

Linfadenectomía guiada por fluorescencia en el cáncer de colon ¿La herramienta llamada a ajustar la radicalidad de la cirugía?

El cáncer de colon es el más frecuente en nuestro país. El tratamiento con mayores garantías de curación a día de hoy es la resección quirúrgica con márgenes libres. En dicha resección, la escisión del tejido mesentérico/linfoganglionar,¹ que hipotéticamente podría estar afecto por la diseminación de la lesión primaria en función de su localización, cobra un valor crucial con importancia en la curación, el estadiaje y consecuentemente el pronóstico del paciente.²

En la última década se ha producido una revolución en términos de radicalidad oncológica linfoganglionar y estándares de calidad quirúrgica en el cáncer de colon. El término escisión completa del mesocolon que inició esta revolución de la mano del equipo del profesor Werner Hohenberger de la universidad de Erlangen, define la disección del plano embriológico mesocólico y la ligadura central o próxima a la raíz de las principales estructuras vasculares relacionadas con el tumor como un estándar.³ Por otra parte, y de manera más heterogénea y reciente, se define la linfadenectomía D3 o aquella que incluye la estación ganglionar más alta (como la vena mesocólica derecha y el tronco de la vena cólica superior derecha en la colectomía derecha), defendida por algunos autores que principalmente encuentran respaldo en su defensa en los tumores con adenopatías positivas en los territorios descritos.⁴ La calidad de la evidencia disponible, y la dificultad en universalizarlas debido a la demanda técnica y logística que exigen, colocan la cuestión de la radicalidad resectiva del mesocolon en el punto de mira de la controversia en lo que se refiere al tratamiento quirúrgico estándar del cáncer de colon.^{2,4-7}

Del mismo modo, el concepto de cirugía guiada por fluorescencia ha ido creciendo exponencialmente en los últimos ya casi 10 años en la coloproctología. La base de dicho concepto, es la infusión de un colorante biológico como el verde indocianina o ICG, su estimulación mediante la aplicación de luz infrarroja, y la captación de una señal

fluorescente que es traducida por un conmutador y mostrada en una pantalla que traduce la anatomía contenida de dicho colorante. El uso más desarrollado de esta tecnología, y que va ganando evidencia progresivamente, es la traducción intraoperatoria del espacio intravascular, fundamental en la evaluación de la correcta perfusión de estructuras como el colon en la realización de anastomosis.⁸ Otros empleos menos extendidos, pero con líneas de desarrollo en cirugía colorrectal, son la identificación de uréteres, tumores primarios, recurrencias locorregionales, lesiones metastásicas y estructuras nerviosas. Todas las utilidades de la cirugía guiada por fluorescencia se basan en la llegada de un colorante por diferentes vías a una estructura fisiológica o patológica. Y la traducción de la misma, mediante una imagen fluorescente, en el contexto de la anatomía concreta de nuestro paciente⁹. La tecnología, convierte, lo imperceptible por perceptible al ojo humano y a la propia computadora.

En este sentido, la cirugía guiada por fluorescencia también se está desarrollando hace años en el campo de la delimitación ganglionar para las resecciones oncológicas de colon. El objetivo es definir una cirugía colorrectal curativa ajustada a cada paciente con la menor agresión posible. En el año 2012 el grupo del profesor Neil J. Mortensen en Oxford muestra la primera serie al respecto.¹⁰ Desde entonces, han sido publicados diversos trabajos que emplean diferentes dosis (0.2-5 ml) y concentraciones de ICG (0.5, 2.5, 5 mg/ml). Así como múltiples lugares (subserosa, submucosa y ambas) y tiempos (preoperatorio, intraoperatorio y ambos) de infusión del colorante y espera (4-25 min) para su correcta evaluación. La elección subserosa peritumoral para el lugar de inyección, parece la más efectiva con la evidencia disponible en la actualidad.^{11,12} Los estudios publicados encontraron valor para identificar ganglios linfáticos mesocólicos relacionados con el drenaje propio del tumor; sin embargo, no se ha descrito ninguna técnica estandarizada auspiciada por un estudio de precisión diagnóstica sólido. Una revisión sistemática de 12 estudios con 248 pacientes informó que las tasas combinadas de sensibilidad y especificidad fueron del 71 y el 84,6 %. Sin embargo, la revisión incluyó cáncer de colon y recto y demostró la heterogeneidad en los datos informados. Los

autores concluyeron que la cirugía guiada por fluorescencia es una técnica prometedora para la detección de ganglios en el cáncer colorrectal, aunque se desconoce su utilidad oncológica.¹³

En el año 2020 fue publicado desde Japón, el primer artículo que realiza una traducción histológica de los ganglios extirpados mediante cirugía guiada por fluorescencia en 72 pacientes con cáncer de colon localizado en el ángulo esplénico. Los autores argumentan que un elevado porcentaje de ganglios ocupados por células tumorales no mostraron fluorescencia y lo atribuyeron a una obstrucción/destrucción del drenaje linfático por este motivo. Por lo tanto, fallan en poder recomendar una linfadenectomía guiada exclusivamente por fluorescencia en estos casos.¹⁴

Pero el desarrollo tecnológico y biológico continúan. El primero en busca de algoritmos basados en multitud de datos e inteligencia artificial principalmente. Y el segundo en la línea de marcadores y colorantes con afinidad anatómica específica. La suma y el desarrollo de estos factores, probablemente supongan el camino a una cirugía más guiada, simplificada y con una traducción en beneficio oncológico al menor coste de invasión.^{9,15}

En conclusión, con la evidencia disponible en la actualidad, el controvertido balance en la radicalidad ganglionar del cáncer de colon no puede ser respondido mediante la cirugía guiada por fluorescencia. Sin embargo, la pregunta formulada en el título sigue abierta con grandes expectativas y líneas de investigación para dar una respuesta futura, en la que los cirujanos colorrectales debemos seguir trabajando en busca de evidencia.

1. Byrnes, K. G. *et al.* The development and structure of the mesentery. *Commun Biology* 4, 982 (2021).
2. Vogel, J. D. *et al.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum* 65, 148–177 (2022).
3. Crane, J. *et al.* Complete mesocolic excision versus conventional surgery for colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 23, 1670–1686 (2021).
4. Garcia-Granero, A. *et al.* A Proposal for Novel Standards of Histopathology Reporting for D3 Lymphadenectomy in Right Colon Cancer: The Mesocolic Sail and Superior Right Colic Vein Landmarks. *Dis Colon Rectum* 63, 450–460 (2020).
5. Planellas, P. *et al.* Extended Versus Standard Complete Mesocolon Excision in Sigmoid Colon Cancer. *Ann Surg* 275, 271–280 (2022).
6. Hajibandeh, S. *et al.* Comparison of extended right hemicolectomy, left hemicolectomy and segmental colectomy for splenic flexure colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 22, 1885–1907 (2020).
7. Park, H., Lee, J., Lee, S. Y., Kim, C. H. & Kim, H. R. Distribution of lymph node metastasis and oncological outcomes of mid-transverse colon cancer: extended versus transverse colectomy. *Colorectal Dis* 23, 2007–2013 (2021).
8. Trastulli, S. *et al.* Indocyanine green fluorescence angiography versus standard intraoperative methods for prevention of anastomotic leak in colorectal surgery: meta-analysis. *Brit J Surg* 108, znaa139- (2021).
9. Galema, H. A. *et al.* Fluorescence-guided surgery in colorectal cancer; A review on clinical results and future perspectives. *Eur J Surg Oncol* (2021) doi:10.1016/j.ejso.2021.10.005.
10. Cahill, R. A. *et al.* Near-infrared (NIR) laparoscopy for intraoperative lymphatic road-mapping and sentinel node identification during definitive surgical resection of early-stage colorectal neoplasia. *Surg Endosc* 26, 197–204 (2012).
11. Chand, M. *et al.* Feasibility of fluorescence lymph node imaging in colon cancer: FLICC. *Tech Coloproctol* 22, 271–277 (2018).
12. 10.1007:s00464-019-07109-x.pdf.
13. Emile, S. H. *et al.* Sensitivity and specificity of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in detection of metastatic lymph nodes in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 116, 730–740 (2017).
14. Kakizoe, M. *et al.* The histopathological evaluation based on the indocyanine green fluorescence imaging of regional lymph node metastasis of splenic flexural colon cancer by near-infrared observation. *Int J Colorectal Dis* 36, 717–723 (2021).
15. doi.org:10.1097:sla.0000000000004425.pdf.

Fluorescence-guided lymphadenectomy in colon cancer. The tool called to adjust the radicality of surgery?

Colon cancer is the most frequent in our country. The treatment with the greatest guarantee of cure today is surgical resection with free margins (and adequate lymph node sampling). In said resection, the excision of the mesenteric/lymphoganglionic tissue,(1) which hypothetically could be affected by the dissemination of the primary lesion depending on its location, takes on a crucial value with importance in the cure, staging and consequently the prognosis and treatment of the patient.(2)

In the last decade there has been a revolution in terms of lymph node cancer radicalism and surgical quality standards in colon cancer. The term complete excision of the mesocolon that started this revolution by the team of Professor Werner Hohenberger of the University of Erlangen, defines the dissection of the mesocolic embryological plane and the central or proximal ligation of the main vascular structures related to the tumor as a standard.(3) On the other hand, and in a more heterogeneous and recent manner, D3 lymphadenectomy or that which includes the highest lymph node station is defined (such as the right mesocolic candle and the trunk of the right superior colic vein in right colectomy), defended by some authors who mainly find support in their defense in tumors with positive adenopathies in the described territories.(4) The quality of the available evidence, and the difficulty in universalizing them due to the technical and logistical demands they require, place the issue of mesocolon resective radicality in the spotlight of the controversy regarding the standard surgical treatment of colon cancer.(2,4–7)

Similarly, the concept of fluorescence-guided surgery has been growing exponentially in the last almost 10 years in coloproctology. The basis of this concept is the infusion of a fluorescent dye such as indocyanine green (ICG), its stimulation through the application of infrared light, and the capture of a fluorescent signal that is translated by a switch and displayed on a screen that translates the continent anatomy of said dye. The most

developed use of this technology, and which is progressively gaining evidence, is the intraoperative translation of the intravascular space, fundamental in the evaluation of the correct perfusion of structures such as the colon in performing anastomoses.(8) Other less widespread uses, but with lines of development in colorectal surgery, are the identification of ureters, primary tumors, locoregional recurrences, metastatic lesions and nerve structures. All the utilities of fluorescence-guided surgery are based on the arrival of a dye by different routes to a physiological or pathological structure. And the translation of it, by means of a fluorescent image, in the context of the specific anatomy of our patient.(9) Technology turns the imperceptible into perceptible to the human eye and to the computer itself.

In this sense, fluorescence-guided surgery has also been developing for years in the field of lymph node delimitation for oncological colon resections. The objective is to define a curative colorectal surgery adjusted to each patient with the least possible aggression. In 2012, the group of Professor Neil J. Mortensen in Oxford shows the first series in this regard.(10) Since then, several works have been published that use different doses (0.2-5 ml) and concentrations of ICG (0.5, 2.5, 5 mg/ml). As well as multiple places (subserosal, submucosal and both) and times (preoperative, intraoperative and both) of dye infusion and waiting (4-25 min) for its correct evaluation. The peritumoral subserous choice for the injection site seems to be the most effective based on the currently available evidence.(11,12) Published studies have found value in identifying mesocolic lymph nodes associated with tumor drainage; however, no standardized technique supported by a robust diagnostic accuracy study has been described. A systematic review of 12 studies with 248 patients reported that the pooled sensitivity and specificity rates were 71% and 84.6%. However, the review included colon and rectal cancer and demonstrated heterogeneity in reported data. The authors concluded that fluorescence-guided surgery is a promising technique for lymph node detection in colorectal cancer, although its oncological utility is unknown.(13) The recent

consensus paper presented by the EAES suggested further work needed to be carried out before it could be recommended for routine use.

In 2020, the first article to perform a histological translation of the lymph nodes removed by fluorescence-guided surgery in 72 patients with colon cancer located in the splenic flexure was published from Japan. The authors argue that a high percentage of lymph nodes occupied by tumor cells did not show fluorescence and attributed it to an obstruction/destruction of the lymphatic drainage for this reason. Therefore, they fail to recommend an exclusively fluorescence-guided lymphadenectomy in these cases.(14) But technological and biological development continue. The first in search of algorithms based on a multitude of data and artificial intelligence mainly. And the second in the line of markers and dyes with specific anatomical affinity. The sum and development of these factors probably represent the path to a more guided, simplified surgery with a translation into oncological benefit at the lowest cost of invasion.(9,15)

In conclusion, with the currently available evidence, the controversial balance in the nodal radicality of colon cancer cannot yet be answered by fluorescence-guided surgery. But with standardization of technique, development of novel, more specific fluorophores which can reach lymph nodes with greater precision and improvement in camera systems, we may yet find a method to be more tailored in our approach to lymphadenectomy. Therefore, the question formulated in the title remains open with great expectations and lines of research to give a future answer, in which colorectal surgeons must continue working in search of evidence.

