

REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

REVISTA DE BOLLOGÍA
GASTROENTESOLLOGÍA
DE MIENTO

SE MARION

SE MA

www.elsevier.es/rgmx

ARTÍCULO ORIGINAL

Utilidad de marcadores de inflamación para detectar fugas de anastomosis esofagoyeyunal



U. Clemente-Gutiérrez, C. Sarre-Lazcano, E. Casanueva-Pérez, G. Sánchez-Morales, S. Mier y Terán-Ellis, E. Contreras-Jiménez, O. Santes, A. Alfaro-Goldaracena, R. Cortés y H. Medina-Franco*

Departamento de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Recibido el 26 de abril de 2020; aceptado el 30 de mayo de 2020 Disponible en Internet el 10 de agosto de 2020

PALABRAS CLAVE

Cáncer gástrico; Fuga; Anastomosis esofagoyeyunal; Índice neutrófilo/linfocito

Resumen

Introducción y objetivo: La gastrectomía total se utiliza en diversas enfermedades. La fuga de la anastomosis esofagoyeyunal es una complicación frecuente. El objetivo es determinar la asociación del índice neutrófilo/linfocito (INL) con los casos de fuga de la anastomosis esofagoyeyunal que requerirán tratamiento invasivo.

Material y métodos: Estudio retrospectivo que incluyó pacientes sometidos a gastrectomía total en 2002-2017. Se agruparon los pacientes con o sin fuga de anastomosis que recibieron manejo conservador en un grupo (Grupo A), y aquellos con fuga que recibieron procedimiento invasivo en otro grupo (Grupo B). Se utilizaron curvas ROC y la prueba de Youden para los valores de corte óptimos del INL.

Resultados: Se incluyeron 57 pacientes; 32 (56.14%) eran hombres y la edad media fue de 61.8 ± 13.4 años. Se asignaron 45 pacientes al Grupo A y 12 pacientes al Grupo B. La media de INL fue mayor para el Grupo B en el día 3 postoperatorio (9.5 ±7.5 Grupo A vs. 13.9 ± 4.9 Grupo B) (p = 0.05); la media de leucocitos totales fue mayor en el grupo B en el día 5 postoperatorio (7.8 $\pm3.4\times10^3/\mu$ l Grupo A vs. $10.3\pm4.4\times10^3/\mu$ l Grupo B) (p = 0.03). La precisión del INL y los leucocitos totales en el día 3 postoperatorio fue calculada con curvas ROC, siendo de 0.78 y 0.63, respectivamente. La sensibilidad fue del 91.7 y el 58%, la especificidad, del 64.4 y el 60%, el valor predictivo positivo, del 40 y el 28% y el valor predictivo negativo, del 96 y el 84% para el INL y los leucocitos, respectivamente.

Conclusiones: En el periodo postoperatorio, el INL predice qué pacientes sometidos a gastrectomía total con anastomosis esofagoyeyunal requerirán algún procedimiento invasivo secundario a fuga de la anastomosis esofagoyeyunal.

© 2020 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

^{*} Autor para correspondencia. Dirección de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez Secc 16, Tlalpan, 14080 Ciudad de México, México. Teléfono: +52555487-0900 Correo electrónico: herimd@hotmail.com (H. Medina-Franco).

KEYWORDS

Gastric cancer; Leakage; Esophagojejunostomy; Neutrophillymphocyte ratio

Usefulness of inflammatory markers in detecting esophagojejunostomy leakage

Abstract

Introduction and aim: Total gastrectomy is utilized in different pathologies. Esophagojejunostomy leakage is a frequent complication. Our aim was to determine the association of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) with esophagojejunostomy leakage that subsequently required invasive treatment.

Materials and methods: A retrospective study included patients that underwent esophagojejunostomy within the time frame of 2002-2017. Patients were grouped into those with or without anastomotic leakage that had conservative treatment (Group A) and those with anastomotic leakage that had invasive treatment (Group B). ROC curves and the Youden index were used for the optimum cutoff values of the NLR.

Results: Fifty-seven patients were included. Thirty-two (56.14%) were men, and mean patient age was 61.8 ± 13.4 years. Forty-five patients were assigned to Group A and 12 to Group B. Mean NLR was higher for group B on postoperative day 3 (Group A 9.5 ± 7.5 vs. Group B 13.9 ± 4.9) (P=.05). Mean total leukocytes was higher in Group B on postoperative day 5 (Group A $7.8\pm3.4\times10^3$ /µl vs. Group B $10.3\pm4.4\times10^3$ /µl) (P=.03). NLR and total leukocyte accuracy on postoperative day 3 was calculated with ROC curves, at 0.78 and 0.63, respectively. For the NLR and leukocyte count, sensitivity was 91.7 and 58%, specificity was 64.4 and 60%, positive predictive value was 40 and 28%, and negative predictive value was 96 and 84%, respectively. Conclusions: Postoperatively, the NLR identified the total gastrectomy with esophagojejunostomy patients that subsequently required an invasive procedure secondary to esophagojejunostomy leakage.

© 2020 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Asociación Mexicana de Gastroenterología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción y objetivo

La gastrectomía total (GT) es un procedimiento quirúrgico indicado para distintos escenarios clínicos, tanto en enfermedades benignas como malignas; su mortalidad reportada es de alrededor del 5.4%, en donde las muertes se asocian a hemorragia, sepsis, eventos cardiorrespiratorios y tromboembolismo¹.

En la actualidad, la técnica más usada para la reconstrucción y el restablecimiento de la anatomía tras este procedimiento es la realización de una anastomosis esofagoyeyunal en Y de Roux². La fuga de la anastomosis esofagoyeyunal (FAEY) es la complicación más temida durante el periodo postoperatorio temprano, con una incidencia reportada que va desde el 12 hasta el 31%³.

Las FAEY pequeñas que no causan respuesta inflamatoria sistémica o un cuadro de falla orgánica múltiple pueden manejarse de manera conservadora con antibióticos, reposo intestinal y drenaje percutáneo de las colecciones intraabdominales. Por otra parte, las FAEY grandes, que requieren de una reintervención quirúrgica o procedimientos endoscópicos como colocaciones de *stents* para ferulizar las anastomosis⁴, se asocian con un incremento en la mortalidad de los pacientes^{2,5}. Se ha reportado que la mortalidad estimada en aquellos pacientes con FAEY es del 19 al 64%^{6,7}.

El índice neutrófilo/linfocito (INL) se ha propuesto como un marcador de respuesta inflamatoria y como herramienta pronóstica en diversos procedimientos quirúrgicos. En cirugía colorrectal se ha demostrado su utilidad como predictor para el desarrollo de fugas anastomóticas⁸, e incluso se ha

propuesto la utilización de este marcador como determinante de la sobrevida en pacientes con cáncer colorrectal⁹. En el contexto de cirugía del tracto digestivo superior, su utilidad ha sido validada como predictor de complicaciones posquirúrgicas como sepsis abdominal, formación de fístulas o neumonía¹⁰. Sin embargo, no se ha estudiado específicamente el papel que desarrolla como predictor de FAEY en pacientes sometidos a GT.

El objetivo de este trabajo es determinar la asociación del INL como marcador temprano de las FAEY que requerirán algún procedimiento invasivo, como punción percutánea, endoscopia o cirugía, para su tratamiento.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo, comparativo, de una cohorte de casos, de recolección retrospectiva, de intención descriptiva con alcance correlacional. Se incluyó a todos los pacientes sometidos a GT entre los años 2002 y 2017. La anastomosis esofagoyeyunal se realizó con técnica mecánica o manual. Cuando esta fue mecánica, se confeccionó una jareta de polipropileno 2-0 en el muñón esofágico; la anastomosis fue terminolateral al yeyuno utilizando una engrapadora circular de 21 mm y el muñón del yeyuno se cerró con engrapadora curva cortante. Cuando la anastomosis se realizó de manera manual, se hizo en 2 planos con sutura continua de poliglecaprona 4-0 para la capa interna y sutura con puntos simples de seda 4-0 para la capa externa. En la recogida de datos se incluyeron variables demográficas, clínicas, patológicas y de laboratorio, en concreto, el

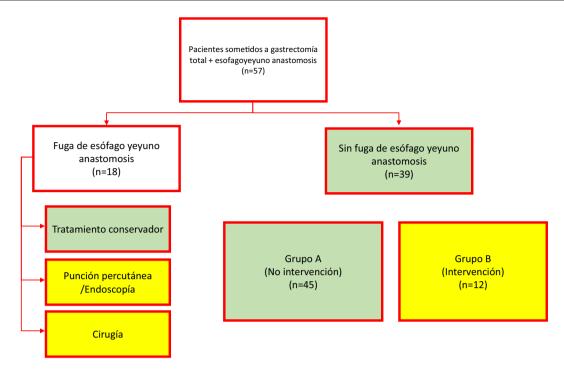


Figura 1 Proceso de selección y asignación de grupos de los pacientes incluidos en el estudio.

INL y los leucocitos totales en los días 1, 3 y 5 postoperatorios (PO). Se definió FAEY como cualquier signo de salida de líquido intraluminal de la anastomosis esofagoyeyunal hacia el exterior de esta, documentado por endoscopia, durante la reoperación, estudios radiográficos (trago de contraste con extravasación del mismo o tomografía axial computarizada con colección perianastomótica) o con la documentación de líquido gastrointestinal en los drenajes. Para el análisis estadístico se dividió la cohorte en 2 grupos: pacientes sin FAEY y aquellos con FAEY que únicamente recibieron manejo conservador en un grupo (Grupo A), y los pacientes con FAEY que recibieron tratamiento invasivo (punción, endoscopia o reoperación) en otro grupo (Grupo B) (fig. 1). El principal desenlace a evaluar fue la necesidad de realizar algún procedimiento invasivo de manera postoperatoria.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de las variables incluidas se realizó de acuerdo con su escalamiento natural y dispersión. Para esto se utilizó el programa IBM® SPSS® Statistics versión 21.0, mientras que para la representación de datos gráficos se utilizó el programa Microsoft® Excel® versión 14.7.7. Las variables dimensionales se contrastaron con una prueba t de Student para 2 colas, mientras que las variables categóricas y ordinales se contrastaron con la prueba de Chi cuadrada. Cualquier valor de p igual o inferior a 0.05 o 5% (error tipo ı) se consideró como estadísticamente significativo para una prueba de hipótesis de 2 colas. Se utilizaron curvas ROC y la prueba de Youden para calcular los valores de corte óptimos. Una vez establecidos los valores de corte, se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para el INL y para los leucocitos totales.

Consideraciones éticas

Este trabajo cumplió con todos los códigos de ética de la investigación en humanos de acuerdo con la Asociación Mexicana de Cirugía General, la Declaración de Helsinki, así como la Ley Federal para la Protección de Datos Personales. Este proyecto fue sometido al comité de bioética institucional para la investigación en humanos.

Resultados

Se incluveron en el estudio un total de 57 pacientes: la indicación para realizar una GT fue adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica en todos los casos. La técnica con que se realizó la anastomosis esofagoyeyunal fue mecánica en 45 (78.9%) pacientes y manual en 12 (21.1%). Se diagnosticó FAEY en 18 pacientes. Seis de ellos (33.3%) fueron tratados mediante manejo conservador, mientras que los 12 pacientes restantes (66.7%) fueron tratados de manera invasiva (punción percutánea o cirugía). De tal manera que se asignaron 45 pacientes al grupo de no intervención (Grupo A) y 12 pacientes al grupo de intervención (Grupo B). La media \pm DE de edad fue de 61.8 \pm 13.4 años, siendo similar entre los 2 grupos: 60.8 ± 14.6 para el Grupo A y 65.9 años para el Grupo B (T-test, p=0.246). En cuanto a la distribución por género, se encontró que 32 pacientes eran hombres (56.14%). Las comorbilidades encontradas con mayor frecuencia fueron hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2. La tabla 1 resume las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

En cuanto a las características de los tumores de los pacientes, se observó que de manera global la mayoría de los pacientes (45.61%) se encontraban en estadios clínicos avanzados, es decir estadios III o IV, manteniéndose esta

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes

	Total (n = 57)	No intervención (n = 45)	Intervención (n = 12)	р
Edad (años), media ± DE Género, n (%)	61.8±13.4	60.8 ± 14.6	65.9	0.246 ^a 0.564 ^b
Hombre	32 (56.14)	25 (55.55)	7 (58.33)	
Mujer	25 (43.86)	20 (44.45)	5 (41.67)	
Comorbilidades, n (%)				
HAS	20 (35)	15 (33.33)	5 (41.66)	0.41 ^b
DM2	17 (29.8)	11 (24.44)	6 (50)	0.089 ^b
EPOC	1 (1.75)	1 (2.22)	0	0.789 ^b
Obesidad	2 (3.5)	1 (2.22)	1 (8.33)	0.38 ^b

DE: desviación estándar; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HAS: hipertensión arterial sistémica.

Tabla 2 Características histológicas, preoperatorias, transoperatorias y postoperatorias de los pacientes Total (n = 57) No intervención (n = 45)Intervención (n = 12) р Estadio clínico, n (%) 0.837^{a} 3 (5.26) 2 (4.44) 1 (8.33) Ш 13 (22.8) 11 (24.44) 2 (16.66) Ш 14 (24.56) 10 (22.22) 4 (33.33) ΙV 12 (21.05) 7 (15.55) 5 (41.66) Quimioterapia, n (%) 0.699^{a} Sin QT 19 (33.33) 14 (31.11) 5 (41.66) 11 (19.29) Neoadyuvante 8 (17.77) 3 (25) Adyuvante 10 (17.54) 9 (20) 1 (8.33) Perioperatoria 17 (29.82) 14 (31.11) 3 (25) Histología (n = 47), n (%) 0.717^{a} Intestinal 13 (27.65) 11 (30.55) 2 (18.18) Difusa 27 (57.44) 20 (55.55) 7 (63.63) Mixta 7 (14.89) 5 (13.88) 2 (18.18) Tiempo quirúrgico (min), media \pm DE $\textbf{275} \pm \textbf{58.3}$ $\textbf{276.8} \pm \textbf{61.9}$ 268.3 ± 44.2 0.59^{b} Sangrado (ml), media \pm DE 503.5 ± 246.8 514 ± 255 465 ± 217 0.547^{b} Anastomosis, n (%) 0.46^{a} Manual 8 (14.03) 7 (15.55) 1 (8.33) Mecánica 49 (85.96) 38 (84.44) 11 (91.66) Estancia hospitalaria (días), media \pm DE $\textbf{22.2} \pm \textbf{19.06}$ 17.2 ± 10.2 40.4 ± 30.7 0.001^{b}

DE: desviación estándar; QT: quimioterapia.

similitud de distribución por estadios clínicos al dividir la cohorte en Grupo A y Grupo B. En la tabla 2 se pueden observar de manera condensada las características histológicas, preoperatorias, transoperatorias y postoperatorias de los pacientes. Es interesante recalcar que los grupos fueron muy similares en todas estas características, con excepción de la estancia hospitalaria, la cual, en promedio \pm DE, fue de 22.2 \pm 19.06 días, siendo significativamente mayor para el Grupo B en comparación con el Grupo A (40.4 \pm 30.7 días en el Grupo B vs. 17.2 \pm 10.2 días en el Grupo A; T-test, p < 0.001).

Se recogieron los datos de niveles de leucocitos e INL en ambos grupos en los días 1, 3 y 5 PO (tabla 3).

En el día 1 PO la comparación de medias de INL y leucocitos totales entre los 2 grupos no mostró una diferencia estadísticamente significativa, siendo la media del INL de 11.1 en el Grupo A vs. 16.9 en el Grupo B (T-test, p = 0.06), mientras que la media de los leucocitos totales fue de $11.1 \times 10^3/\mu l$ para los 2 grupos (T-test, p = 0.96).

En el día 3 PO la comparación de medias fue significativamente distinta para el INL, mientras que para los leucocitos totales no mostró una diferencia estadísticamente significativa, siendo la media del INL 9.5 en el Grupo A vs. 13.9 en el Grupo B (T-test, p < 0.05), mientras que la media de los leucocitos totales fue de $8.6 \times 10^3/\mu l$ en el Grupo A vs. $10.8 \times 10^3/\mu l$ en el Grupo B (T-test, p = 0.11).

^a T-test.

b χ^2 .

^a χ^2 .

^b T-test.

Tabla 3 Índice neutrófilo/linfocito y leucocitos totales en ambos grupos Grupo A, media \pm DE Grupo B, media \pm DE р INL INL Leucocitos INL Leucocitos Leucocitos $\textbf{16.9} \pm \textbf{10.8}$ 0.06^{a} 0.96^{a} Día 1 postoperatorio 11.1 ± 8.8 11.1 ± 4.4 11.1 ± 2.8 9.5 ± 7.5 8.6 ± 3.9 13.9 ± 4.9 10.8 ± 4.8 0.05^{a} Día 3 postoperatorio 0.11^{a} 0.03^{a} Día 5 postoperatorio 7.6 ± 7.9 7.8 ± 3.4 14.3 ± 10.9 10.3 ± 4.4 0.01^{a} DE: desviación estándar. a T-test.

En el día 5 PO, la comparación de medias mostró una diferencia estadísticamente significativa tanto para el INL como para los leucocitos totales, siendo la media del INL 7.6 en el Grupo A vs. 14.3 en el Grupo B (T-test, p=0.01), mientras que la media de los leucocitos totales fue de $7.8 \times 10^3/\mu l$ en el Grupo A vs. $10.3 \times 10^3/\mu l$ en el Grupo B (T-test, p=0.03).

Al encontrar una diferencia estadísticamente significativa en las medias del INL desde el día 3 PO se utilizaron curvas ROC para los valores de INL y leucocitos totales en ese día PO, encontrando un área de 0.78 para el INL y de 0.63 para los leucocitos totales (fig. 2).

Se utilizó la prueba de Youden para establecer los puntos de corte óptimos para cada una de las 2 pruebas en el día 3 PO. El valor de corte óptimo para el INL fue de 10, mientras que para los leucocitos totales fue de $9\times10^3/\mu l$. La sensibilidad con los valores de corte establecidos fue del 91.7% para el INL y del 58% para los leucocitos totales; la especificidad, del 64.4% para el INL y del 60% para los leucocitos totales; el valor predictivo positivo, del 40% para el INL y del 28% para los leucocitos totales, y el valor predictivo negativo, del 96% para el INL y del 84% para los leucocitos totales.

Discusión

La identificación temprana de las complicaciones asociadas a una GT, en específico la FAEY, contribuye al manejo oportuno y la reducción de la morbimortalidad de los pacientes. Para lograr esta identificación temprana en el desarrollo de este trabajo nos planteamos utilizar el INL como marcador incipiente de esta complicación. Encontramos que, a diferencia de los leucocitos totales, el INL se eleva significativamente más en los pacientes que serán sometidos a procedimientos invasivos. El empleo de este marcador de inflamación en el día 3 PO tiene un área bajo la curva de 0.78, constituyendo lo que se denomina como una prueba adecuada, mientras que los leucocitos totales tienen un área bajo la curva de 0.63, lo que constituye una prueba con un rendimiento pobre para el diagnóstico de esta condición¹¹. Con el uso del índice de Youden¹² se determinaron los valores de corte óptimos, los cuales fueron 10 para el INL y $9 \times 10^3 / \mu l$ para los leucocitos totales, determinando una sensibilidad y un valor predictivo negativo más altos para el INL en comparación con los leucocitos totales.

Existen múltiples trabajos en donde se ha intentado asociar el uso de diversos biomarcadores con el desarrollo de fuga anastomótica posterior a GT con anastomosis esofagoyeyunal. En una revisión sistemática que incluyó 24

artículos, Maarten de Mooij et al. ¹³ observaron que la mayoría de los trabajos se enfocan en el uso de la proteína C reactiva (PCR) y de los leucocitos; algunos otros biomarcadores empleados fueron la prealbúmina, la procalcitonina, la albúmina y las interleucinas 6, 8 y 10. Las áreas bajo la curva de todos estos estudios variaron dependiendo del biomarcador utilizado y del día PO en el que se realizara la determinación, desde 0.48 hasta 0.99. En el estudio de Ji et al. ¹⁴ se utilizó la PCR, y el área bajo la curva de 0.99 se alcanzó con puntos de corte muy altos.

De manera similar a la presente investigación, Çetin et al.¹⁵ realizaron un estudio correlacional para el diagnóstico de FAEY, en donde el marcador que se mostró más elevado de manera más temprana fue la PCR, mientras que el INL, aunque aumentó significativamente, lo hizo de manera tardía, es decir, en el día 5 PO. En este trabajo, los autores no exploraron las áreas bajo la curva ni las sensibilidades de dichos marcadores.

Resulta interesante la heterogeneidad de los diagnósticos de FAEY entre todos los estudios que se encuentran en la literatura. Esta heterogeneidad se aprecia claramente en el estudio citado anteriormente, en donde existen 24 definiciones distintas de FAEY¹³. Para este efecto, y con el objetivo de homogeneizar los datos en los distintos reportes de la literatura quirúrgica, nos parece relevante extrapolar las definiciones establecidas por el Grupo de Consenso para las Complicaciones por Esofagectomía para su utilización en los reportes de cirugía gástrica. En este consenso se define la fuga de anastomosis como un defecto del espesor total en el tracto gastrointestinal que incluya la anastomosis o línea de grapas, sin importar la presentación o el método de diagnóstico de esta. De igual manera, se dividen las fugas en tipo 1, en donde el defecto es local y el tratamiento es médico/conservador; tipo 2, en donde el defecto requiere de terapia intervencionista mas no de una reintervención (punciones percutáneas, endoscopias, colocación de stents); y tipo 3, en donde el defecto requiere de una reoperación para su resolución16. De esta manera podremos decir que, en nuestro estudio, los pacientes del Grupo A tuvieron una fuga tipo 1, mientras que los pacientes del Grupo B tuvieron una fuga tipo 2 o 3; en otras palabras, de acuerdo con los hallazgos de este estudio, el INL es un marcador temprano del desarrollo de FAEY tipo 2 o 3.

Los hallazgos de este trabajo son de gran utilidad en la práctica clínica; al identificar de manera oportuna a un paciente postoperado de GT, el cual pueda llegar a desarrollar una complicación como la FAEY, podremos realizar intervenciones enfocadas a mejorar su desenlace. Estas intervenciones pueden ser tan sencillas como prolongar el

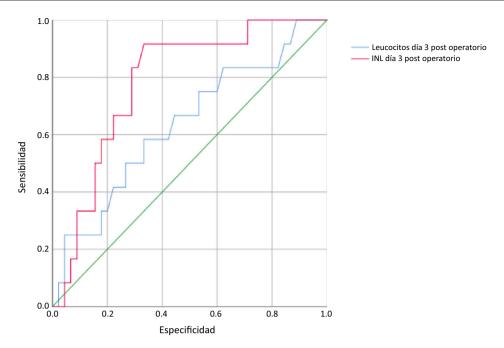


Figura 2 Curvas ROC en el día 3 PO. La línea roja representa la curva del INL y la línea azul representa la curva de los leucocitos totales.

ayuno postoperatorio y mantener los drenajes posquirúrgicos en su lugar, hasta intervenciones que incluyan el inicio de antibioticoterapia y/o nutrición parenteral total. Todo esto con el objetivo de dejar reposar la anastomosis y promover su cicatrización adecuada.

Las debilidades de este trabajo son su naturaleza retrospectiva y la muestra reducida con la que se realizó. Al ser un estudio retrospectivo no se pudieron valorar otros marcadores de inflamación tempranos que resultarían interesantes de evaluar, como son la PCR y la procalcitonina; sería interesante realizar algún trabajo prospectivo en donde se pudieran obtener las mediciones de estos biomarcadores y desarrollar escalas que incluyan una combinación de distintos biomarcadores.

Definitivamente, el diagnóstico oportuno de esta entidad debe ir acompañado de un análisis juicioso de los factores de riesgo que el paciente presente para desarrollar esta complicación, como dificultad técnica para la creación de la anastomosis o pacientes con insuficiencia respiratoria¹⁷. De igual manera, el uso de distintas técnicas de imagen de manera acertada, como son los esofagogramas o la tomografía axial computarizada, ayudará con el diagnóstico de esta complicación¹⁸.

Conclusiones

El INL es un marcador de inflamación que se eleva de manera temprana en los pacientes postoperados de GT con anastomosis esofagoyeyunal que desarrollarán fugas tipo 2 o 3. A diferencia de otros marcadores más novedosos, como la procalcitonina, y distintas interleucinas, es una prueba rápida, sencilla y barata que, por su buena sensibilidad y excelente valor predictivo negativo, puede contribuir al tratamiento oportuno de pacientes con FAEY.

Financiación

No se requirió de financiación para la realización de esta investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Papenfuss WA, Kukar M, Oxenberg J, et al. Morbidity and mortality associated with gastrectomy for gastric cancer. Ann Surg Oncol. 2014;21:3008-14.
- Tegels JJW, de Maat MFG, Hulsewé KWE, et al. Improving the outcomes in gastric cancer surgery. World J Gastroenterol. 2014;20:13692-704.
- 3. Clemente-Gutiérrez U, Rodríguez-Chong JG, Morales-Maza J, al. Contrast-enhanced swallow et study sensitivity detecting esophagojejunostomy for leakage. Gastroenterol Mex. 2020;83:118-22, http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.02.013.
- 4. Hoeppner J, Kulemann B, Seifert G, et al. Covered self-expanding stent treatment for anastomotic leakage: Outcomes in esophagogastric and esophagojejunal anastomoses. Surg Endosc. 2014;28:1703-11, http://dx.doi.org/10.1007/s00464-013-3379-4.
- Carboni F, Valle M, Federici O, et al. Esophagojejunal anastomosis leakage after total gastrectomy for esophagogastric junction adenocarcinoma: Options of treatment. J Gastrointest Oncol. 2016;7:515–22, http://dx.doi.org/10.21037/jgo.2016.06.02.
- Makuuchi R, Irino T, Tanizawa Y, et al. Esophagojejunal anastomotic leakage following gastrectomy for gastric cancer. Surg Today. 2019;49:187–96, http://dx.doi.org/10.1007/s00595-018-1726-8.

- Hummel R, Bausch DI. Anastomotic leakage after upper gastrointestinal surgery: Surgical treatment. Visc Med. 2017;33:207–11, http://dx.doi.org/10.1159/000470884.
- Mik M, Dziki L, Berut M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and C-reactive protein as two predictive tools of anastomotic leak in colorectal cancer open surgery. Dig Surg. 2018;35:77–84, http://dx.doi.org/10.1159/000456081.
- Haram A, Boland MR, Kelly ME, et al. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review. J Surg Oncol. 2017;115:470-9, http://dx.doi.org/10.1002/jso.24523.
- Jaramillo-Reta KY, Velazquez-Dohorn ME, Medina-Franco H. Neutrophil to lymphocyte ratio as predictor of surgical mortality and survival in complex surgery of the upper gastrointestinal tract. Rev Invest Clin. 2015;67:117–21.
- Safari S, Baratloo A, Elfil M, et al. Evidence based emergency medicine; Part 5 receiver operating curve and area under the curve. Emerg (Tehran). 2016;4:111-3.
- Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, et al. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. Biom J. 2008;50:419–30.
- Maarten de Mooij C, Maassen van den Brink M, Merry A, et al. Systematic review of the role of biomarkers in predicting anastomotic leakage following

- gastroesophageal cancer surgery. J Clin Med. 2019;8:2005, http://dx.doi.org/10.3390/jcm8112005.
- 14. Ji L, Wang T, Tian L, et al. The early diagnostic value of C-reactive protein for anastomotic leakage post radical gastrectomy for esophagogastric junction carcinoma: A retrospective study of 97 patients. Int J Surg. 2016;27:182-6, http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.02.021.
- 15. Çetin DA, Gündeş E, Çiyiltepe H, et al. Risk factors and laboratory markers used to predict leakage in esophagojejunal anastomotic leakage after total gastrectomy. Turk J Surg. 2019;35:6–12, http://dx.doi.org/10.5578/turkisurg.4117.
- Low DE, Alderson D, Cecconello I, et al. International consensus on standardization of data collection for complications associated with esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). Ann Surg. 2015;262:286–94, http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000001098.
- 17. Deguchi Y, Fukagawa T, Morita S, et al. Identification of risk factors for esophagojejunal anastomotic leakage after gastric surgery. World J Surg. 2012;36:1617–22, http://dx.doi.org/10.1007/s00268-012-1559-3.
- Moon SW, Kim JJ, Cho DG, et al. Early detection of complications: Anastomotic leakage. J Thorac Dis. 2019;11:S805–11, http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.11.55.