



Protocolo de estudio

Protocolo del estudio PROFUGO: Modelo PRedictivO para el Diagnóstico Precoz de la FUGa anastomótica tras esofagectomía y gastrectomía



Rocío Pérez Quintero ^{a,*}, Marcos Bruna Esteban ^b, Antonio José Serrano López ^c
y grupo PROFUGO [◇]

^a Unidad de Cirugía Esofagogastrica, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^b Unidad de Cirugía Esofagogastrica y Carcinomatosos Peritoneal, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^c Escuela Técnica Superior de Ingeniería, Universidad de Valencia, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

RESUMEN

Historia del artículo:

Recibido el 21 de junio de 2023

Aceptado el 26 de junio de 2024

On-line el 21 de octubre de 2024

Palabras clave:

Fístula anastomótica

Esofagectomía

Gastrectomía

Marcadores inflamatorios

Inteligencia artificial

Modelo predictivo

En cirugía esofagogastrica, la aparición de una fuga de la anastomosis es la complicación más temida. Realizar un diagnóstico temprano es importante para un manejo óptimo y una resolución exitosa. Por ello, diferentes estudios han investigado el valor del uso de marcadores para predecir posibles complicaciones postoperatorias. Debido a esto, se hace mandatoria la investigación y creación de modelos predictivos que identifiquen pacientes con riesgo elevado de padecer complicaciones con el fin de obtener un diagnóstico precoz.

El estudio PROFUGO (Modelo PRedictivO para el Diagnóstico Precoz de la FUGa anastomótica tras esofagectomía y gastrectomía) se plantea como un estudio prospectivo y multicéntrico nacional que pretende elaborar, con ayuda de métodos de inteligencia artificial, un modelo predictivo que permita identificar casos con elevado riesgo de fuga anastomótica y/o complicaciones mayores mediante el análisis de diferentes variables clínicas y analíticas recogidas durante el postoperatorio de pacientes sometidos a esofagectomía o gastrectomía.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEC.

PROFUGO study protocol: Predictive model for the early diagnosis of anastomotic leak after esophagectomy and gastrectomy

ABSTRACT

Keywords:

Anastomotic leak

Esophagectomy

Gastrectomy

Inflammatory biomarkers

Artificial intelligence

Predictive model

In esophagogastric surgery, the appearance of an anastomotic leak is the most feared complication. Early diagnosis is important for optimal management and successful resolution. For this reason, different studies have investigated the value of the use of markers to predict possible postoperative complications. Because of this, research and the creation of predictive models that identify patients at high risk of developing complications are mandatory in order to obtain an early diagnosis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roc14589@hotmail.com (R. Pérez Quintero).

◇ Los miembros del grupo PROFUGO se presentan en el [Apéndice 1](#).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2024.06.010>

0009-739X/© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEC.

The PROFUGO study (PRedictivO Model for Early Diagnosis of anastomotic LEAK after esophagectomy and gastrectomy) is proposed as a prospective and multicenter national study that aims to develop, with the help of artificial intelligence methods, a predictive model that allows for the identification of high-risk cases of anastomotic leakage and/or major complications by analyzing different clinical and analytical variables collected during the postoperative period of patients undergoing esophagectomy or gastrectomy.

© 2024 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of AEC.

Introducción

El cáncer de esófago y el de estómago figuran entre las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial, siendo la cirugía el pilar básico de la terapia curativa. Sin embargo, la morbilidad postoperatoria asociada a estas intervenciones es elevada, siendo la fuga anastomótica (FA) una de las complicaciones más temidas, con una incidencia y mortalidad variables según las series¹⁻³. Esta complicación no solo se asocia con una mayor estancia hospitalaria y aumento de los costes, sino también con un peor pronóstico de la enfermedad y de la calidad de vida del paciente⁴.

El diagnóstico de la FA, así como el de otras complicaciones, se realiza con frecuencia cuando el paciente está sintomático, lo que requiere una intervención inmediata y quizás más agresiva que ante un diagnóstico más precoz. Así, el diagnóstico temprano de la FA por la clínica, datos analíticos, radiología y/o endoscopia es fundamental para proporcionar un tratamiento óptimo e inmediato mediante antibioterapia, colocación de sonda de alimentación, aplicación de terapias endoscópicas, drenaje percutáneo de colecciones, etc., posiblemente reduciendo la tasa de reintervenciones quirúrgicas. Por todo ello, la predicción, diagnóstico y tratamiento precoz de posibles complicaciones mayores (Clavien-Dindo mayor de 3), sobre todo de la FA, son esenciales para mejorar los resultados y el pronóstico de la enfermedad.

Diferentes estudios han investigado la utilidad del uso de marcadores, tanto pre como postoperatorios, para predecir posibles complicaciones tras la cirugía, habiendo evaluado algunos de ellos diferentes marcadores como predictores de FA y otras complicaciones mayores en etapas tempranas del postoperatorio⁴⁻⁷.

Así, debido a la importancia que adquiere un diagnóstico y manejo precoz de las posibles complicaciones tras una cirugía esofagogastrica, se hacen mandatorias la investigación y la creación de modelos predictivos que identifiquen pacientes con un riesgo elevado de padecer complicaciones, con el fin de poder actuar en consecuencia, evitando así un mayor deterioro del paciente y una posible situación séptica en estados más avanzados. Con este propósito se ha diseñado este estudio, que pretende crear un modelo predictivo que permita identificar los pacientes con un elevado riesgo de fuga anastomótica y/o complicación mayor detrás de una cirugía de resección tumoral esofagogastrica mediante el análisis de diferentes variables clínicas y analíticas recogidas en el periodo postoperatorio.

Métodos

Diseño y objetivo principal del estudio

Se realizará un estudio prospectivo y multicéntrico a nivel nacional (un año de duración en cada centro con inclusión consecutiva de pacientes) cuyo propósito será elaborar, con ayuda de métodos de inteligencia artificial, un modelo predictivo que permita identificar casos con un elevado riesgo de fuga anastomótica y/o complicaciones mayores mediante el análisis de diferentes variables clínicas y analíticas recogidas durante el postoperatorio de los pacientes sometidos a una esofagectomía o gastrectomía.

Objetivos secundarios

Además del objetivo principal descrito anteriormente, se establecen los siguientes objetivos secundarios:

- Describir la evolución postoperatoria de los parámetros clínicos y analíticos estudiados.
- Describir la prevalencia de las diferentes complicaciones y tipos de FA diagnosticadas.
- Evaluar el día en el que se diagnosticó la FA y el tratamiento empleado para su posible resolución y su relación con la estancia hospitalaria.
- Evaluar la capacidad de resolución de la FA de cada técnica empleada.
- Comparar el score pronóstico de Glasgow preoperatorio (mGPS) y el valor bioquímico de marcadores inflamatorios (PCR, interleucina 6 (IL-6) y procalcitonina) con la aparición de FA o complicación mayor.

Población de estudio, criterios de inclusión y exclusión

La población de estudio incluirá a pacientes diagnosticados de neoplasia de esófago o estómago con indicación de cirugía oncológica con intención curativa en alguno de los centros participantes.

Los criterios de exclusión son pacientes:

- Menores de 18 o mayores de 85 años.
- Con infecciones crónicas.
- Con tumores sincrónicos en otras localizaciones.
- Con patología autoinmune.
- Que fallecen en quirófano.

Tabla 1 – Esquema del protocolo temporal de recogida de las variables incluidas en el estudio

Consulta	Día -1 o Día 0	Día +1	Día +2	Día +3	Día +4	Día +6 (solo si el paciente permanece ingresado)	Día +30 y Día +90
Datos generales	Datos clínicos	Control complicaciones					
	Datos analíticos	Control mortalidad					

Día -1: día antes de la intervención; Día 0: día de la intervención (evaluación antes de la intervención); Día +1: 1.^{er} día postoperatorio; Día +2: 2.^o día postoperatorio; Día +3: 3.^{er} día postoperatorio; Día +4: 4.^o día postoperatorio; Día +6: 6.^o día postoperatorio; Día +30: 30.^o día postoperatorio; Día +90: 90.^o día postoperatorio.

- Que no firmen o revoquen el consentimiento informado para participar en el estudio.
- En estadio clínico IVB.
- Con resección quirúrgica R2 (existen restos macroscópicos del tumor en el campo quirúrgico tras realizar la resección de la pieza quirúrgica).
- Con resección intraoperatoria combinada de otros órganos (resecciones multiviscerales).
- Con cirugías sin anastomosis.

Tamaño muestral

El propósito del estudio es reclutar el mayor número posible de pacientes de todos los centros nacionales que deseen participar. Para un error alfa del 5% (confianza de 95%) con una precisión del 3% y estimando un número de pacientes con complicaciones mayores (incluyendo la FA) en torno al 30%, el cálculo del tamaño muestral arroja un total de 847 pacientes. Sin embargo, el tamaño final de la muestra puede ser menor en función de la proporción de complicaciones detectadas, adaptándose en tal caso los modelos estadísticos y de inteligencia artificial para crear el modelo predictivo en base a la tasa de eventos proporcionada por la muestra reclutada.

Reclutamiento e intervención

Los pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión recibirán la información detallada y, si deciden participar en el estudio, firmarán el consentimiento informado propio del mismo ([Anexo 1](#)).

El paciente será sometido a la intervención quirúrgica indicada con intención curativa con o sin neoadyuvancia previa. La intervención quirúrgica y los cuidados postoperatorios serán llevados a cabo en cada uno de los centros colaboradores de acuerdo a su práctica clínica habitual.

Variables de estudio y cronograma

Las variables que serán incluidas en el estudio hacen referencia a los siguientes aspectos y aparecen descritas en el [Anexo 2](#):

- Datos generales sobre las características de los pacientes, tumores e intervención quirúrgica practicada en cada uno de ellos.
- Datos de parámetros clínicos y analíticos del pre y postoperatorio.

- Datos de resultados y posibles complicaciones.
- Datos sobre el tratamiento y la evolución de las posibles complicaciones si han acontecido.

Los momentos para la recogida de las diferentes variables aparecen reflejados en la [tabla 1](#) y se resumen así:

- Analítica y control de las variables clínicas preoperatorias: se deberán realizar el día previo o el mismo día de la intervención quirúrgica previamente a la misma.
- Durante el postoperatorio inmediato, los pacientes deberán ser evaluados diariamente y recopilarse las variables clínicas y analíticas durante los días 1, 2, 3, 4 y 6 del postoperatorio. Del mismo modo, en este curso postoperatorio serán recopiladas las posibles complicaciones aparecidas, realizando un seguimiento en las consultas externas a los 30 y 90 días (último control incluido en el protocolo de este estudio).

Resultados

Recogida de datos

La recogida de los datos se realizará de forma prospectiva en cada uno de los 47 centros participantes, habiéndose diseñado una plataforma para tal propósito dentro de la REDCap de la Asociación Española de Cirujanos (AEC). El acceso a dicha base de datos se realizará mediante la asignación de claves secretas, existiendo en cada centro un facultativo especialista que será el responsable encargado de la actualización y puesta al día de la misma.

Análisis de datos

El estudio de los datos y desarrollo de modelos matemáticos predictivos se llevará a cabo por miembros del Intelligent Data Analysis Laboratory del Departamento de Ingeniería Electrónica de la Escuela Técnica Superior de Ingeniería de la Universidad de Valencia. Se realizará usando las versiones más actuales de entornos y lenguajes de programación de código abierto como son R y python.

En primer lugar, tras un análisis de calidad de los datos, se realizará un análisis descriptivo, tanto de las variables sociodemográficas y clínicas, como de las analíticas y resultado del estudio.

Para describir las variables cuantitativas que sigan una distribución normal se utilizará la media y la desviación típica, y la mediana y el rango intercuartílico para aquellas que no sigan una distribución normal, así como histogramas con curvas de normalidad para la descripción gráfica de las mismas.

Para las variables cualitativas se utilizarán frecuencias y porcentajes, empleando gráficos de barras y/o sectores para la descripción gráfica de aquellas con mayor relevancia.

Se realizará un estudio univariante para relacionar las variables estudiadas con la aparición de FA y complicaciones mayores postoperatorias.

En los resultados obtenidos del estudio univariante, se considerarán como relacionadas o candidatas a predecir la FA o complicaciones mayores aquellas variables que muestren tras la aplicación de las pruebas correspondientes una $p < 0,1$. Se considerará este valor de ámbito más conservador, diferente al convencionalmente admitido de 0,05, con la intención de no descartar potenciales variables que pudieran tener cierta influencia en los resultados del estudio.

Una vez completado el estudio univariante, se realizará un estudio multivariante, empleando el método de regresión logística (RL).

Por otro lado, también se desarrollará un modelo predictivo basado en redes bayesianas. En concreto, se usarán estructuras de clasificación del tipo FAN (*forest augmented network naïve Bayes*) para facilitar la comparación con la aproximación clásica de la RL a la vez que se mantiene la interpretabilidad del modelo matemático.

Además, una vez diseñado el modelo se creará una aplicación para dispositivos móviles y/o página web donde introducir prospectivamente nuevos datos sobre casos en desarrollo, con el fin de obtener información predictiva sobre la posibilidad de desarrollar una FA o complicación mayor postoperatoria en cada caso en particular, pudiendo con ello ayudar al clínico en la toma de decisiones durante el control postoperatorio de estos pacientes.

Aspectos éticos y legales

Los datos serán recopilados de acuerdo a la normativa vigente de confidencialidad y protección de datos, garantizándose la protección de los mismos según el Reglamento (UE) n.º 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Este estudio se realizará siguiendo los requisitos reguladores vigentes, respetando los códigos y normas de buena práctica clínica y garantizando los derechos de los pacientes, así como los principios éticos básicos (Declaración de Helsinki aprobada por la Asamblea Médica Mundial en su versión de Fortaleza en 2013 y el Convenio de Oviedo de 1997).

El estudio ha sido registrado en Clinical Trials con el número de registro NCT05390684 y se obtendrá la aprobación de los Comité de Investigación y Ética (CEIC) de todos los centros participantes antes de la inclusión de los casos en el estudio.

Difusión del estudio y publicación de los resultados

El protocolo será diseminado a través de la Asociación Española de Cirujanos.

Una vez finalizada la recogida de los datos, existe la posibilidad de desarrollar diferentes subestudios que los colaboradores del proyecto puedan proponer.

Los datos serán comunicados en diferentes reuniones científicas y publicados en revistas con revisión por pares, esperando que los resultados de este estudio puedan ayudar a mejorar la asistencia a los pacientes con este tipo de patologías, haciendo más seguros los tratamientos aplicados.

Discusión

La cirugía con intención curativa del cáncer esofagogastrico está gravada con una morbilidad nada despreciable. Poder advertir complicaciones graves de una forma precoz durante el postoperatorio es básico para reducir la mortalidad quirúrgica, y por ello la creación de una herramienta predictiva de esta morbilidad se hace mandatoria para aumentar la seguridad de estos procedimientos.

La fuga anastomótica es una de las complicaciones más temidas en el postoperatorio de estas cirugías, la cual está asociada a una elevada mortalidad y peor supervivencia a largo plazo. La variabilidad en la tasa de FA existente en la bibliografía se debe a la falta de una definición precisa y generalmente aceptada por todos los grupos, así como a la necesidad de establecer un método diagnóstico fiable y unánime. Además de los posibles fallos técnicos, existen muchos potenciales factores de riesgo que pueden estar relacionados con la aparición de esta complicación.

Se han estudiado muchos parámetros analíticos para intentar identificar o predecir de forma precoz una fistula anastomótica o una complicación mayor tras la cirugía. Así, la proteína C reactiva (PCR) es uno de los marcadores inflamatorios más estudiados al respecto. Los niveles de PCR aumentan después de la cirugía y comúnmente alcanzan su punto máximo después de 48 horas^{8,9}, disminuyendo posteriormente en pacientes con un curso posoperatorio sin complicaciones. La PCR es sobre todo valiosa como prueba negativa, y un nivel normal o en descenso de PCR en los tercer y quinto días postoperatorios (DPO) puede ayudar a predecir qué pacientes probablemente no desarrollarán una FA¹⁰.

Liesenfeld et al.¹¹ observaron una disminución menos marcada del recuento de glóbulos blancos (RGB) tras el segundo DPO en los pacientes con FA. Se objetivó además que la PCR es un marcador predictivo negativo preciso, obteniendo la mejor precisión diagnóstica en el cuarto DPO, con un valor de corte de 145 mg/l.

También la albúmina sérica se ha utilizado como un marcador nutricional para predecir las complicaciones posoperatorias en determinadas cirugías gastrointestinales. En 2011, Noble et al.¹² desarrollaron la puntuación NUN, calculada a partir de los valores individuales de PCR, RGB y albúmina en el cuarto DPO en pacientes intervenidos de resección esofagogastrica¹³.

En otros estudios se ha demostrado que los niveles peritoneales de IL-6 y TNF- α fueron significativamente más altos en los pacientes con fuga en anastomosis colorrectal, pudiendo contribuir a su detección temprana, y habiéndose constatado que el aumento de los niveles séricos de IL-6 es un predictor de FA en cirugía gastrointestinal¹⁴.

En un estudio retrospectivo realizado por Lawati et al.¹⁵ se usó como marcador bioquímico la ratio neutrófilos-linfocitos (NLR), concluyéndose que el valor de NLR es más relevante en sus valores predictivos negativos y ayuda en la toma de decisiones postoperatorias con más confianza. Por el contrario, una tendencia creciente de NLR entre el primer y tercer DPO es un factor independiente de FA que debe poner en alerta para su sospecha.

Otro estudio realizado por Sugimoto et al.⁷ analizó marcadores inflamatorios y nutricionales preoperatorios y estudió su relación con la aparición de FA postoperatoria en el cáncer de esófago. El estudio comparó la capacidad predictiva de CAR, el índice pronóstico nutricional (PNI) y mGPS preoperatorios para la FA, e identificó que un valor elevado de CAR preoperatorio ($\geq 0,0139$) pero no de PNI o mGPS, es un indicador útil para predecir la aparición de FA tras una esofagrectomía.

Así, la evidencia sobre la utilidad de diferentes marcadores para predecir de forma precoz una FA y/o complicación mayor tras una cirugía de resección esofagogastrica es aún limitada y son necesarios estudios prospectivos de calidad con adecuado tamaño muestral para poder extraer conclusiones más certeras. Por ello, se propone la realización de este estudio multicéntrico que, a pesar de su diseño prospectivo, puede presentar ciertas limitaciones, entre las que destacan:

- Posible existencia de variables de confusión que no se hayan previsto en el planteamiento del estudio.
- Posibles limitaciones en la recogida de información.
- La escasa incidencia de la patología estudiada en nuestro medio, lo cual hace preciso un largo periodo de tiempo para conseguir un tamaño muestral óptimo.
- La existencia de diferencias en la técnica quirúrgica y los protocolos de manejo perioperatorio específicos de cada centro.

En conclusión, la realización del estudio PROFUGO se plantea como un proyecto de elevado interés científico que busca dar respuesta al problema del diagnóstico precoz de complicaciones mayores postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía con intención curativa del cáncer esofagogastrico, intentando conseguir con ello aumentar la seguridad de estos procedimientos.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Apéndice 1. Integrantes del Grupo PROFUGO

Cristina Alegre Torrado. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Silvia Carbonell Morote. Hospital General Universitario de Alicante

Carlos Díaz Lara. Hospital General Universitario de Elche (Alicante)

Jennifer Triguero Cabrera. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Elisenda Garsot Savall. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona)

Jean Carlos Trujillo Díaz. Hospital de Medina del Campo (Valladolid)

Fernando López Mozos. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Rocío González López. Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo

Monica Rey Riveiro. Hospital del Vinalopó, Elche (Alicante)

Elizabeth Redondo Villahoz. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Laura Jiménez Álvarez. Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (Madrid)

Marta de Vega Irañeta. Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid)

Adrián Herrero Fabregat. Hospital San Pedro, Logroño

Claudia Mulas Fernández. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

María Asunción Acosta Mérida. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria

Elena Fernández Elvira. Hospital General Universitario de Ciudad Real

María del Campo Lavilla. Hospital Santa Bárbara, Soria

Felipe Parreño Manchado. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Cristina Sancho Moya. Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Rodolfo Rodríguez Carrillo. Hospital de Sagunto (Valencia)

Amparo Roig Bataller. Hospital Lluís Alcanyís de Játiva (Valencia)

Erick Montilla Navarro. Hospital de Denia (Alicante)

María García Nebreda. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid

Teresa Carrascosa Mirón. Hospital Universitario de Getafe (Madrid)

Rafael López Pardo. Hospital Universitario de Toledo

Diego Antonio Bernal Moreno. Hospital Universitario Puerto Real (Cádiz)

Helena Salvador Rosés. Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida

Ander Bengoechea Trujillo. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

Irene Álvarez Abad. Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo (Vizcaya)

Maria Tudela Lerma. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Luis Munuera Romero. Hospital Universitario de Badajoz

Ana Senent Boza. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Sandra del Barrio. Hospital General de Segovia

José Luis Romera Martínez. Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid

Loles Periñez Gómez. Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

- Cristina Marín Campos. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid
- Sergio Rodríguez Rojo. Hospital Universitario de A Coruña
- Carla Bettonica Larrañaga, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospital de Llobregat (Barcelona)
- Sol Bagnaschino Pose. Hospital Universitario de Torrevieja (Alicante)
- Gabriel Salcedo Cabañas. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid
- Ramón Castañera González. Complejo Hospitalario Universitario de Palencia
- Vanessa Concepción Martín. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife
- Alessandro Bianchi. Hospital Son Espases, Palma de Mallorca
- Dulce Momblán García. Hospital Clínic, Barcelona

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ciresp.2024.06.010](https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2024.06.010).

B I B L I O G R A F Í A

1. Kim RH, Takabe K. Methods of esophagogastric anastomoses following esophagectomy for cancer: A systematic review. *J Surg Oncol.* 2010;101:527-33.
2. Markar SR, Arya S, Karthikesalingam A, Hanna GB. Technical factors that affect anastomotic integrity following esophagectomy: Systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:4274-81.
3. Mungan I, Dicle CB, Bektas S, Sari S, Yamanlar S, Çavuş M, et al. Does the preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict morbidity after gastrectomy for gastric cancer? *Mil Med Res.* 2020;7:9.
4. Inaoka K, Kanda M, Uda H, Tanaka Y, Tanaka C, Kobayashi D, et al. Clinical utility of the platelet-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative complications after radical gastrectomy for clinical T2-4 gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2017;23:2519-26.
5. Gordon AC, Cross AJ, Foo EW, Roberts RH. C-reactive protein is a useful negative predictor of anastomotic leak in oesophago-gastric resection. *ANZ J Surg.* 2016;88:223-7.
6. Deitmar S, Anthoni C, Palmes D, Haier J, Senninger N, Bruwer M. Are leukocytes and CRP early indicators for anastomotic leakage after esophageal resection? *Zentralbl Chir.* 2009;134:83-9.
7. Sugimoto A, Toyokama T, Miki Y, Yoshii M, Tamara T, Sakurai K, et al. Preoperative C-reactive protein to albumin ratio predicts anastomotic leakage after esophagectomy for thoracic esophageal cancer: A single-center retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2021;21:348.
8. De Magistris L, Paquette B, Orry D, Facy O, di Giacomo G, Rat P, et al. Preoperative inflammation increases the risk of infection after elective colorectal surgery: Results from a prospective cohort. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31:1611-7.
9. Haga Y, Beppu T, Doi K, Nozawa F, Mugita N, Imai S, et al. Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery. *Crit Care Med.* 1997;25:1994-2000.
10. Aiolfi A, Asti E, Rausa E, Bonavina G, Bonitta G, Bonavina L. Use of C-reactive protein for the early prediction of anastomotic leak after esophagectomy: Systematic review and Bayesian meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13:e0209272. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0209272>.
11. Liesenfeld LF, Sauer P, Diener MK, Hinz U, Schmidt T, Müller-Stich BP, et al. Prognostic value of inflammatory markers for detecting anastomotic leakage after esophageal resection. *BMC Surg.* 2020;20:324.
12. Noble F, Curtis N, Harris S, Kelly JJ, Bailey IS, Byrne JP, et al. Risk assessment using a novel score to predict anastomotic leak and major complications after oesophageal resection. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1083-95.
13. Bundred J, Hollis A, Hodson J, Hallissey MT, Whiting JL, Griffiths EA. Validation of the NUn score as a predictor of anastomotic leak and major complications after Esophagectomy. *Dis Esophagus.* 2020;33:1-9.
14. Sparreboom CL, Wu Z, Dereci A, Boersema GS, Menon AG, Ji J, et al. Cytokines as early markers of colorectal anastomotic leakage: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:3786418. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3786418>.
15. Lawati YA, Alkali A, Ramírez JL, Soothes E, Mueller C, Spicer J, et al. The predictive value of inflammatory biomarkers in esophageal anastomotic leaks. *Ann Thorac Surg.* 2021;112:1790-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.12.033>.