > 270 min	0,009 (IC95% 0,002-7,125)	0,306

Tabla 3. Análisis multivariante de la respuesta inflamatoria sistémica a la cirugía del cáncer de recto.



de reintervención y de reingreso y estancia hospitalaria. Se demostró que la morbilidad postoperatoria es un factor de riesgo independiente para niveles de PCR al cuarto día postoperatorio elevados aunque no se obtuvo significación estadística en el análisis multivariante al analizar otros factores como TaTME frente a la RAB LPC, obesidad y duración de la cirugía mayor de 270 min con respecto a los niveles de PCR y procalcitonina al segundo y cuarto día postoperatorio.

El objetivo de la cirugía mínimamente invasiva consiste en disminuir la agresión tisular para reducir la RIS al trauma quirúrgico. Varios autores han demostrado que la laparoscopia disminuye los parámetros que miden la RIS en cirugía colorrectal. Un ensayo clínico aleatorizado con 100 pacientes intervenidos mediante hemicolectomías derechas por cáncer de colon (50 por laparoscopia y 50 por cirugía abierta) concluye que los niveles de PCR y TNF alfa a las 6 y 24 horas de la cirugía son menores en el grupo laparoscópico ⁽²¹⁾. En un meta-análisis en el que se incluyen 13 ensayos clínicos aleatorizados se describe que los niveles de ILE-6 eran mayores después de cirugía del cáncer colorrectal abierta que después de las resecciones de colon laparoscópicas [165 vs 187 DS: -0,55 (IC 95 % -1,06- -0,03), p=0,04, I²= 80 %] ⁽²²⁾. Estos resultados traducen una mayor RIS a la cirugía abierta ya que la ILE-6 está producida por las células de la superficie del peritoneo y su concentración está directamente relacionada con la respuesta al daño quirúrgico ⁽²³⁾. La razón de estas diferencias en la RIS entre la cirugía abierta y laparoscópica del cáncer colorrectal no está clara. Es posible que el tamaño de la incisión influya en estos resultados, aunque no existe evidencia publicada a este respecto ⁽²⁴⁾. Sin embargo, otros factores como el propio neumoperitoneo podrían contribuir a reducir la RIS a la cirugía laparoscópica. Está descrito que el CO₂ insuflado en la cavidad peritoneal puede dañar las células distribuidas por la superficie del peritoneo a través de un proceso de acidificación, de tal manera que el número de neutrófilos activados disminuye y, por tanto, también la respuesta inflamatoria humoral ⁽²⁵⁾.

La cirugía laparoscópica se incluye en protocolos de recuperación intensificada en los que se trata de reducir el estrés a la cirugía utilizando

estrategias de cuidados perioperatorios basados en la evidencia. La aplicación de estos protocolos, además de disminuir la morbilidad postoperatoria y la estancia hospitalaria, reducen la RIS a la cirugía ⁽²⁶⁾. Pero si se analiza cada una de las recomendaciones incluidas en estos protocolos por separado, sólo la cirugía laparoscópica, el inicio precoz de alimentación oral y la movilización temprana han demostrado una reducción de los marcadores de la RIS postoperatoria ⁽²⁷⁾.

Con la evolución de la cirugía del cáncer de recto, la adopción de abordajes laparoscópicos ha ofrecido ventajas clínicas a los pacientes manteniendo los mismos resultados oncológicos que en cirugía abierta. Sin embargo, como no se ha podido demostrar la no-inferioridad de las EMT LPC frente a las abiertas se propone la aplicación de otras técnicas como el TaTME o cirugía robótica para los casos que ofrezcan dificultades a la cirugía laparoscópica para el cáncer de recto ⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Con respecto a la cirugía del cáncer de recto, no existe una evidencia científica clara de que los abordajes laparoscópicos disminuyan la RIS. Veenhof et al. en un ensayo clínico en el que incluía 40 pacientes intervenidos por cáncer de recto (22 por laparoscopia y 18 por cirugía abierta) no obtuvieron significación estadística al analizar los niveles en sangre de leucocitos, monocitos, PCR, IL-8, cortisol, hormona de crecimiento y prolactina entre los dos grupos ⁽³¹⁾. Esto puede ser debido a que, como el tiempo quirúrgico está asociado directamente con la RIS ⁽³²⁾, cuando la duración de la cirugía laparoscópica tiende a ser mayor que la cirugía abierta, como es el caso de las EMT por cáncer de recto, las diferencias en la RIS entre cirugía abierta y por laparoscopia son más difíciles de demostrar.

Nuestros resultados sugieren que el TaTME es un procedimiento quirúrgico seguro y factible para el cáncer de recto porque no se han demostrado diferencias significativas entre los dos grupos comparados (TaTME vs RAB LPC) en los indicadores de calidad tales como la tasa de margen radial circunferencial y distal positivo, tasa de EMT completa, tasa de morbilidad y mortalidad postoperatorias, tasa de fístula anastomótica, tasas de reintervención y de reingreso y estancia

hospitalaria. Esta técnica permite la visualización directa del tumor para la elección del sitio adecuado de transección del recto, facilita la disección de los planos más distales del mesorrecto y la sección del recto, permite la realización de la anastomosis colorrectal evitando la técnica del doble grapado y con la extracción transanal de la pieza se elude la apertura de la cavidad abdominal ⁽¹⁸⁾. Además esta técnica es especialmente útil en condiciones adversas en las que la EMT LPC presenta dificultades como sexo varón, obesidad, pelvis estrechas, tumores voluminosos y localizados en recto bajo ⁽³³⁾. Se han publicado meta-análisis en los que se demuestra que los resultados a corto plazo del TaTME en términos de morbilidad, tasa de EMT completa, margen radial circunferencial y distal positivos son similares a los obtenidos con la EMT LPC ^(34,35).

En este estudio, la RIS al TaTME para el cáncer de recto fue similar a la de la RAB LPC porque no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en los niveles de PCR y procalcitonina al segundo y cuarto día postoperatorio. Aunque el abordaje transanal para el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto facilita la cirugía, sobre todo en condiciones adversas, esta mejora en el desarrollo de la técnica no se traduce en una disminución de la RIS en el paciente. Tampoco la ausencia de incisión para la extracción de la pieza en el TaTME mejora la RIS. Zhou et al. en un estudio que incluía 354 pacientes con cáncer de recto, entre los que en 172 casos la pieza era extraída por vía transanal y en 172 a través de una minilaparotomía, describieron que los niveles de leucocitos, PCR ni procalcitonina postoperatorios estaban aumentados con la extracción de la pieza transanal en ausencia de incisión abdominal ⁽³⁶⁾. Los autores sugieren que, aunque no aumentan las infecciones en el grupo sin incisiones abdominales, la apertura del muñón rectal podría incrementar la posibilidad de contaminación bacteriana del peritoneo y, en consecuencia, el riesgo de bacteriemia que sería la responsable del aumento de la RIS. La irrigación del recto con una solución iodada antes de empezar la cirugía podría minimizar estos efectos. Además, al igual que en este estudio, la duración de la cirugía tiende a ser mayor y esto podría enmascarar los beneficios de la ausencia de incisión

abdominal en relación a la RIS. En este sentido, en un ensayo clínico con 40 pacientes con cáncer de recto intervenidos quirúrgicamente 20 por TaTME y 20 por RAB LPC en el que el tiempo quirúrgico fue mayor de forma significativa en el TaTME, tampoco varían los niveles de leucocitos ni PCR postoperatorios ⁽³⁷⁾.

Existen otros factores que influyen en la RIS como la obesidad, aunque en nuestro estudio en el análisis multivariante este factor no ha alcanzado significación estadística ⁽³⁾. La relación entre el IMC y la RIS a la cirugía sugiere un daño tisular aumentado de forma física por una mayor cantidad de tejido graso. Sin embargo, la obesidad también ofrece una actividad inflamatoria crónica en la que los niveles de citoquinas proinflamatorias están aumentadas, y esto potencia la actividad de la respuesta inflamatoria aguda a la cirugía ⁽³⁸⁾.

La morbilidad postoperatoria es un factor de riesgo independiente para la RIS en la cirugía del cáncer de recto en nuestro estudio porque se relaciona con niveles de PCR al cuarto día postoperatorio elevados [OR= 1,099 (IC 95 % 1,022-1,181), p=0.01]. Otras investigaciones también han demostrado esta relación de tal manera que los niveles elevados de PCR y procalcitonina en los primeros días postoperatorios se utilizan como predictores de complicaciones de la cirugía del cáncer colorrectal de forma temprana y alertan al clínico a adoptar medidas para minimizar las consecuencias de esta morbilidad ^(6,39-41). A su vez, una RIS discreta tras la cirugía colorrectal permite dar el alta temprana con una elevada posibilidad de no presentar complicaciones postoperatorias ⁽⁴²⁾.

El estudio de la RIS en la cirugía por cáncer colorrectal permite también obtener información sobre la posible evolución de la enfermedad oncológica a largo plazo ⁽⁴³⁾. Mc Sorley et al, en un análisis prospectivo con 377 pacientes con cáncer colorrectal concluyó que la magnitud de la RIS, medida en niveles de PCR, se relaciona no sólo con la presencia de complicaciones postoperatorias si no también con la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. Así, una PCR mayor de 150 mg/L en cuarto día postoperatorio es un factor de riesgo asociado a la supervivencia libre de enfermedad [HR 2,0 (IC 95



% 1,12-3,59), $p=0,020$]. Esta asociación se puede explicar debido a que la respuesta inflamatoria a la cirugía podría suprimir la inmunidad citotóxica y promover la progresión tumoral. Así, una disminución de la RIS con abordajes mínimamente invasivos, además de permitir prevenir las complicaciones postoperatorias podría mejorar los resultados a largo plazo ⁽⁴⁴⁾.

El análisis de los resultados tiene algunas limitaciones, principalmente a que fue un estudio unicéntrico y retrospectivo. La RIS se ha evaluado mediante el análisis de los valores en sangre de PCR y procalcitonina en segundo y cuarto día postoperatorio y no se han estudiado otros marcadores de la inflamación como los niveles de IL-6, neutrófilos o cortisol. Sin embargo, este estudio describe la RIS a una de las últimas técnicas quirúrgicas para el tratamiento del cáncer de recto como es el TaTME. La importancia del análisis de la RIS a la cirugía por cáncer de recto y la aparición de nuevos abordajes quirúrgicos ha llevado a plantear a otros autores ensayos clínicos que com-

paran esta respuesta en cirugía robótica y en cirugía laparoscópica pendientes de resultados ⁽⁴⁵⁾.

Conclusión

En conclusión, la RIS del TaTME por cáncer de recto es similar a la de la RAB LPC. Las diferencias entre ambas técnicas que podrían contribuir a estos resultados son la ausencia de incisiones abdominales para la extracción de la pieza y la apertura del muñón rectal en el TaTME. Por otro lado, los niveles de PCR en cuarto día postoperatorio después de la cirugía del cáncer de recto están asociados a la tasa de morbilidad postoperatoria, por lo que el análisis de la concentración de PCR al cuarto día postoperatorio podría predecir la aparición de complicaciones tras la cirugía por cáncer de recto y permitir al clínico adoptar medidas para paliar sus consecuencias. Ensayos clínicos aleatorizados son necesarios para obtener conclusiones más robustas.

Bibliografía

1. Shankar Hari M, Summers C. Major surgery and the immune system: from pathophysiology to treatment. *Curr Opin Crit Care*. 2018 Dec;24(6):588-593. doi: 10.1097/MCC.0000000000000561. PMID: 30299310
2. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000 Jul;85(1):109-17. doi: 10.1093/bja/85.1.109. PMID: 10927999.
3. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery*. 2015 Feb;157(2):362-80. doi: 10.1016/j.surg.2014.09.009. PMID: 25616950.
4. Watt DG, Ramanathan ML, McSorley ST, Walley K, Park JH, Horgan PG, McMillan DC. Clinicopathological Determinants of an Elevated Systemic Inflammatory Response Following Elective Potentially Curative Resection for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Sep;24(9):2588-2594. doi: 10.1245/s10434-017-5987-z. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28695389; PMCID: PMC5539269.
5. Koirala U, Thapa PB, Joshi MR, Singh DR, Sharma SK. Systemic Inflammatory Response Syndrome following Gastrointestinal Surgery. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2017 Apr-Jun;56(206):221-225. PMID: 28746319.
6. Lane JC, Wright S, Burch J, Kennedy RH, Jenkins JT. Early prediction of adverse events in enhanced recovery based upon the host systemic inflammatory response. *Colorectal Dis*. 2013 Feb;15(2):224-30. doi: 10.1111/j.1463-1318.2012.03125.x. PMID: 22687136.
7. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg*. 2015 Apr;102(5):462-79. doi: 10.1002/bjs.9697. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25703524.
8. Selby J, Prabhudesai A. Can C-reactive protein predict the severity of a post-operative complication after elective resection of colorectal cancer? *Int J Colorectal Dis*. 2014 Oct;29(10):1211-5. doi: 10.1007/s00384-014-1977-9. Epub 2014 Jul 26. PMID: 25060219.
9. McSorley ST, Ramanathan ML, Horgan PG, McMillan DC. Postoperative C-reactive protein measurement predicts the severity of complications following surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2015 Jul;30(7):913-7. doi: 10.1007/s00384-015-2229-3. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25922147.
10. Mao ZH, Chen HZ, Li JW, Lu AG, Wang ML, Hu WG, Zheng MH. [Comparison of inflammatory response after laparoscopic and conventional surgery for colorectal carcinoma]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2006 Jul;9(4):297-300. Chinese. PMID: 16886107.



11. Crippa J, Mari GM, Miranda A, Costanzi AT, Maggioni D. Surgical Stress Response and Enhanced Recovery after Laparoscopic Surgery - A systematic review. *Chirurgia (Bucur)*. 2018 Jul-Aug;113(4):455-463. doi: 10.21614/chirurgia.113.4.455. PMID: 30183575.
12. Watt DG, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. Enhanced Recovery After Surgery: Which Components, If Any, Impact on The Systemic Inflammatory Response Following Colorectal Surgery?: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep;94(36):e1286. doi: 10.1097/MD.0000000000001286. PMID: 26356689; PMCID: PMC4616657.
13. Labalde Martínez M, Vivas Lopez A, Ocaña Jimenez J, Nevado García C, García Villar O, Rubio Gonzalez E, García Borda FJ, Cruz Vigo F, Ferrero Herrero E. Quality Indicators of Transanal Total Mesorectal Excision (TaTME) for Rectal Cancer. *Journal of Coloproctology* 2021;41:411-8. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1736640>.
14. Penna M, Hompes R, Arnold S, Wynn G, Austin R, Warusavitarne J, Moran B, Hanna GB, Mortensen NJ, Tekkis PP; TaTME Registry Collaborative. Transanal Total Mesorectal Excision: International Registry Results of the First 720 Cases. *Ann Surg*. 2017 Jul;266(1):111-117. doi: 10.1097/SLA.0000000000001948. PMID: 27735827.
15. Penna M, Hompes R, Arnold S, Wynn G, Austin R, Warusavitarne J, Moran B, Hanna GB, Mortensen NJ, Tekkis PP; International TaTME Registry Collaborative. Incidence and Risk Factors for Anastomotic Failure in 1594 Patients Treated by Transanal Total Mesorectal Excision: Results From the International TaTME Registry. *Ann Surg*. 2019 Apr;269(4):700-711. doi: 10.1097/SLA.0000000000002653. PMID: 29315090.
16. Jessup J, Benson A, Chen V: Colon and rectum. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer, 2017, pp 251-74.
17. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. Erratum in: *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv263. PMID: 28881920.
18. Labalde Martínez M, García Borda J, Nevado García C, Alcalde Escribano J, de la Cruz Vigo F, Ferrero Herrero E. Escisión mesorrectal total transanal (tatme): aspectos prácticos de la técnica quirúrgica. *Rev Esp Invest Quirur* 2019; 22(4):147-155.
19. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH; Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol*. 2002 Apr 1;20(7):1729-34. doi: 10.1200/JCO.2002.07.010. PMID: 11919228.
20. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae. PMID: 15273542; PMCID: PMC1360123.
21. Zhu P, Miao W, Gu F, Xing C. Changes of serum and peritoneal inflammatory mediators in laparoscopic radical resection for right colon carcinoma. *J Minim Access Surg*. 2018 Feb 27;15(2):115-8. doi: 10.4103/jmas.JMAS_217_17. Epub ahead of print. PMID: 29483379; PMCID: PMC6438071.
22. Sammour T, Kahokehr A, Chan S, Booth RJ, Hill AG. The humoral response after laparoscopic versus open colorectal surgery: a meta-analysis. *J Surg Res*. 2010 Nov;164(1):28-37. doi: 10.1016/j.jss.2010.05.046. Epub 2010 Jun 15. PMID: 20828745.
23. Riese J, Niedobitek G, Lisner R, Jung A, Hohenberger W, Haupt W. Expression of interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 by peritoneal sub-mesothelial cells during abdominal operations. *J Pathol*. 2004 Jan;202(1):34-40. doi: 10.1002/path.1455. PMID: 14694519.
24. Dunker MS, Ten Hove T, Bemelman WA, Slors JF, Gouma DJ, Van Deventer SJ. Interleukin-6, C-reactive protein, and expression of human leukocyte antigen-DR on peripheral blood mononuclear cells in patients after laparoscopic vs. conventional bowel resection: a randomized study. *Dis Colon Rectum*. 2003 Sep;46(9):1238-44. doi: 10.1007/s10350-004-6721-z. PMID: 12972969.
25. Moehrlen U, Ziegler U, Boneberg E, Reichmann E, Gitzelmann CA, Meuli M, Hamacher J. Impact of carbon dioxide versus air pneumoperitoneum on peritoneal cell migration and cell fate. *Surg Endosc*. 2006 Oct;20(10):1607-13. doi: 10.1007/s00464-005-0775-4. Epub 2006 Jul 3. PMID: 16823647.
26. Cabellos Olivares M, Labalde Martínez M, Torralba M, Rodríguez Fraile JR, Atance Martínez JC. C-reactive protein as a marker of the surgical stress reduction within an ERAS protocol (Enhanced Recovery After Surgery) in colorectal surgery: A prospective cohort study. *J Surg Oncol*. 2018 Mar;117(4):717-724. doi: 10.1002/jso.24909. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29355975.
27. Vlug MS, Bartels SA, Wind J, Ubbink DT, Hollmann MW, Bemelman WA; Collaborative LAFA Study Group. Which fast track elements predict early recovery after colon cancer surgery? *Colorectal Dis*. 2012 Aug;14(8):1001-8. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02854.x. PMID: 21985079.
28. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, Shi Q, Carrero XW, Lynn PB, Thomas CR Jr, Chan E, Cataldo PA, Marcet JE, Medich DS, Johnson CS, Oommen SC, Wolff BG, Pigazzi A, McNevin SM, Pons RK, Bleday R. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov;16(15):1537-1546. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00215-6. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26474521; PMCID: PMC4984260.



29. Fleshman J, Branda ME, Sargent DJ, Boller AM, George VV, Abbas MA, Peters WR Jr, Maun DC, Chang GJ, Herline A, Fichera A, Mutch MG, Wexner SD, Whiteford MH, Marks J, Birnbaum E, Margolin DA, Larson DW, Marcello PW, Posner MC, Read TE, Monson JRT, Wren SM, Pisters PWT, Nelson H. Disease-free Survival and Local Recurrence for Laparoscopic Resection Compared With Open Resection of Stage II to III Rectal Cancer: Follow-up Results of the ACOSOG Z6051 Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2019 Apr;269(4):589-595. doi: 10.1097/SLA.0000000000003002. PMID: 30080730; PMCID: PMC6360134.
30. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, Gebiski VJ, Davies L, Wilson K, Hague W, Simes J; ALaCaRT Investigators. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 6;314(13):1356-63. doi: 10.1001/jama.2015.12009. PMID: 26441180.
31. Veenhof AA, Sietses C, von Blomberg BM, van Hoogstraten IM, vd Pas MH, Meijerink WJ, vd Peet DL, vd Tol MP, Bonjer HJ, Cuesta MA. The surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopic or conventional total mesorectal excision in rectal cancer: a randomized trial. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Jan;26(1):53-9. doi: 10.1007/s00384-010-1056-9. Epub 2010 Oct 5. PMID: 20922542; PMCID: PMC3015173.
32. Fukushima R, Kawamura YJ, Saito H, Saito Y, Hashiguchi Y, Sawada T, Muto T. Interleukin-6 and stress hormone responses after uncomplicated gasless laparoscopic-assisted and open sigmoid colectomy. *Dis Colon Rectum*. 1996 Oct;39(10 Suppl):S29-34. doi: 10.1007/BF02053803. PMID: 8831544.
33. Labalde Martínez, M., García Borda, F.J., Alcalde Escribano, J. *et al*. Transanal total mesorectal excision and adverse conditions for laparoscopic total mesorectal excision. *Eur Surg* 52, 88–95 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10353-019-00626-y>.
34. Ma B, Gao P, Song Y, Zhang C, Zhang C, Wang L, Liu H, Wang Z. Transanal total mesorectal excision (taTME) for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of oncological and perioperative outcomes compared with laparoscopic total mesorectal excision. *BMC Cancer*. 2016 Jul 4;16:380. doi: 10.1186/s12885-016-2428-5. PMID: 27377924; PMCID: PMC4932707.
35. Aubert M, Mege D, Panis Y. Total mesorectal excision for low and middle rectal cancer: laparoscopic versus transanal approach—a meta-analysis. *Surg Endosc*. 2020 Sep;34(9):3908-3919. doi: 10.1007/s00464-019-07160-8. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31617090.
36. Zhou S, Wang X, Zhao C, Zhou H, Pei W, Liang J, Zhou Z, Wang X. Can transanal natural orifice specimen extraction after laparoscopic anterior resection for colorectal cancer reduce the inflammatory response? *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;35(6):1016-1022. doi: 10.1111/jgh.14919. Epub 2020 Jan 27. PMID: 31692119.
37. Alamili M, Levic K, Kanstrup K, Bisgaard T, Bulut O. Inflammatory response after transanal total mesorectal excision. *Dan Med J*. 2019 Jul;66(7):A5555. PMID: 31256779.
38. Okamura A, Watanabe M, Fukudome I, Yamashita K, Yuda M, Hayami M, Imamura Y, Mine S. Relationship Between Visceral Obesity and Postoperative Inflammatory Response Following Minimally Invasive Esophagectomy. *World J Surg*. 2018 Nov;42(11):3651-3657. doi: 10.1007/s00268-018-4675-x. PMID: 29766228.
39. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, d'Athis P, Masson D, Charles PE, Cheynel N, Favre JP, Rat P. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg*. 2010 Apr;34(4):808-14. doi: 10.1007/s00268-009-0367-x. PMID: 20049435; PMCID: PMC2877195.
40. Kørner H, Nielsen HJ, Søreide JA, Nedrebø BS, Søreide K, Knapp JC. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intra-abdominal infections after colorectal resections. *J Gastrointest Surg*. 2009 Sep;13(9):1599-606. doi: 10.1007/s11605-009-0928-1. Epub 2009 May 29. PMID: 19479312.
41. MacKay GJ, Molloy RG, O'Dwyer PJ. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection. *Colorectal Dis*. 2011 May;13(5):583-7. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02236.x. PMID: 20163424.
42. Johnson BL 3rd, Davis BR, Rafferty JF, Paquette IM. Postoperative predictors of early discharge following laparoscopic segmental colectomy. *Int J Colorectal Dis*. 2015 May;30(5):703-6. doi: 10.1007/s00384-015-2153-6. Epub 2015 Feb 14. PMID: 25680546.
43. Matsubara D, Arita T, Nakanishi M, Kuriu Y, Murayama Y, Kudou M, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Otsuji E. The impact of postoperative inflammation on recurrence in patients with colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020 Apr;25(4):602-613. doi: 10.1007/s10147-019-01580-1. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31758273.
44. McSorley ST, Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Postoperative Systemic Inflammatory Response, Complication Severity, and Survival Following Surgery for Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016 Sep;23(9):2832-40. doi: 10.1245/s10434-016-5204-5. Epub 2016 Mar 25. PMID: 27016295; PMCID: PMC4972846.
45. Cuk P, Pedersen AK, Lambertsen KL, Mogensén CB, Nielsen MF, Helligsø P, Gögenur I, Ellebæk MB. Systemic inflammatory response in robot-assisted and laparoscopic surgery for colon cancer (SIRIRALS): study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Surg*. 2021 Oct 11;21(1):363. doi: 10.1186/s12893-021-01355-4. PMID: 34635066; PMCID: PMC8507379.

