

Esofagectomía con linfadenectomía guiada por fluorescencia con verde de indocianina en cáncer de esófago. Experiencia inicial en la Argentina

Esophagectomy with lymphadenectomy guided by fluorescence imaging with indocyanine green in esophageal cancer. Initial experience in Argentina

Francisco Schlottmann , Rudolf Buxhoeveden 

Departamento de
Cirugía. Hospital
Alemán de Buenos
Aires. Argentina

RESUMEN

Antecedentes: en la última década ha comenzado a investigarse el uso de la captación de fluorescencia mediante luz infrarroja para la visualización de ganglios linfáticos en tumores de estómago y esófago.

Objetivo: evaluar la factibilidad de la evaluación del drenaje linfático de cáncer de esófago mediante el uso de fluorescencia y verde de indocianina (ICG).

Material y métodos: se realizó un estudio prospectivo que incluyó pacientes con tumores de la unión gastroesofágica resecables (estadios I, II y III). Antes de comenzar la cirugía se inyectaron por endoscopia 4 mL de ICG doblemente diluida en agua estéril (1,25 mg/mL = 5 mg) en la submucosa del esófago en los cuatro cuadrantes (1 mL por cuadrante) alrededor del tumor.

Resultados: se incluyeron en total 6 pacientes. En todos ellos se logró identificar el drenaje linfático del tumor hacia la primera estación ganglionar: en 6/6 (100%), el drenaje linfático con fluorescencia se detectó en las estaciones ganglionares N°s 3 y 7 (curvatura menor y arteria gástrica izquierda). En ningún paciente se identificó fluorescencia en ganglios mediastinales.

Conclusión: la visualización del drenaje linfático de tumores de la unión gastroesofágica mediante el uso de fluorescencia con ICG es factible.

■ **Palabras clave:** *cáncer de esófago, drenaje linfático, fluorescencia, verde de indocianina.*

Los autores declaran no
tener conflictos
de interés.
Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia
Correspondence:
Francisco Schlottmann
E-mail:
fschlottmann@hotmail.
com

ABSTRACT

Background: Over the past decade, fluorescence imaging with infrared light has been used to visualize lymph nodes in tumors of the stomach and esophagus.

Objective: The aim of our study was to evaluate the feasibility of evaluating lymphatic drainage in esophageal cancer using fluorescence and indocyanine green (ICG).

Material and methods: We conducted a prospective study of patients with resectable tumors of the gastroesophageal junction (stage I, II and III). Before surgery, 4 mL of ICG double diluted in sterile water (1.25 mg/mL = 5 mg) were injected via endoscopy into the esophageal submucosa in the four quadrants (1 mL per quadrant) around the tumor.

Results: A total of 6 patients were included. Lymphatic drainage from the tumor to the first lymph node station was identified in all patients: in 6/6 (100%), fluorescent lymphatic drainage was detected in nodal stations number 3 and 7 (lesser curvature and left gastric artery) Fluorescence was not identified in the mediastinal lymph nodes in any patient.

Conclusion: Visualization of lymphatic drainage of gastroesophageal junction tumors to the lesser curvature nodes using fluorescence imaging is feasible.

■ **Keywords:** *esophageal cancer, lymphatic drainage, fluorescence, ICG.*

Recibido | Received
07-07-21
Aceptado | Accepted
29-10-21

ID ORCID: Francisco Schlottmann, 0000-0003-3565-0559; Rudolf Buxhoeveden, 0000-0002-6067-3819.

Introducción

En la última década ha comenzado a investigarse el uso de la captación de fluorescencia mediante luz infrarroja para la visualización de ganglios linfáticos en tumores de estómago y esófago¹⁻³. Takahashi y col.² utilizaron fluorescencia y verde de indocianina (ICG en inglés) en 36 pacientes sometidos a gastrectomía por cáncer gástrico, e informaron que lograron identificar la primera estación ganglionar en el 100% de los pacientes. El mismo grupo de trabajo realizó un estudio multicéntrico incluyendo pacientes con adenocarcinoma gástrico T1 con tamaño menor de 4 cm, y también lograron detectar la primera estación ganglionar en todos los pacientes (44/44)³.

En cáncer de esófago la experiencia es más limitada. Hachey y col.⁴ publicaron una serie de 10 pacientes con adenocarcinoma de esófago sometidos a la técnica de mapeo linfático con ICG. En 6 de los 10 pacientes lograron evidenciar ganglios centinela con fluorescencia, y el análisis histopatológico de dichos ganglios reflejó enfermedad metastásica regional. Otro trabajo evaluó la utilidad del drenaje linfático con ICG en 9 pacientes con cáncer de la unión gastroesofágica. En todos los pacientes se pudo evidenciar el drenaje linfático del tumor primario con fluorescencia (89% a nivel de la arteria gástrica izquierda). Tres pacientes presentaron enfermedad ganglionar, y en ellos se evidenció enfermedad en los ganglios identificados como la estación primaria ("ganglios centinela")⁵. Estos resultados fueron alentadores, ya que mostraron que el estudio de la primera estación ganglionar podría ser predictor del estado del resto de los ganglios linfáticos.

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la factibilidad de la evaluación del drenaje linfático de cáncer de esófago mediante el uso de fluorescencia y verde de indocianina (ICG).

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo que incluyó pacientes con tumores de la unión gastroesofágica resecables (estadios I, II y III). Todos los pacientes fueron incluidos en un protocolo de investigación y firmaron un consentimiento informado previo al procedimiento.

Endoscopia preoperatoria: antes de comenzar la cirugía, utilizando un endoscopio estándar y una aguja endoscópica de escleroterapia se inyectaron 4 mL de ICG (verde de indocianina, Laboratorio Bacon) doblemente diluida en agua estéril (1,25 mg/mL = 5 mg) en la submucosa del esófago en los cuatro cuadrantes (1 mL por cuadrante) alrededor del tumor.

Esofagectomía: se realizó una esofagectomía toracoscópica-laparoscópica (endocámara con sistema de fluorescencia y captación infrarroja) con anastomosis cervical. La fase inicial de la cirugía consistió en la to-

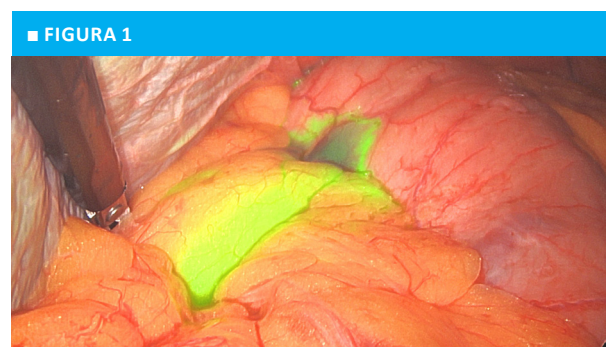
racoscopia derecha con el paciente en decúbito lateral izquierdo y liberación del esófago torácico junto con la linfadenectomía mediastinal. Posteriormente, se realizó cambio de posición hacia decúbito dorsal y se prosiguió con la fase laparoscópica. Por laparoscopia se liberó la curvatura mayor gástrica preservando la arteria gastroepiploica derecha, se realizó la linfadenectomía abdominal guiada por fluorescencia y se terminó de liberar el tumor a nivel de la unión gastroesofágica. A través de una incisión cervical vertical izquierda se localizó el esófago cervical, el cual se reparó y se seccionó (al borde seccionado se le sutura una sonda nasogástrica que servirá luego para el ascenso del tubo gástrico). Mediante una minilaparotomía se extrajo la pieza operatoria con sistema de protección de heridas, se confeccionó el tubo gástrico en forma extracorpórea con suturas mecánicas lineales azules (al que se le sutura la sonda nasogástrica traída desde el cuello) y se realizó el ascenso de este a través del mediastino tirando de la sonda desde el cuello y ayudado por la mano del cirujano que guía el ascenso. Finalmente, se realizó una anastomosis esófago-gástrica con anastomosis manual (puntos separados de Vycril 3.0).

Fluorescencia intraoperatoria: durante la fase toracoscópica y laparoscópica se evaluó el drenaje linfático del tumor con el sistema de fluorescencia de la endocámara.

Resultados

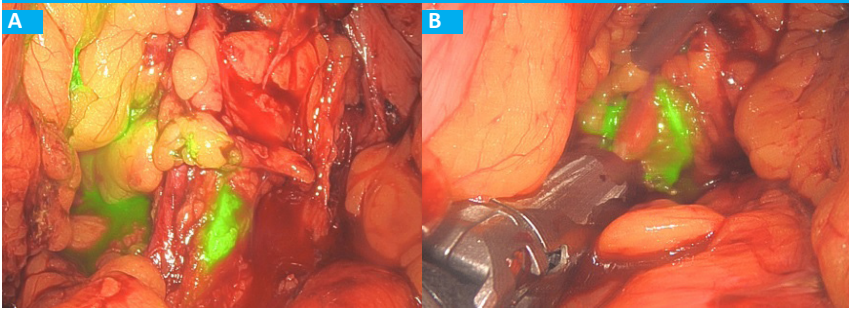
Se incluyeron en total 6 pacientes, todos de sexo masculino y con una edad media de 59 (37-79) años. Todos realizaron terapia neoadyuvante (4 con quimiorradioterapia esquema CROSS y 2 con quimioterapia perioperatoria esquema FLOT).

En todos los pacientes se logró identificar el drenaje linfático del tumor hacia la primera estación ganglionar: en 6/6 (100%), el drenaje linfático con fluorescencia se detectó en las estaciones ganglionares N^os 3 y 7 (curvatura menor y arteria gástrica izquierda) (Figs. 1, 2 y 3). En ningún paciente se identificó fluorescencia en ganglios mediastinales.



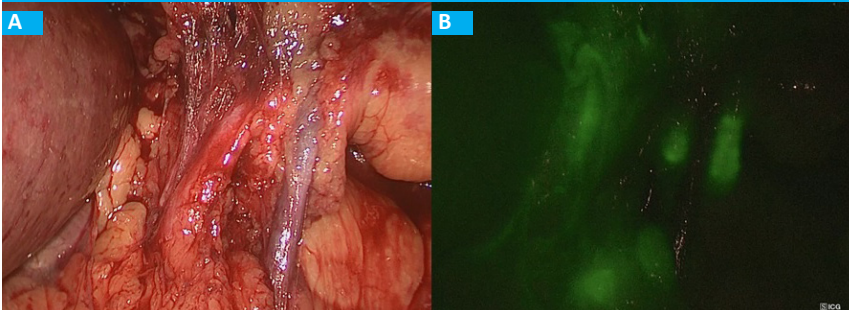
Visualización con fluorescencia del drenaje linfático de tumor de la unión gastroesofágica hacia la curvatura menor.

■ FIGURA 2



A: Visualización con fluorescencia de canales linfáticos y ganglios a nivel de la arteria gástrica izquierda. B: Linfadenectomía con sección a nivel de la base de la arteria gástrica izquierda utilizando sutura mecánica.

■ FIGURA 3



A y B: Visualización con fluorescencia de ganglios linfáticos en relación con vena coronaria y arteria gástrica izquierda.

Se resecaron una media de 19 (12-25) ganglios y en 3 pacientes se identificaron ganglios con metástasis tumoral en la anatomía patológica. En los 3 pacientes con ganglios positivos, los ganglios con enfermedad neoplásica fueron marcados con ICG.

Discusión

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la factibilidad de la evaluación del drenaje linfático de cáncer de esófago mediante el uso de fluorescencia con ICG, y comprobamos que la evaluación del drenaje linfático con ICG fue factible en todos los pacientes.

El cáncer de esófago es el séptimo cáncer más común en todo el mundo y la sexta causa más común de muerte por cáncer⁶. Si bien el carcinoma escamoso es la variante más frecuente en el mundo, la incidencia de adenocarcinoma de esófago y tumores de la unión gastroesofágica ha aumentado en los últimos años debido a la creciente prevalencia de obesidad y enfermedad por reflujo gastroesofágico en Occidente⁷.

El compromiso ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes en los pacientes con cáncer de esófago^{8,9}. El drenaje linfático de los tumores de esófago es difícil de evaluar debido a la diseminación multidireccional de plexos linfáticos submucosos. Lamentablemente, los estudios actualmente utilizados para la estadificación clínica preoperatoria del cáncer de esófago (ecoendoscopia y tomografía por emisión de positrones [PET-TC]) tienen limitaciones significativas para el diagnóstico de metástasis ganglionares^{10,11}. Es por ello que el desarrollo de técnicas intraoperatorias

para el diagnóstico de metástasis ganglionares o la evaluación del drenaje linfático tumoral puede ser muy útil para el tratamiento quirúrgico de esta patología.

En nuestra experiencia, luego de la inyección endoscópica peritumoral de ICG pudimos observar el drenaje linfático en todos los pacientes. Al igual que en informes previos, observamos que los tumores de la unión gastroesofágica drenan principalmente hacia los ganglios de la curvatura menor y de la arteria gástrica izquierda^{5,11}. Es importante destacar que, si bien la fluorescencia facilita la identificación del drenaje linfático del tumor, no permite diferenciar los ganglios positivos de los negativos. Es por ello que el gran valor de esta herramienta es la visualización anatómica del drenaje linfático, lo que en última instancia ayuda a resecar los ganglios más relevantes. En nuestro trabajo, todos los pacientes con metástasis ganglionares tuvieron enfermedad en la primera estación ganglionar marcada con fluorescencia, y en ningún paciente se evidenció fluorescencia en ganglios mediastinales.

Creemos que los pacientes con tumores de la unión gastroesofágica pueden ser beneficiados con esta técnica por diversas razones:

Los principales ganglios linfáticos que drenan la lesión tumoral son correctamente visualizados y resecados con la ayuda de la fluorescencia. De esta manera logramos una estadificación anatomopatológica más precisa.

La fluorescencia nos evita dejar en el campo quirúrgico ganglios linfáticos relevantes (al evaluar con fluorescencia la región operada luego de retirar la pieza).

La linfadenectomía dirigida podría potencialmente reducir la morbilidad de linfadenectomías extensas innecesarias.

Si bien nuestro estudio incluyó un número bajo de pacientes y todavía se requiere mayor evidencia para recomendar el uso de la fluorescencia para la evaluación del drenaje linfático, esperamos que nuestro

estudio motive futuros protocolos de investigación que puedan evaluar los beneficios de esta técnica.

Agradecimientos: Agradecemos a la Fundación Florencio Fiorini por su ayuda y respaldo en el protocolo de investigación.

■ ENGLISH VERSION

Introduction

Over the past decade, fluorescence imaging with infrared light has been used to visualize lymph nodes in tumors of the stomach and esophagus¹⁻³. Takahashi et al.² used fluorescence imaging with indocyanine green (ICG) in 36 patients undergoing gastrectomy for gastric cancer and reported that they could identify the first lymph node station in 100% of the patients. The same work group performed a multicenter study including patients with T1 gastric adenocarcinoma with a size < 4 cm, and also detected the first lymph node station in all the patients (44/44)³.

The experience is more limited in esophageal cancer. Hachey et al.⁴ published a series of 10 patients with esophageal adenocarcinoma undergoing lymphatic mapping with ICG. They identified sentinel lymph nodes with fluorescence imaging in 6 of the 10 patients, and the pathology examination of these lymph nodes showed regional metastatic disease. Another study evaluated the feasibility of near-infrared light fluorescent imaging with ICG to identify the lymphatic drainage pattern in 9 patients with esophagogastric junction tumors. The lymphatic drainage of the primary tumor was visualized with ICG in all the patients (89% in the nodal station along the left gastric artery). Three patients presented positive nodes in the lymph nodes identified as the first nodal station ("sentinel lymph nodes")⁵. These results were encouraging, as they showed that the analysis of the first nodal station could predict the status of the rest of the lymph nodes.

The aim of our work was to evaluate the feasibility of evaluating lymphatic drainage in esophageal cancer using fluorescence and indocyanine green (ICG).

Material and methods

We conducted a prospective study of patients with resectable tumors of the gastroesophageal junction (stage I, II and III). All the patients were included in a research protocol and signed an informed consent form before the procedure.

Preoperative endoscopy: before surgery, using a standard endoscope, 4 mL of ICG (indocyanine green, Bacon Laboratory) double diluted in sterile water (1.25 mg/mL = 5 mg) were injected through an endoscopic

sclerotherapy needle into the esophageal submucosa in the four quadrants (1 mL per quadrant) around the tumor.

Esofagectomy: thoracoscopic and laparoscopic esophagectomy with cervical anastomosis was performed with an endocamera with ICG fluorescent imaging system and infrared light observation. The initial phase of surgery involved right thoracoscopy with the patient in left lateral position. The thoracic esophagus was released and mediastinal lymphadenectomy was performed. Then, the patient was repositioned to the supine position to continue with the laparoscopic phase. In this stage, the gastric greater curvature was released, preserving the right gastroepiploic artery; the abdominal lymph nodes were resected under fluorescence guidance and the tumor was excised at the level of the gastroesophageal junction. The cervical esophagus was approached via a vertical incision on the left side of the neck, exposed and sectioned (a nasogastric tube is sutured to the sectioned edge, which will be used later to pull up the gastric tube). The surgical specimen was removed through a mini-laparotomy using a wound protection system; the gastric tube was created with extracorporeal stapling with blue cartridge; the nasogastric tube brought from the neck was sutured to the gastric tube and pulled up into the mediastinum with the help of the surgeon's hand guiding the tube upwards. Finally, a hand-sewn anastomosis between the esophagus and the stomach was performed (interrupted suture of Vycril 3.0).

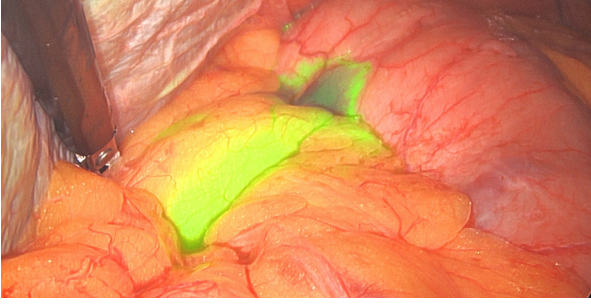
Intraoperative fluorescence imaging: the lymphatic drainage of the tumor was evaluated with the fluorescence detected by the endocamera.

Results

A total of 6 patients were included; mean age was 59 (37-79) years and 100% were men. All the patients underwent neoadjuvant therapy (4 with chemoradiotherapy using the CROSS scheme and 2 with perioperative chemotherapy with the FLOT scheme).

Lymphatic drainage from the tumor to the first lymph node station was identified in all patients: in 6/6 (100%), fluorescent lymphatic drainage was detected in nodal stations number 3 and 7 (lesser curvature and left gastric artery) (Figs. 1, 2 and 3). Fluorescence was not visualized in the mediastinal lymph nodes in any patient.

■ FIGURE 1



Visualization of lymphatic drainage of a gastroesophageal junction tumor to the lesser curvature nodes using fluorescence imaging.

A mean of 19 (12-25) nodes were resected and in 3 patients the pathology examination identified lymph node metastases. In the 3 patients with positive lymph nodes, nodal involvement was identified by ICG fluorescence imaging.

Discussion

The aim of our study was to evaluate the feasibility of evaluating lymphatic drainage in esophageal cancer using fluorescence with ICG, which resulted feasible in all the patients.

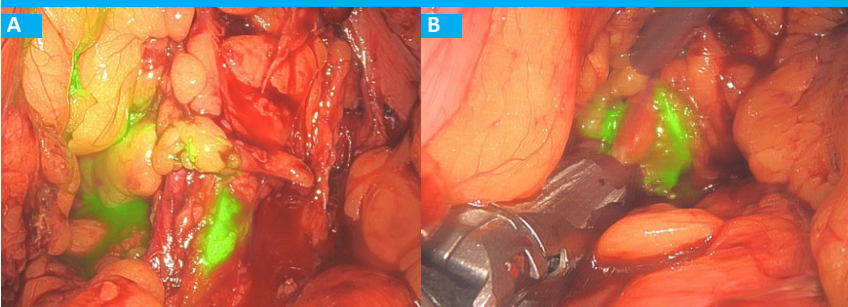
Esophageal cancer is the seventh most common cancer worldwide and the sixth leading cause of cancer-related deaths⁶. Although squamous cell carcinoma is the most common type worldwide, the incidence of esophageal adenocarcinoma and gastroesophageal

junction tumors has increased in recent years due to the greater prevalence of obesity and gastroesophageal reflux disease in western countries⁷.

Nodal involvement is one of the major prognostic factors in patients with esophageal cancer^{8,9}. Lymphatic drainage of esophageal tumors is difficult to evaluate due to the multidirectional dissemination of the submucosal plexus. Unfortunately, the diagnostic tests currently used for preoperative clinical staging of esophageal cancer (endoscopic ultrasound and positron emission tomography [PET-CT]) have significant limitations for the diagnosis of lymph node metastases^{10,11}. For this reason, the development of intraoperative techniques for the diagnosis of lymph node metastases or the evaluation of lymphatic drainage of the tumor may be very useful for the surgical treatment of this disease.

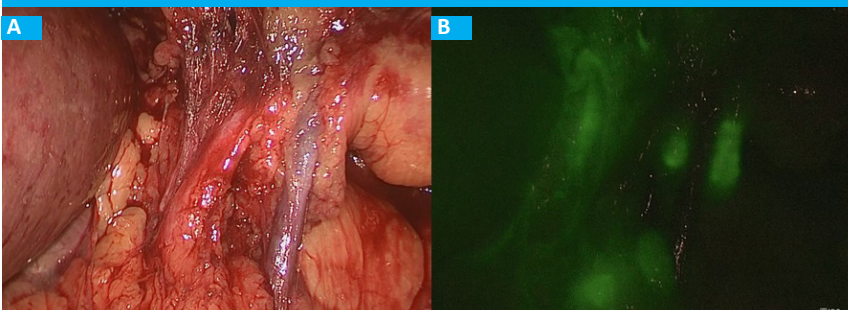
In our experience, we could observe lymphatic drainage in all the patients after endoscopic peritumoral injection of ICG. As in previous reports, we observed that gastroesophageal junction tumors drain mainly in the nodal station along the lesser curvature and the left gastric artery^{5,11}. It should be emphasized that, although fluorescence helps to identify the lymphatic drainage of the tumor, it cannot differentiate between positive and negative lymph nodes. Therefore, the main value of this tool is the anatomical visualization of the lymphatic drainage, which will ultimately help to resect the most relevant lymph nodes. In our study, all the patients with lymph node metastases presented involvement in the first nodal station identified by ICG, and there were no mediastinal lymph nodes detected by ICG.

■ FIGURE 2



A: Visualization of the lymphatic vessels and lymph nodes with ICG at the level of the left gastric artery. B: Lymphadenectomy with section at the base of the left gastric artery using mechanical stapler.

■ FIGURE 3



A and B: Visualization of the lymph nodes with ICG at the level of coronary vein and the left gastric artery.

We believe that patients with gastroesophageal junction tumors may benefit from this technique for several reasons:

Fluorescence imaging allows correct visualization and resection of the lymph nodes that drain the tumor. Thus, pathological staging is more accurate.

Fluorescence imaging after removal of the surgical specimen prevents us from leaving relevant lymph nodes in the surgical field.

Guided-lymphadenectomy could potentially

reduce the complications associated with unnecessary extensive lymph node resections.

Although our study included a low number of patients and more evidence is still needed to recommend the use of fluorescence imaging for the evaluation of lymphatic drainage, we hope that our study will motivate future research protocols to evaluate the benefits of this technique.

Acknowledgements: The authors thank Fundación Florencio Fiorini for helping and supporting this investigation.

Referencias bibliográficas /References

- Ohdaira H, Yoshida M, Okada S, Tsutsui N, Kitajima M, Suzuki Y. New method of indocyanine green fluorescence sentinel node mapping for early gastric cancer. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017; 20:61-5.
- Takahashi N, Nimura H, Fujita T, Yamashita S, Mitsumori N, Yanaga K. Quantitative assessment of visual estimation of the infrared indocyanine green imaging of lymph nodes retrieved at sentinel node navigation surgery for gastric cancer. *BMC Surg*. 2016;16(1):35.
- Takahashi N, Nimura H, Fujita T, Mitsumori N, Shiraishi N, Kitano S, et al. Laparoscopic sentinel node navigation surgery for early gastric cancer: a prospective multicenter trial. *Langenbecks Arch Surg*. 2017;402(1):27-32.
- Hachey KJ, Gilmore DM, Armstrong KW, Harris SE, Hornick JL, Colson YL, 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(2):546-54.
- Schlottmann F, Barbeta A, Mungo B, Lidor AO, Molena D. Identification of the Lymphatic Drainage Pattern of Esophageal Cancer with Near-Infrared Fluorescent Imaging. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2017;27(3):268-71.
- Murphy G, McCormack V, Abedi-Ardekani B, Arnold M, Camargo MC, Dar NA, et al. International cancer seminars: a focus on esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2017;28:2086-93.
- Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1247-55.
- Cabau M, Luc G, Terrebbonne E, Belleanne G, Vendrely V, Sa Cunha A, Collet D. Lymph node invasion might have more prognostic impact than R status in advanced esophageal adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2013;205:711-7.
- Bhamidipati CM, Stukenborg GJ, Thomas CJ, Lau CL, Kozower BD, Jones DR. Pathologic lymph node ratio is a predictor of survival in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:1643-51.
- Stiles BM, Mirza F, Coppolino A, Port JL, Lee PC, Paul S, et al. Clinical T2-T3N0M0 esophageal cancer: the risk of node positive disease. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:491-6.
- Sandha GS, Severin D, Postema E, McEwan A, Stewart K. Is positron emission tomography useful in locoregional staging of esophageal cancer? Results of a multidisciplinary initiative comparing CT, positron emission tomography, and EUS. *Gastrointest Endosc*. 2008; 67:402-9.