

Editorial acerca de “Esofagectomía con linfadenectomía guiada por fluorescencia con verde de indocianina en cáncer de esófago”

Editorial on “Esophagectomy with lymphadenectomy guided by fluorescence imaging with indocyanine green in esophageal cancer”

Maximiliano Loviscek

El cáncer de esófago es uno de los cánceres digestivos con mayor incidencia en los últimos años y se encuentra en el octavo lugar de los cánceres más frecuentes en el mundo afectando a unas 450 000 personas por año¹. Su tratamiento, así como también su pronóstico, dependen del estadio, la localización, el tipo histológico, el estado nutricional y comorbilidades del paciente². Si bien en los últimos años se ha avanzado mucho en el campo de la oncología, la esofagectomía con vaciamiento ganglionar continúa como el principal tratamiento con un objetivo curativo. La esofagectomía total con linfadenectomía en 2 o 3 campos desempeña un papel muy importante para el control locorregional de la enfermedad. En los últimos años, con el avance de la tecnología y de su técnica quirúrgica (realizada de forma mínimamente invasiva), se ha logrado disminuir drásticamente la morbimortalidad.

Sin embargo, es conocida la rápida y temprana diseminación linfática que presentan los tumores de esófago debido al complejo plexo linfático que caracteriza al esófago³. La presencia de metástasis ganglionares es considerada uno de los factores pronósticos más importantes para estos pacientes^{4,5}.

Actualmente, los métodos clínicos más utilizados para la identificación de posibles adenopatías durante el estudio preoperatorio de estos pacientes son la tomografía por emisión de positrones (PET-Scan) y la ecoendoscopia, pero ambas con ciertas limitaciones^{6,7}. El hallazgo anatomopatológico de metástasis ganglionares luego de una esofagectomía es frecuente y en más de un campo (abdomen o tórax o ambos). Por ello, la indicación de una correcta y amplia linfadenectomía incluso en tumores tempranos limitados a la submucosa, con informes de hasta 45% de ganglios positivos en algunas series publicadas⁸.

Debido a que una correcta y amplia linfadenectomía implica un aumento del tiempo quirúrgico y se asocia a mayor morbimortalidad, múltiples autores han realizado líneas de investigación para determinar un método que permita mapear, seleccionar y evitar una linfadenectomía radical innecesaria.

El ganglio centinela se define como el primer

ganglio al que drena el sitio del tumor. Si este ganglio puede ser detectado y definido como negativo para células neoplásicas en su estudio histopatológico, entonces, en teoría, podría obviarse una linfadenectomía radical.

Siguiendo este concepto y la utilidad que mostraron el mapeo y la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de mama y melanoma, algunos autores intentaron aplicarlo a diferentes tumores de tubo digestivo y también al cáncer de esófago⁹.

Uno de los pioneros en la utilización de agentes radiactivos, y su visualización con linfogammagrafía, fue Terui en 1982. Informó su serie de nueve pacientes con cáncer de esófago, en los cuales se inyectó endoscópicamente el agente radiactivo para estudiar ganglios linfáticos mediastinales. Detectó que el 34,6% de los ganglios visualizados (calientes) fueron positivos, mientras que el 3,8% de los no visualizados (fríos) fueron positivos. Concluyeron que los ganglios calientes indicarían una alta probabilidad de metástasis ganglionar¹⁰. En cambio, Aikou y cols. intentaron replicar dicha técnica en 19 pacientes sin obtener diferencias concluyentes en sus resultados y refirieron que no tendría utilidad en el futuro¹¹. Kitagawa y cols., luego de estudiar a 16 pacientes con cáncer de esófago, encontraron que la frecuencia de metástasis ganglionares era mayor en los ganglios centinela que en los no centinela. Pero también informaron la presencia de células neoplásicas en el 2% de los ganglios no centinela⁹.

Todos estos métodos han demostrado presentar ciertas dificultades y es por ello que, hasta el momento, no se han podido estandarizar ni su técnica ni el agente radiactivo para utilizar. Algunos estudios más recientes analizaron el uso de la captación de fluorescencia mediante luz infrarroja para la visualización del ganglio centinela, o el patrón de drenaje linfático, o ambos, describiéndola como una técnica segura, fácil de replicar, con una mejor visualización en comparación con las técnicas que emplean agentes radiactivos y con mayor exactitud en sus resultados^{12,13}.

Esta técnica presenta la posibilidad de realizarse intraoperatoriamente en forma mínimamente invasiva. Dichos

autores informaron la relación entre los ganglios reseca- dos y la pieza (ganglios locales, adyacentes al tumor) vs. los captados con esta técnica (ganglios regionales, a distancia). Refirieron que, a través de este método, se evitaría dejar ganglios potencialmente metastásicos sin reseca- r, lo cual ayudaría a una linfadenectomía más diri- gida que permitiría estadificar mejor a estos pacientes.

Por otro lado, si bien estas investigaciones con técnicas innovadoras son esperanzadoras, no se pue- de dejar de realizar ciertas observaciones: actualmente solo hay estudios con pocos casos y en ellos se incluye- ron diferentes estadios tumorales, con diferentes his- tologías y con diferentes N. Algunos pacientes habían recibido neoadyuvancia, así como también se había identificado clínicamente la presencia de adenopatías.

Tampoco estas publicaciones describen qué tipo de linfadenectomía reglada realizan dichos grupos quirúrgicos a sus pacientes durante la esofagectomía. Por ello es difícil actualmente elaborar una conclusión contundente con respecto a su utilidad e impacto clíni- co. Además requiere equipamiento especial y anatomía patológica intraoperatoria, si es que se quiere determi- nar realizar o no un vaciamiento ganglionar.

Por los cual, si bien en los últimos años se han efectuado grandes esfuerzos en estudiar el impacto clí- nico del mapeo ganglionar en el tratamiento del cáncer de esófago, todavía falta un largo camino por recorrer. Se podría decir que esta conducta no ha logrado hasta el momento el mismo impacto que ha adquirido en el cáncer de mama y melanoma. Sin duda un factor influ- yente en esta diferencia es el complejo plexo linfático del esófago, lo que genera las llamadas skip metástas- is o metástasis en salto. Kuge y cols., en su estudio en cadáveres, encontraron un patrón de drenaje linfático desde el plexo submucoso del esófago hacia el conduc- to torácico directamente. También se refirieron a un extenso plexo submucoso longitudinal que explicaría las metástasis en salto hacia los ganglios cervicales¹⁴. También explicaron que los tumores tempranos intra- murales (T1 y T2) probablemente tiendan a drenar a través de los plexos longitudinales. Es por ello que la presencia de metástasis ganglionares aisladas y a dis-

tancia en estos casos no implica necesariamente enfer- medad avanzada. En cambio, la presencia de ganglios regionales estaría asociada a tumores avanzados que invaden más allá de la pared esofágica, conectándose por medio de los vasos linfáticos directamente desde la pared esofágica. Estos hallazgos fueron confirmados en el trabajo de Matsubara y cols.¹⁵.

Un metanálisis japonés, luego de seleccionar y analizar 23 estudios importantes, describió que –aun cuando los diferentes métodos de mapeo linfático en el cáncer de esófago presentan alta sensibilidad e im- portante eficacia– ninguno de ellos estaría indicado en pacientes que tengan adenopatías detectables en el preoperatorio, que hayan recibido neoadyuvancia o en estadios avanzados T3-T4, debido a que en esos casos el patrón de drenaje linfático está modificado¹⁶.

Hasta el momento, estas líneas de investiga- ción parecerían tener utilidad en aquellos pacientes con cáncer de esófago T1-T2, con una estadificación N0 en su evaluación clínica preoperatoria, es decir, en aquellos tumores tempranos y con el objetivo de evitar una linfadenectomía innecesaria. Por ello es importante continuar profundizando esta línea de investigación¹⁷.

Actualmente, según la evidencia y las reco- mendaciones internacionales, sería de dudosa indi- cación realizar una esofagectomía total por un tumor temprano y no realizar una linfadenectomía por hallar en el intraoperatorio una supuesta ausencia de metás- tasis ganglionar en su mapeo linfático.

Si bien, hasta el momento, la linfadenectomía guiada por fluorescencia con verde de indocianina se ha informado como una técnica fácilmente realizable y segura, todavía carece de valor clínico para su estanda- rización en la práctica quirúrgica. Se requieren futuros trials prospectivos multicéntricos, utilizando protocolos estandarizados, para poder demostrar los resultados que promete esta técnica.

Cabe destacar la importancia que represen- ta el haber comenzado esta línea de investigación en la Argentina y es por ello que felicito a los autores del trabajo publicado en este número de la revista por su esfuerzo y dedicación¹⁸.

■ ENGLISH VERSION

Esophageal cancer is one of the gastrointestinal cancers with the greatest incidence over the past years and is the eighth most common cancer worldwide, affecting more than 450 000 people per year¹. Its treatment and prognosis depend on tumor stage, location, histological type, nutritional status and presence of comorbidities². Although there have been significant advances in the field of oncology in recent years, esophagectomy with lymph node

clearance remains the main curative treatment. Total esophagectomy with two-field or three-field lymphadenectomy plays a very important role in the locoregional control of the disease. In recent years, the technological advances and the development of minimally invasive surgical techniques have significantly reduced morbidity and mortality.

However, the rapid and early lymphatic spread of esophageal tumors is well known because of the

complex lymphatic drainage system of the esophagus³. The presence of lymph node metastases is considered one of the most important prognostic factors for these patients^{4,5}.

Nowadays, the most common clinical methods for the preoperative detection of possible lymph node metastases in these patients are positron emission tomography (PET) scan and endoscopic ultrasound; however, both methods have certain limitations^{6,7}. The presence of lymph node metastases in the pathological examination after esophagectomy is common and involves more than one field (abdomen or thorax or both). Therefore, the indication is a correct and wide lymph node resection even in early tumors limited to the submucosa, and up to 45% of positive nodes have been reported in some series⁸.

Because a correct and wide lymphadenectomy implies longer operative time and is associated with higher morbidity and mortality, many authors have conducted lines of research to determine a method to map, select and avoid unnecessary radical lymphadenectomy.

The sentinel lymph node is defined as the first lymph node into which a tumor drains. If this lymph node can be detected and defined as negative for cancer cells on histopathological examination, then, in theory, a radical lymphadenectomy could be avoided.

Following this concept and the usefulness of sentinel node mapping and biopsy for breast cancer and melanoma, some authors have tried to use it in different gastrointestinal tumors including esophageal cancer⁹.

One of the first to use radioactive agents and lymphoscintigraphy, was Terui in 1982 in a series of nine patients with esophageal cancer in whom the radioactive agent was injected endoscopically to visualize mediastinal lymph nodes. Of the visualized (hot) nodes, 34.6% was positive while only 3.8% of the nonvisualized (cold) nodes were positive for metastasis. The authors concluded that hot nodes indicate a high probability of metastatic nodes¹⁰. On the other hand, Aikou et al. tried to reproduce this technique in 19 patients without obtaining conclusive differences in their results and stated that it would not be useful in the future¹¹. After evaluating 16 patients with esophageal cancer, Kitagawa et al. found that the frequency of metastatic involvement in sentinel lymph nodes was significantly higher than in non-sentinel nodes. But they also reported the presence of neoplastic cells in 2% of non-sentinel nodes⁹.

As all these methods have demonstrated certain difficulties, it has not been possible to standardize either which technique or which radioactive agent should be used. Some more recent studies have analyzed the use of infrared light fluorescent imaging for the visualization of the sentinel lymph node or the lymphatic drainage pattern, or both, describing it as a safe and reproducible technique with better

visualization compared with the use of radioactive agents and with greater accuracy^{12,13}.

This technique can be performed intraoperatively in a minimally invasive fashion. These authors reported the relationship between the resected lymph nodes and the specimen (local nodes, adjacent to the tumor) vs. those identified with this technique (regional nodes, distal to the tumor). The application of lymphatic mapping could avoid leaving lymph nodes most likely to harbor metastasis unresected and perform a targeted lymphadenectomy to achieve better staging.

On the other hand, although these investigations with innovative techniques are encouraging, certain observations should be made. At present there are only studies with a few cases and with different tumor stages, histological findings and N staging. Some patients had received neoadjuvant therapy, and the presence of lymph nodes had been clinically identified.

These publications do not describe the type of ruled lymphadenectomy performed by these surgical groups during esophagectomy. It is therefore difficult to draw a strong conclusion about its usefulness and clinical impact. It also requires special equipment and intraoperative histological examination to decide lymph node clearance or not.

Therefore, although great efforts have been made in recent years to evaluate the clinical impact of lymph node mapping in the treatment of esophageal cancer, there is still a long way to go. Arguably, this approach has not yet achieved the same impact as it has in breast cancer and melanoma. Undoubtedly, the complex lymphatic plexus of the esophagus is an important factor in this difference, which generates the so-called skip metastases. In a study performed in cadavers, Kuge et al. found a pattern of lymphatic drainage from the submucosal plexus of the esophagus directly into the thoracic duct. They also described an extended longitudinal submucosal plexus that could explain the skip metastases to the cervical nodes¹⁴. Even more, early intramural tumors (T1 and T2) probably tend to drain lymph fluid into the longitudinal networks. Therefore, the presence of isolated distant lymph node metastases in these cases does not necessarily imply advanced disease. In contrast, the presence of regional lymph nodes would be associated with advanced tumors invading beyond the esophageal wall and connected directly via lymphatic vessels in the esophageal wall. These findings were confirmed by Matsubara et al.¹⁵.

A Japanese meta-analysis of 23 major studies reported that although the different methods of lymphatic mapping in esophageal cancer are highly sensitive and effective, none of them would be indicated in patients with lymph nodes detected preoperatively, in those who have received neoadjuvant treatment or in advanced T3-T4 stages, because in these cases the lymphatic drainage pattern is modified¹⁶.

So far, these lines of research would seem to be useful in those patients with esophageal cancer stage T1-T2 and N0 in their preoperative clinical evaluation, that is, in early tumors to avoid unnecessary lymphadenectomy. For this reason, it is important to continue with this line of research¹⁷.

At present, according to international evidence and recommendations, it would be a questionable indication to perform total esophagectomy for an early tumor without lymphadenectomy because of a possible absence of lymph node metastasis on intraoperative lymph node mapping.

Although fluorescence-guided lymphadenectomy with indocyanine green has so far been reported as a safe technique and easy to perform, it still lacks clinical value for standardization in surgical practice. Further prospective multicenter trials, using standardized protocols, are needed to demonstrate the results promised by this technique.

It is important to highlight the importance of having started this line of research in Argentina and for this reason I congratulate the authors of the study published in this issue of the journal for their effort and dedication¹⁸.

Referencias bibliográficas /References

- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal Carcinoma. *Lancet*. 2013;381:400-12.
- Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannova R, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2016;27(5):v50-7.
- Yichun Wang, Liyang Zhu, Wanli Xia, Fan Wang. Anatomy of lymphatic drainage of the esophagus and lymph node metastasis of thoracic esophageal cancer. *Cancer Management and Research* 2018;10:6295-6303.
- Olaciregui JC, Loviscek LF y cols. Sobrevida de 5 años en cáncer de esófago resecado. *Rev Argent Cirug*. 1989; 56(1-2):10-4.
- Olaciregui JC, Loviscek LF y cols. Factores pronóstico en cáncer de esófago. PREMIO BONORINO UDAONDO 1989. Asociación Médica Argentina. Sociedad Argentina de Gastroenterología. *Arch Argent Ap Dig*. 1990; 4(2):58-62.
- Little SG, Rice TW, Bybel B, et al. Is FDG-PET Indicated for superficial esophageal cancer? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:791-6.
- Carabtree TD, Yacoub WN, Puri V, et al. Endoscopic Ultrasound for early stage esophageal adenocarcinoma: Implications for staging and survival. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1509-15.
- Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinazowa Y, Kitajima M. Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg*. 2000;232:225-32.
- Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, et al. The role of the sentinel lymph node in gastrointestinal cancer. *Surg Clin North Am*. 2000;80:1799-809.
- Terui S, Kato H, Hirashima T, et al. An evaluation of the mediastinal lymphoscintigram for carcinoma of the esophagus studied with 99m Tc rhenium sulfur colloid. *Eur J Nucl Med*. 1982;7:99-101.
- Aikou T, Natugoe S, Tenabe G, et al. Lymph drainage originating from the lower esophagus and gastric cardia as measured by radioisotope uptake in the regional lymph nodes following lymphoscintigraphy. *Lymphology*. 1987;20:145-51.
- Hachey KJ, Gilmore DM, Armstrong KW, et al. Safety and feasibility of near-infrared image-guided lymphatic mapping of regional lymph nodes in esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152:546-54.
- Schlottman F, Barbeta A, et al. Identification of the lymphatic drainage pattern of esophageal cancer with near-infrared fluorescent imaging. *J Laparoendosc Adv S*. 2017;27(3), 268-71.
- Kuge K, Murakami G, Muzobuchi S, et al. Submucosal territory of the direct lymphatic drainage system to the thoracic duct in the human esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1343-9.
- Matsubara T, Ueda M, Kaisaki S, et al. Localization of initial lymph node metastases from carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 2000;89:1869-73.
- Nagaraja V, Eslick G, Cox M. Sentinel lymph node in oesophageal cancer- a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(2):127-41.
- Takeuchi H, Kitagawa Y. Sentinel node navigation surgery in esophageal cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019;3:7-13.
- Schlottmann F, Buxhoeveden R. Esofagectomía con linfadenectomía guiada por fluorescencia con verde de indocianina en cáncer de esófago. Experiencia inicial en la Argentina. *Rev Argent Cir* 2022;114(1):20-25. <http://dx.doi.org/10.25132/raac.v114.n1.1652>