

MEMORIA CIENTÍFICA DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN SICALPAR 2024

1. DATOS GENERALES:

- 1.1. **Título:** Influencia en la precisión de la estadificación ganglionar patológica del análisis molecular y el abordaje quirúrgico en pacientes sometidos a resecciones pulmonares anatómicas por cáncer.
- 1.2. **Año de concesión:** 2024
- 1.3. **Duración del proyecto:** Un año
- 1.4. **Investigador/a principal:** M^a Teresa Gómez Hernández
- 1.5. **Investigadores colaboradores:** Clara Forcada, Marta Fuentes, Cristina E. Rivas, José Luis Aranda, Oscar Colmenares, Francisco J. Gómez, Marta Rodríguez, M^a Dolores Ludeña y Marcelo F. Jiménez
- 1.6. **Centro:** Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario de Salamanca

2. RESUMEN:

- 2.1. **Antecedentes:** La afectación ganglionar regional es el principal factor pronóstico en el CPNM en estadio inicial, determinando la supervivencia y el riesgo de recidiva. Aunque la estadificación preoperatoria es útil, no siempre detecta la enfermedad metastásica, lo que puede llevar a subestadificación e infratratamiento. Hasta un 40% de los pacientes sin afectación ganglionar aparente en la cirugía experimentan recurrencia tumoral, lo que sugiere que la estadificación quirúrgico-patológica puede ser insuficiente. La técnica estándar de análisis ganglionar mediante hematoxilina-eosina tiene limitaciones, y en algunos casos se recurre a la inmunohistoquímica, que permite detectar células tumorales mediante la identificación de proteínas específicas. Este método ha mejorado con la automatización, facilitando su interpretación.

Respecto al tratamiento quirúrgico, las técnicas mínimamente invasivas, como la cirugía videotoracoscópica (VATS) y cirugía robótica (RATS), han reemplazado progresivamente a la cirugía abierta. La RATS ofrece ventajas técnicas como mayor maniobrabilidad, visión tridimensional y filtrado del

temblor, pero los estudios comparativos con VATS son limitados y muestran resultados contradictorios. Aunque varios estudios han señalado que RATS permite un mejor muestreo ganglionar, la evidencia sobre su impacto en la supervivencia aún es incierta. Un estudio multicéntrico reciente encontró que la supervivencia con RATS es comparable a la cirugía abierta, mientras que el abordaje VATS se asoció con menor supervivencia en algunos casos. Sin embargo, la controversia persiste y se necesitan estudios adicionales para definir el impacto real de estas técnicas en los resultados oncológicos.

2.2. Objetivo: Evaluar la influencia en la precisión de la estadificación ganglionar patológica del análisis inmunohistoquímico de los ganglios linfáticos y el abordaje quirúrgico en pacientes sometidos a resecciones pulmonares anatómicas por cáncer de pulmón no microcítico.

2.3. Diseño: Estudio prospectivo observacional.

2.4. Metodología: Estudio prospectivo unicéntrico que incluyó a todos los pacientes consecutivos sometidos a resección pulmonar anatómica mínimamente invasiva entre marzo y diciembre de 2024 (9 meses). Los especímenes ganglionares fueron analizados mediante el análisis histológico de rutina con hematoxilina-eosina y mediante inmunohistoquímica con el anticuerpo CK AE1/AE3 para la detección de micrometástasis. Con objeto de evaluar el impacto del análisis inmunohistoquímico en la estadificación ganglionar patológica la prevalencia de upstaging ganglionar y micrometástasis ganglionares detectadas en análisis histológico de rutina (hematoxilina-eosina) frente a las técnicas inmunohistoquímicas. Por otro lado, con objeto de evaluar el impacto del abordaje quirúrgico en la estadificación ganglionar patológica, se llevó a cabo una comparación de las variables de resultado principal (radicalidad de la resección) y secundarias (upstaging ganglionar, calidad de la linfadenectomía, nº de estaciones y ganglios resecados) en función del abordaje quirúrgico (VATS o RATS) tras realizar un emparejamiento por puntuación de propensión. Todos los resultados se considerarán significativos a $p < 0,05$.

2.5. Resultados: Se incluyeron 123 pacientes (45 RATS y 78 VATS). La prevalencia de detección de micrometástasis mediante el análisis

inmunohistoquímico fue de 2.4%. En la serie global, las tasas de resección completa, incompleta e incierta fueron del 60.2%, 3.3% y 36.6%, respectivamente. Tras el emparejamiento, se analizaron 83 pacientes (33 RATS y 50 VATS). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de resección completa (66% vs. 75.8%, $p=0.271$) ni en la presencia de enfermedad residual (2% vs. 6.1%, $p=0.560$). Sin embargo, el abordaje robótico se asoció con una mayor frecuencia de linfadenectomía adecuada (87.9% vs. 68%, $p=0.038$), mayor tasa de upstaging ganglionar (24.2% vs. 6%, $p=0.022$), mayor número de estaciones mediastínicas disecadas (4 vs. 3, $p<0.001$) y un mayor número de ganglios extirpados (10 vs. 8, $p=0.002$).

2.6. Conclusiones: En nuestro estudio, la prevalencia de micrometástasis ganglionares ocultas detectadas mediante estudio inmunohistoquímico fue del 2.4%. No observamos diferencias significativas entre RATS y VATS en cuanto a la tasa de resección completa ni a la presencia de enfermedad residual. Sin embargo, el abordaje robótico se asoció con una linfadenectomía de mayor calidad, reflejada en un mayor número de ganglios extirpados, mayor número de estaciones mediastínicas disecadas y una mayor tasa de upstaging ganglionar. Estos hallazgos sugieren que la RATS podría mejorar la precisión en la estadificación oncológica, lo que podría tener implicaciones terapéuticas y el pronósticas de los pacientes.

3. OBJETIVOS PLANTEADOS

3.1. Objetivo general:

- Evaluar la influencia en la precisión de la estadificación ganglionar patológica del análisis inmunohistoquímico de los ganglios linfáticos y el abordaje quirúrgico en pacientes sometidos a resecciones pulmonares anatómicas por cáncer de pulmón no microcítico.

3.2. Objetivo específico:

- Determinar la prevalencia de micrometástasis ganglionares ocultas mediante técnicas inmunohistoquímicas en pacientes sometidos a resecciones pulmonares por cáncer de pulmón no microcítico.

- Analizar la utilidad y rendimiento diagnóstico de las técnicas de inmunohistoquímica para la detección de micrometástasis ganglionares ocultas en comparación con el análisis histológico de rutina (hematoxilina-eosina).
- Determinar la tasa de upstaging ganglionar (cN0 -> pN1-2 / cN1 -> pN2) en pacientes sometidos a resecciones pulmonares por cáncer de pulmón no microcítico.
- Comparar las tasas de upstaging ganglionar en función del abordaje quirúrgico realizado (VATS vs RATS) en pacientes sometidos a resecciones pulmonares por cáncer de pulmón no microcítico.

4. RESULTADOS OBTENIDOS Y APLICABILIDAD

4.1. Resultados: Estudio prospectivo unicéntrico que incluyó a 178 pacientes consecutivos sometidos a resección pulmonar anatómica mínimamente invasiva entre marzo y diciembre de 2024 (9 meses). Tras las exclusiones (cirugía por indicación distinta a cáncer de pulmón [n=35], cirugía ipsilateral previa por cáncer [n=5] y neoadyuvancia [n=15]), se incluyeron 123 pacientes (45 RATS y 78 VATS). En la serie global, la prevalencia de upstaging ganglionar fue de 9.76%, mientras que las tasas de resección completa, incompleta e incierta fueron del 60.2%, 3.3% y 36.6%, respectivamente. Tras el emparejamiento, se analizaron 83 pacientes (33 RATS y 50 VATS). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de resección completa (66% vs. 75.8%, $p=0.271$) ni en la presencia de enfermedad residual (2% vs. 6.1%, $p=0.560$). Sin embargo, el abordaje robótico se asoció con una mayor frecuencia de linfadenectomía adecuada (87.9% vs. 68%, $p=0.038$), mayor tasa de upstaging ganglionar (24.2% vs. 6%, $p=0.022$), mayor número de estaciones mediastínicas disecadas (4 vs. 3, $p<0.001$) y un mayor número de ganglios extirpados (10 vs. 8, $p=0.002$).

4.2. Aplicabilidad: Este estudio proporciona información relevante sobre la calidad oncológica de las resecciones pulmonares anatómicas realizadas mediante abordajes mínimamente invasivos, comparando la VATS y la cirugía robótica. Aunque no se encontraron diferencias significativas en la tasa de

resección completa ni en la presencia de enfermedad residual, los hallazgos indican que el abordaje robótico se asocia con una linfadenectomía de mayor calidad. Esto se evidencia en un mayor número de ganglios resecados, un mayor número de estaciones mediastínicas disecadas y una mayor tasa de upstaging ganglionar. La identificación de enfermedad ganglionar metastásica previamente no detectada tiene un impacto clínico relevante, ya que permite una mejor selección de pacientes candidatos a tratamiento adyuvante, lo que podría influir en la supervivencia a largo plazo y en el control de la enfermedad.

Desde una perspectiva clínica, estos resultados subrayan la importancia de optimizar la estadificación del cáncer de pulmón en estadio inicial, ya que una evaluación ganglionar más precisa puede evitar la subestadificación y, en consecuencia, el infratratamiento de ciertos pacientes. La integración de técnicas complementarias, como la inmunohistoquímica para la detección de micrometástasis, refuerza la necesidad de mejorar la precisión diagnóstica y terapéutica. Además, el hecho de que la RATS se asocie con una mejor calidad de linfadenectomía podría respaldar su uso en escenarios donde la evaluación ganglionar es crítica, especialmente en tumores con mayor riesgo de diseminación oculta.

En términos de aplicabilidad, estos hallazgos pueden influir en la toma de decisiones quirúrgicas y en la planificación terapéutica en centros con acceso a cirugía robótica. No obstante, dado que se trata de un estudio unicéntrico con un número limitado de pacientes, será necesario validar estos resultados en estudios multicéntricos y ensayos clínicos con seguimiento a largo plazo. La comparación con abordajes abiertos y la evaluación del impacto en la supervivencia global y libre de enfermedad también serán fundamentales para definir el papel de la RATS en el tratamiento del cáncer de pulmón en estadio temprano.

5. CONCLUSIONES

En nuestro estudio, la prevalencia de micrometástasis ganglionares ocultas fue del 2.4%, destacando la importancia de una estadificación precisa en el cáncer de pulmón en estadio temprano. No se encontraron diferencias significativas

entre RATS y VATS en cuanto a la tasa de resección completa ni a la presencia de enfermedad residual, lo que sugiere que ambos abordajes proporcionan una resección oncológica adecuada.

Sin embargo, la cirugía robótica se asoció con una linfadenectomía de mayor calidad, reflejada en un mayor número de ganglios extirpados, más estaciones mediastínicas disecadas y una mayor tasa de upstaging ganglionar. Esta mejor estadificación podría reducir la subestadificación y optimizar la selección de pacientes para tratamientos adyuvantes.

La inmunohistoquímica para la detección de micrometástasis puede complementar la evaluación patológica y mejorar la precisión diagnóstica. Aunque estos hallazgos respaldan el papel de la RATS en la estadificación oncológica, se requieren estudios con mayor seguimiento para determinar su impacto en la supervivencia y el control de la enfermedad..

6. DIFUSIÓN DEL ESTUDIO

Los resultados del estudio serán presentados en el congresos nacionales de la Sociedad Española de Cirugía Torácica (SECT)) una que tendrá lugar en Alicante entre el 14-16 de junio de 2025 (abstract ya aceptado para su presentación en el formato de comunicación oral).