



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MARIANA CANEVARI DE OLIVEIRA

ABORDAGEM CIRÚRGICA EM PACIENTES COM CARCINOMA PULMONAR
NÃO-PEQUENAS CÉLULAS ESTADIO IIIA-N2

Campinas
2023

MARIANA CANEVARI DE OLIVEIRA

ABORDAGEM CIRÚRGICA EM PACIENTES COM CARCINOMA PULMONAR
NÃO-PEQUENAS CÉLULAS ESTADIO IIIA-N2

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de Fisiopatologia Cirúrgica.

ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO KALAF MUSSI

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA MARIANA CANEVARI DE OLIVEIRA E
ORIENTADA PELO PROF. DR. RICARDO KALAF MUSSI.

Campinas
2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

OL4a Oliveira, Mariana Canevari de, 1991-
Abordagem cirúrgica em pacientes com carcinoma pulmonar não-pequenas células estadio IIIA-N2 / Mariana Canevari de Oliveira. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Ricardo Kalaf Mussi.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias pulmonares. 2. Estadiamento de neoplasias. 3. Carcinoma pulmonar de células não-pequenas. 4. Intervalo livre de doença. 5. Cirurgia. I. Mussi, Ricardo Kalaf, 1963-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Surgical approach in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer

Palavras-chave em inglês:

Lung neoplasms

Neoplasm staging

Carcinoma, Non-small-cell lung

Disease-free survival

Surgery

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Ricardo Kalaf Mussi [Orientador]

Ivan Felizardo Contreza Toro

José Luis Braga de Aquino

Data de defesa: 27-06-2023

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-4083-8398>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/4256001449073438>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
MARIANA CANEVARI DE OLIVEIRA

ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO KALAF MUSSI

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. RICARDO KALAF MUSSI

2. PROF. DR. IVAN FELIZARDO CONTRERA TORO

3. PROF. DR. JOSÉ LUIS BRAGA DE AQUINO

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 27/06/2023

AGRADECIMENTOS

Desejo registrar os meus agradecimentos genuínos ao apoio precioso que recebi de pessoas fundamentais, sem as quais o trabalho não teria sido concluído.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Kalaf Mussi, pela oportunidade dada e por me instigar a buscar a constante excelência no trabalho. Esses foram elementos fundamentais que desafiaram meus limites no âmbito acadêmico. Espero ter correspondido minimamente durante o período de trabalho.

Ao Prof. José Cláudio Teixeira Seabra, o qual cabem-lhe meu habitual agradecimento e exímia denominação de mestre, educador e professor, que é exercida cotidianamente no esmero da docência e prática médica.

Aos colegas de Mestrado, com os quais compartilhei vários dias de estudo obstinado, em especial à Prof^a Ms^a Maria Giovana Oliveira Farias, distinta profissional e professora, a quem agradeço o convívio proporcionado pela pós-graduação.

Aos, na época, alunos de graduação em Medicina que me auxiliaram de maneira entusiasmada na triagem de pacientes para o estudo: Victor de Castro Veras, Breno Caladrini de Azevedo e Henrique Canevari de Oliveira.

À Tatiana Piotz Furtado, cirurgiã torácica, que abrilhantou as discussões e fundamentação do trabalho, sem as quais não seria possível ter finalizado o presente manuscrito.

Ao Prof. Dr. André Deeke Sasse, que dispensou seu conhecimento a fim de delimitar estratégias de buscas na confecção de uma metanálise dentro do estudo. Nesse mesmo esforço, devo agradecimentos à bibliotecária Ana Paula de Moraes e Oliveira, que incansavelmente deu suporte às pesquisas.

Por fim, deixo minha gratidão expressa de forma singela a todos os meus familiares e amigos.

RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão representa a maior causa de morte relacionada a neoplasias (1,8 milhão de mortes por ano no mundo) e, estatisticamente, após cinco anos de diagnóstico apenas 15% de todos os pacientes com neoplasia de pulmão estarão vivos. O estadiamento das neoplasias pulmonares não-pequenas células (CPNPC) engloba características do tumor primário, comprometimento linfonodal e presença de metástases (TNM). O objetivo do estudo foi avaliar se pacientes com CPNPC estágio IIIA-N2 submetidos à cirurgia *upfront* de ressecção pulmonar associada à adjuvância apresentam desfechos favoráveis, em comparação ao descrito em literatura médica. **Método:** Estudo retrospectivo envolvendo pacientes com CPNPC estágio IIIA com comprometimento N2 e submetidos à ressecção cirúrgica entre janeiro de 1990 e dezembro de 2015 no Hospital de Clínicas da Unicamp. Foram analisados resultados de sobrevida global, morbidade perioperatória, mortalidade, sobrevida livre de doença e locais de recidiva neoplásica. **Resultados:** O estudo englobou 90 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica envolvendo comprometimento linfonodal N2. Desses, 21 pacientes foram classificados como T3, 41 pacientes como T4, 3 pacientes tiveram diagnóstico de M1 em pós-operatório precoce e 2 pacientes eram portadores de outras neoplasias, sendo, portanto, excluídos da análise. Além disso, 4 pacientes fizeram neoadjuvância com boa resposta e passaram a não ser mais N2 no ato operatório (*downstaging*). Portanto, apenas 19 deles incluíam-se no estadiamento IIIA-N2. Desses, oito (42%) eram mulheres e onze (58%) eram do sexo masculino. A média de idade na abordagem cirúrgica foi de 62 anos e 11 meses (variando entre 35 anos e 4 meses e 78 anos e 4 meses). Catorze (74%) desses tinham história de tabagismo, sendo dois passivos. A mediana de sobrevida global dos pacientes operados foi de 20 meses em pós-operatório (entre 23 dias e 10 anos), sendo que oito pacientes (42%) apresentaram recidiva de doença nesse período, em média após 29 meses de cirurgia. Os sítios relatados de recidiva foram sistema nervoso central (50%), pulmão ipsilateral ou contralateral (37,5%), metástases ósseas (37,5%) e fígado (12,5%). Os pacientes com N2 isolado (sem N1) apresentaram sobrevida global mediana de 3 anos e 3 meses (aumento de 18% em relação a N2+N1, sem significância estatística). A sobrevida global mediana em pacientes com N2 multiestação foi de 12 meses e em N2 estação única foi de 3 anos nesse estudo. **Conclusão:** A abordagem cirúrgica em pacientes com CPNPC estágio IIIA, em nosso estudo, apresentou baixo índice de complicações perioperatórias, sem evidenciar aumento em sobrevida global.

Palavras-chave: Neoplasias Pulmonares; Estadiamento de Neoplasias; Carcinoma Pulmonar de Células Não-Pequenas; Intervalo Livre de Doença; Cirurgia.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer represents the major cause of cancer-related death, after non-melanoma skin tumors (1.8 million deaths per year worldwide) and, statistically, after five years of diagnosis, only 15% of all patients with lung cancer will be alive. The staging of non-small cell lung cancer (NSCLC) includes characteristics of the primary tumor, lymph node involvement and the presence of metastases. The objective of the study was to evaluate whether patients diagnosed with NSCLC IIIA-N2 and submitted by upfront surgery and adjuvant therapy have satisfactory results compared to what is described in literature. **Methods:** Retrospective study involving patients with stage IIIA NSCLC with N2 impairment who underwent surgical resection between January 1990 and December 2015 at Hospital de Clínicas da Unicamp. **Results:** The study involved 90 patients who underwent surgical resection involving N2 lymph node involvement. Of these, 21 patients were classified as T3, 41 patients as T4, 3 patients were diagnosed with M1 in the early postoperative period and 2 patients were treating other neoplasms, thus they were excluded of the analysis. In addition, 4 patients underwent neoadjuvance with good pathological response and became no longer N2 in the operative act (downstaging). Therefore, 19 of them were included in stage IIIA with N2 impairment. Of these, eight (42%) were women and eleven (58%) were male. The mean age at the surgical approach was 62 years and 11 months (ranging from 35 years and 4 months to 78 years and 4 months). Fourteen (74%) of these had a history of smoking, two of whom were passive. The average survival rate of operated patients was 20 months in the postoperative period (between 23 days and 10 years), considering that eight patients (42%) had recurrence of the disease in this period, on average 29 months after surgery. The reported sites of recurrence were central nervous system (50%), ipsilateral or contralateral lung (37.5%), bone (37.5%) and liver (12.5%) metastasis. Patients with isolated N2 (without N1) had an overall survival of 3 years and 3 months (18% increase compared to N2 + N1). The overall survival in patients with N2 multi-station was 12 months and in N2 single station it was 36 months in this study. **Conclusion:** The surgical approach in patients with stage IIIA-N2 NSCLC, in our study, presented a low rate of perioperative complications, without evidencing an increase in overall survival. The results are possibly related to the small number of patients undergoing neoadjuvance followed by surgical resection.

Keywords: Lung Neoplasms; Neoplasm Staging; Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Disease-Free Survival; Surgery.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Ilustração representando as cadeias linfonodais mediastinais estabelecidas pela International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) em 2009 (14)...	12
Figura 2 – Doença classificada como grupo IIIA, sendo T4N0 pela invasão diafragmática do tumor (16).	133
Figura 3 – Doença classificada como grupo IIIA, sendo T3N1 pela presença de dois nódulos pulmonares situados em mesmo lobo, com presença de linfonodo hilar comprometido (16).	144
Figura 4 – Nódulo pulmonar com linfonodo metastático em cadeia subcarinal com anatomopatológico evidenciando carcinoma espinocelular. Comprometimento N2 único (8).	144
Figura 5 – Comprometimento linfonodal subcarinal (N2) extenso maior que 3 cm (bulky) caracterizado como cirurgicamente irresssecável (8).....	155
Figura 6 – Comprometimento linfonodal mediastinal (N2) associado ao comprometimento hilar (N1) na Tomografia com Emissão de Pósitrons com 18F-Fluorodesoxiglicose (PET-CT 18F-FDG) (20).	166

SUMÁRIO

1	Introdução	10
2	Revisão de literatura.....	11
2.1	Neoplasias Pulmonares.....	11
2.2	Estadiamento oncológico	11
2.3	Heterogeneidade do Grupo IIIA	13
2.4	Abordagem Diagnóstica	16
2.5	Tratamento.....	18
3	Objetivos	22
3.1	Objetivos Gerais	22
3.2	Objetivos Específicos	22
4	Metodologia	23
4.2	Casuística	23
4.3	Método	23
4.4	Análise estatística.....	24
5	Resultados	25
6	Discussão.....	34
7	Conclusão	40
	Referências Bibliográficas.....	41
	Anexos	47

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão representa a maior causa de morte relacionada a neoplasias (1,8 milhão de mortes por ano no mundo) e, em 2017, nos Estados Unidos o câncer de pulmão causou mais mortes que as neoplasias de mama, próstata, cólon e de sistema nervoso central (SNC) somados (1). Após cinco anos de diagnóstico apenas 15% de todos os pacientes com neoplasia de pulmão estarão vivos. Dentre eles, mais de 75% dos diagnósticos são realizados em estágio avançado, sendo esse entre os estágios III e IV (2).

Diante dessa problemática mundial, alguns trabalhos investigaram modelos de triagem de pacientes tabagistas e ex-tabagistas a fim de aumentar a detecção precoce do câncer pulmonar, já que a sobrevida de pacientes com diagnóstico em estágios iniciais se torna maior. Nesse sentido, o estudo italiano denominado *Multicentric Italian Lung Detection* (MILD) demonstrou que o rastreamento com tomografia de tórax de baixa dose ou alta resolução (TCAR) anual ou bianual aumentou a sobrevida de pacientes por câncer de pulmão (3). Segundo Koning et al. (4), no estudo NELSON a triagem através de TCAR, de pacientes de alto risco para neoplasia de pulmão, também demonstrou redução em mortalidade com o rastreamento tomográfico proposto no trabalho. Nesse trabalho, houve redução de 24% na taxa de mortalidade após dez anos do início da triagem, sendo observada uma redução ainda maior em mulheres (33%).

O estadiamento da neoplasia pulmonar não-pequenas células tem sofrido frequentes modificações, sendo a oitava edição a mais recente (publicada em 2017 e implementada em janeiro de 2018 nos Estados Unidos) pela *American Joint Commission on Cancer* (AJCC) (5). Os estágios até IIB, classicamente, tem melhor prognóstico com tratamento cirúrgico e, na literatura, ainda não há consenso sobre a melhor forma de abordagem de pacientes IIIA. Alguns trabalhos defendem o uso da neoadjuvância e posterior cirurgia após *downstaging* linfonodal, enquanto outros mostram resultados similares em sobrevida mediana de pacientes submetidos apenas à cirurgia e quimioterapia complementar (6–10).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 NEOPLASIAS PULMONARES

O progressivo estudo das neoplasias de pulmão, durante décadas, tornou conveniente definir estratégias para denominação e divisão dessas neoplasias, a fim de otimizar e delinear de forma mais homogênea as diretrizes de tratamento e prognóstico dos diferentes subtipos de patologias dentro da mesma classe. Portanto, as neoplasias pulmonares são divididas em dois maiores grupos: Pequenas Células e Não-Pequenas Células. As neoplasias pulmonares de não-pequenas células representam até 80% de todos os tumores primários do pulmão (11).

O carcinoma pulmonar não-pequenas células (CPNPC) abarca um grupo de patologias com vários subtipos, sendo os mais frequentes o adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de grandes células e suas variantes. Os estudos mais recentes sugerem que os CPNPCs compõem múltiplas apresentações, principalmente após a identificação de mutações em grupos celulares importantes ao tratamento (mutações *driver*) (12).

2.2 ESTADIAMENTO ONCOLÓGICO

2.2.1 Classificação Tumor-Linfonodo-Metástase (TNM)

O estadiamento das CPNPC engloba características do tumor primário, comprometimento linfonodal e presença de metástases (classificação TNM), a exemplo de outras neoplasias sólidas. A diferenciação de envolvimento linfonodal é dada pela presença de doença neoplásica em linfonodos dentro da pleura visceral ipsilateral (N1), linfonodos mediastinais ipsilaterais ou subcarinais (N2) e linfonodos mediastinais/pulmonares contralaterais ou supraclaviculares (N3). No Anexo 1 se encontram as definições da 8ª edição do TNM para CPNPC, conforme Brierley et al (2016) (5).

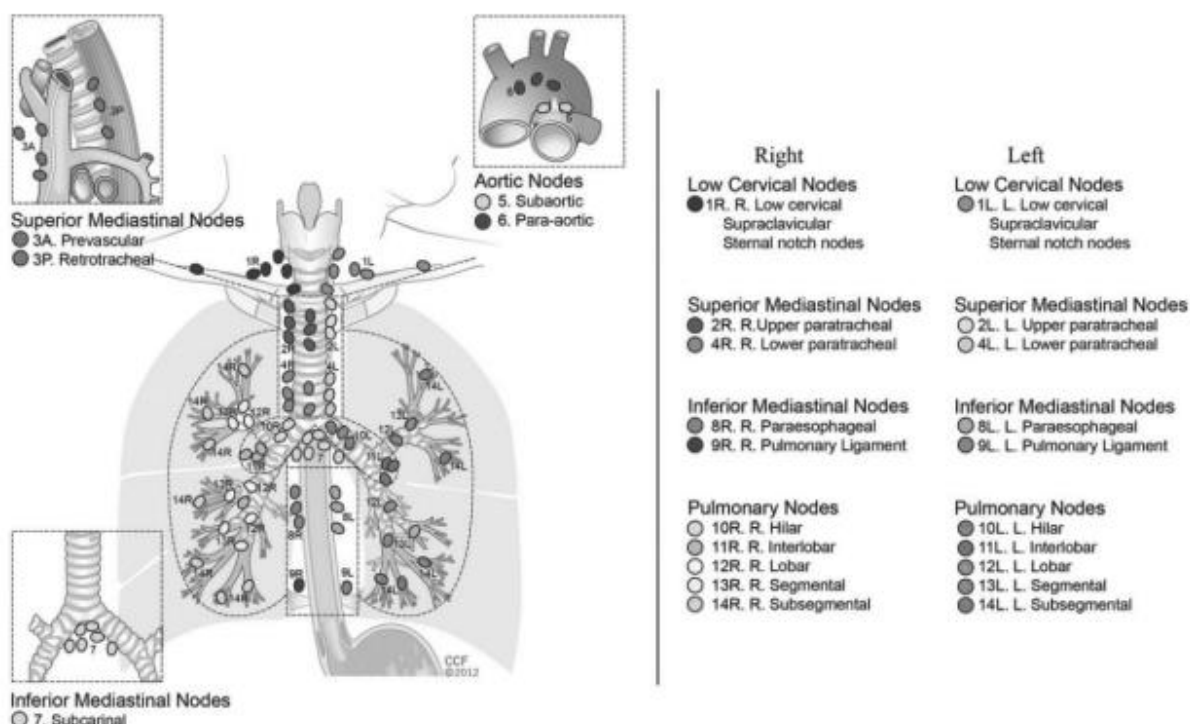
Na 7ª edição do TNM da AJCC (13) referente aos cânceres de pulmão não-pequenas células, o estágio IIIA incluía tumores até 7 centímetros (cm) (T3), tendo

sido alterado na 8ª edição (5) para até 5 cm (T2b), quando há comprometimento linfonodal N2. Portanto, na nova edição são considerados tumores IIIA os seguintes: T4N0, T3N1, T4N1, T1aN2, T1bN2, T1cN2, T2aN2 e T2bN2. Estadiamentos T3N2, T4N2 ou com comprometimento N3 são grupos avançados, com prognóstico pior, sem indicação cirúrgica curativa como cerne do tratamento.

2.2.2 Cadeias Linfonodais Mediastinais

A Associação Internacional para o Estudo do Câncer de Pulmão (IASLC - *International Association for the Study of Lung Cancer*) propôs um mapa definitivo das cadeias linfonodais mediastinais a fim de uniformizar a nomenclatura anatômica de áreas biopsiadas em EBUS (*Endobronchial Ultrasound* – Ultrassom endobrônquico), EUS (*Endoscopic Ultrasound* – Ultrassom endoscópico) e mediastinoscopia (ou videomediastinoscopia). Logo, propuseram-se numerações para as regiões anatômicas em que os linfonodos são encontrados, a saber na ilustração abaixo (14).

Figura 1 - Ilustração representando as cadeias linfonodais mediastinais estabelecidas pela International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) em 2009 (14).



2.3 HETEROGENEIDADE DO GRUPO IIIA

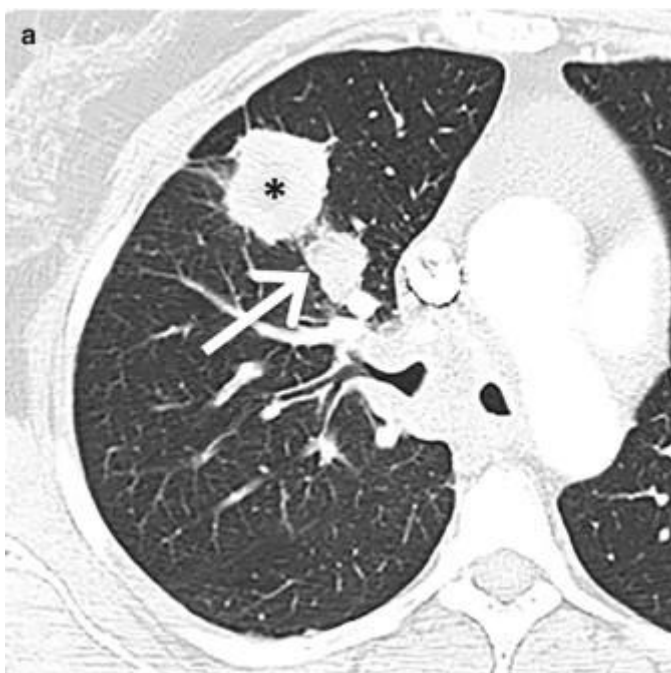
O grupo IIIA pode corresponder a um tumor localmente avançado, dentro do descritor “T”, mesmo sem qualquer linfonodo comprometido pela doença ou apenas com metástase linfonodal hilar ipsilateral (N1) sem metástase linfonodal em mediastino. Do mesmo modo, ainda, é factível a apresentação com nódulos pulmonares pequenos e acometimento N2 isoladamente. A dificuldade em delimitar a ressecabilidade cirúrgica do grupo IIIA perpassa situações particulares em que o tumor pode invadir estruturas mediastinais importantes, como a veia cava superior, ou casos em que o tumor primário é ressecável, mas há invasão extracapsular de um linfonodo mediastinal ipsilateral (15).

Como exemplos das diferentes apresentações através de exames de imagem de tumores situados dentro do mesmo grupo de estadiamento oncológico, são mostrados a seguir alguns exemplos de doenças classificadas como IIIA (16):

Figura 2 – Doença classificada como grupo IIIA, sendo T4N0 pela invasão diafragmática do tumor (16).



Figura 3 – Doença classificada como grupo IIIA, sendo T3N1 pela presença de dois nódulos pulmonares situados em mesmo lobo, com presença de linfonodo hilar comprometido (16).



Em seu artigo de 2017, a *British Thoracic Society Lung Cancer Specialist Advisory Group* também traz exemplos tomográficos do espectro de doença agrupado no estadiamento IIIA-N2, especialmente no que tange o envolvimento linfonodal (8), como é possível visualizar nas figuras 4 e 5.

Figura 4 – Nódulo pulmonar com linfonodo metastático em cadeia subcarinal com anatomopatológico evidenciando carcinoma espinocelular. Comprometimento N2 único (8).

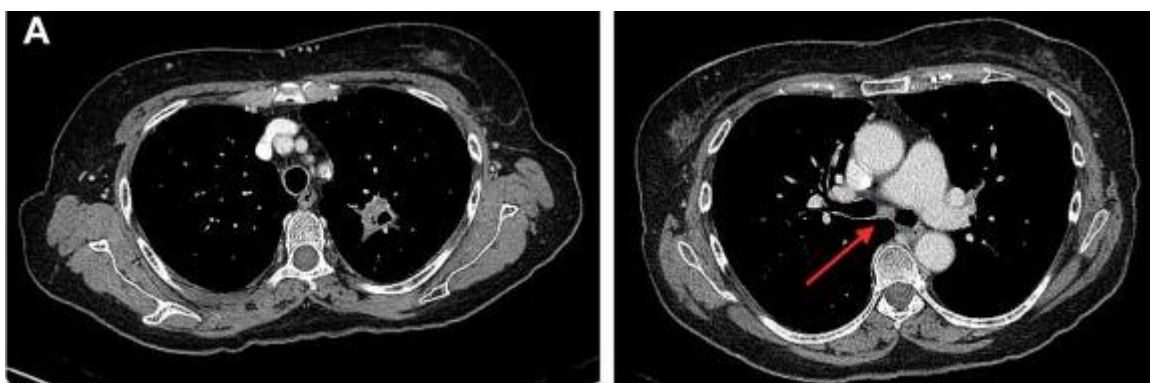


Figura 5 – Comprometimento linfonodal subcarinal (N2) extenso maior que 3 cm (bulky) caracterizado como cirurgicamente irressecável (8).



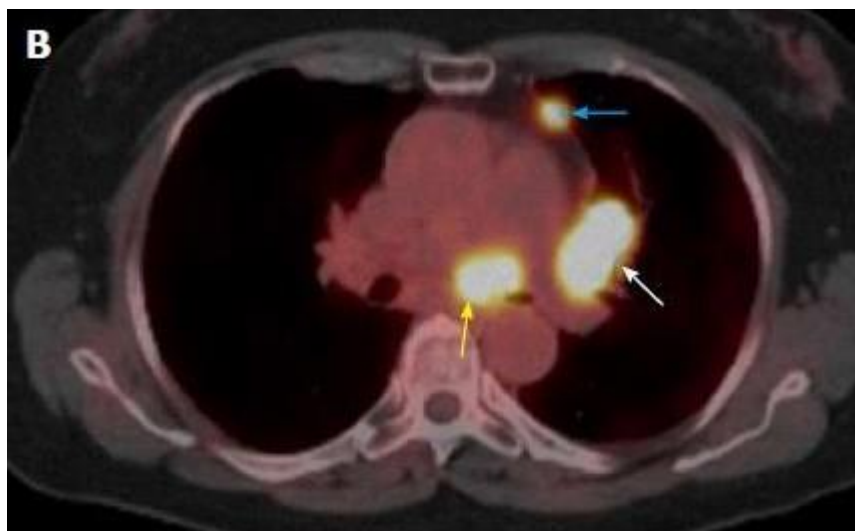
2.3.1 Comprometimento Linfonodal N2

O descritor “N”, isoladamente, é o fator mais influente na indicação de prognóstico e terapêutica de CPNPC, de forma bastante peculiar após ressecções cirúrgicas com proposta curativa. Dentro do grupo N2 é categorizada a presença de “*skip metastasis*” (ou metástases saltadas), que são metástases em níveis N2 sem que haja comprometimento N1, sendo considerado um padrão menos previsível de ocorrência (17).

Alguns outros fatores conferem pior prognóstico a grupos específicos de doença IIIA-N2, como a suspeita clínica pré-operatória de metástase linfonodal mediastinal ipsilateral em relação ao achado incidental de N2 (N2 oculto ou microscópico), estações múltiplas acometidas em relação a uma única estação acometida, invasão extracapsular linfonodal e o acometimento da estação subcarinal (18). O envolvimento linfonodal *bulky* confere, isoladamente, uma sobrevida em cinco anos de 2% a 5% (19).

Na figura 6 é evidenciado o comprometimento linfonodal N2 associado ao N1 em imagem da Tomografia com Emissão de Pósitrons com 18F-Fluorodesoxiglicose (PET-CT 18F-FDG) (20).

Figura 6 – Comprometimento linfonodal mediastinal (N2) associado ao comprometimento hilar (N1) na Tomografia com Emissão de Pósitrons com 18F-Fluorodesoxiglicose (PET-CT 18F-FDG) (20).



2.4 ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Um desafio na propedêutica das neoplasias pulmonares é o diagnóstico precoce a fim de aumentar a sobrevida global dos pacientes, tendo em vista que avanços importantes foram conquistados no campo do tratamento e pouco diminuiu-se na mortalidade dos pacientes (21).

Algumas pesquisas clínicas, como NELSON trial (4) e The National Lung Screening Trial (NLST) (21) sugeriram benefícios em redução de mortalidade por câncer de pulmão em pacientes que foram submetidos à triagem com TCAR de acordo com scores de risco para neoplasia de pulmão. Por tal, o órgão nacional americano The US Preventive Services Task Force (USPSTF) concluiu que a triagem anual com TCAR deve ser realizada em pacientes entre 50 a 80 anos de idade, que sejam ex-tabagistas ou tabagistas ativos nos últimos 15 anos e que acumulem histórico de tabagismo de no mínimo 20 anos. (22).

Historicamente, quase a totalidade de pacientes diagnosticados com neoplasia pulmonar apresentam sintomas respiratórios e constitucionais, tendo em vista a maioria dos diagnósticos tardios que ocorrem. Os principais sintomas associados são: dor torácica, tosse, dispneia, hemoptise, perda de peso e hiporexia. Além da história

clínica e exame físico, exames laboratoriais e exames de imagem devem ser englobados na investigação da patologia. Inicialmente, recorre-se à radiografia de tórax, que pode ser normal em doenças iniciais. De forma adicional, a tomografia computadorizada (TC) de tórax é necessária para a avaliação anatômica mais detalhada das estruturas intratorácicas, sendo útil também como parte do estadiamento da doença (23).

A realização de PET-CT 18F-FDG é indicada de forma complementar na investigação de nódulos sólidos suspeitos maiores que 8mm a fim de ser avaliada a atividade metabólica do tumor primário e de linfonodos hilares e mediastinais, também como parte do estadiamento (24). O estudo metabólico do exame permite a identificação mais precisa de metástases linfonodais que não alterem a anatomia local. Além disso, o PET-CT demonstra valor preditivo negativo de 93% em envoltimentos linfonodais N2 de mediastino (25).

Durante a investigação diagnóstica, as etapas subsequentes envolvem a coleta de tecido, estadiamento e avaliação funcional do paciente (26).

Uma metanálise de Zhao et al (2021) (27) encontrou uma boa acurácia na detecção de neoplasia de pulmão utilizando-se a identificação de fragmentos tumorais circulantes (séricos) para doenças metastáticas, sendo, portanto, uma nova fronteira no diagnóstico menos invasivo e até no controle de tratamento. Essa modalidade de exame é chamada, de forma convencional, de “Biopsia Líquida” e engloba a análise de diferentes biomarcadores. Em casos selecionados, a avaliação pode fornecer o perfil molecular de neoplasias pulmonares, como a presença de mutações específicas, e até sugerir a presença de neoplasia em estágio inicial mesmo diante de uma TC de tórax inconclusiva ou normal (28).

2.4.1 Estadiamento Mediastinal

Avaliar a extensão de envolvimento linfonodal de neoplasias pulmonares é importante, não apenas como fator prognóstico, mas necessária ao se propor o tratamento aos pacientes (29). O estadiamento mediastinal pré-operatório é indicado, formalmente, em casos em que sejam evidenciados em exames de imagem a

presença de linfonodos maiores que 1,5 cm em seu menor eixo, tumores maiores que 3 cm ou tumores centrais (30).

Atualmente, a coleta de amostras de linfonodos mediastinal, seja via EBUS, EUS ou videomediastinoscopia fornece mais de 90% de acurácia em relação ao estadiamento patológico pós-operatório (7). Em casos em que o EBUS ou EUS sejam negativos para envolvimento metastático linfonodal e haja uma forte suspeita clínica, pode ser empregado o uso de mediastinoscopia, como padrão-ouro, para confirmação ou exclusão do diagnóstico de envolvimento neoplásico (30).

Várias sistematizações já foram propostas como modelo de amostragem, sejam via EBUS/EUS ou mediastinoscopia e o mais recomendado é a realização de biopsia de linfonodos maiores que 5 mm (principalmente na visão ultrassonográfica), englobando ao menos cadeias N3, N2 e, se houver indicação, também N1 (31).

Em relação a metástases linfonodais ocultas, encontradas via EBUS e/ou EUS em vigência de exames de imagem normais, houve incremento na detecção dessas em casos indicados para tumores centrais (divergência de 21% na detecção) e em pacientes que possuíam N1 suspeito radiologicamente, mas não N2 (30%), sendo necessária, então, a individualização na indicação de estadiamento mediastinal invasivo antes da proposta de tratamento definitivo (32).

2.5 TRATAMENTO

2.5.1 O Paciente

Várias escalas de performance foram propostas durante as décadas e, atualmente, a mais utilizada em oncologia torácica é a Escala de Performance *Status* da *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Essa escala tem importância devido à validação recebida por outros estudos em delimitar melhor o prognóstico de pacientes de acordo com sua capacidade funcional, além de facilitar a proposição de tratamentos mais adequados à funcionalidade e tolerância de cada paciente (33). No Anexo 3 é detalhada a escala de performance Zubrod ou ECOG (34).

2.5.2 Ressecção Cirúrgica

Diante da mortalidade elevada em cinco anos de todos os pacientes diagnosticados com CPNPC, é sabido que a maior parcela de pacientes com sobrevida maior a longo prazo foi submetida ao tratamento cirúrgico (35). Dessa forma, a determinação de ressecabilidade cirúrgica é ponto fundamental na decisão terapêutica.

A abordagem cirúrgica fornece, adicionalmente, o estadiamento patológico final, que pode confirmar o estadiamento clínico inicial, definido via exames complementares pré-operatórios, ou diferir dele. Desta forma, a proposta de tratamento definitivo pós-cirúrgico é otimizada com o anatomopatológico da ressecção cirúrgica (14).

Desde meados do século XX a lobectomia pulmonar foi preconizada como ressecção padrão para neoplasias pulmonares com indicação de abordagem cirúrgica, seja em caráter *upfront* ou após neoadjuvância, de acordo com o estadiamento pré-operatório. Posteriormente, após a década de 70 do século XX, começaram a ser propostas ressecções menos extensas, como segmentectomias pulmonares, a fim de fornecer o mesmo resultado oncológico da lobectomia. No entanto, naquela época, alguns estudos falharam em demonstrar equivalência nos dois tipos de abordagens, mesmo em doença inicial (36–39).

2.5.3 Ressecção Cirúrgica nos Estágios IIIA com Comprometimento N2

A maioria das diretrizes mundiais recomenda a ressecção cirúrgica de neoplasias IIIA-N2 dentro do tratamento multimodal em detrimento da realização isolada de quimioterapia e radioterapia. A tendência atual é não se recomendar a ressecção cirúrgica para casos em que uma pneumonectomia seja necessária (40) ou quando haja comprometimento linfonodal extenso, como a apresentação *bulky* (massa linfonodal maior que 3 cm) e mais de uma estação linfonodal comprometida (41).

A neoadjuvância, definida como quimioterapia ou imunoterapia (mais recentemente) pré-operatória pode ser indicada objetivando-se a redução das dimensões tumorais ou o controle local das margens cirúrgicas. No entanto, é descrita uma equivalência em sobrevida global e sobrevida livre de doença em quimioterapia baseada em platina no contexto neoadjuvante ou adjuvante no grupo IIIA-N2 (42).

2.5.3.1 Linfadenectomia Mediastinal

A linfadenectomia mediastinal radical (ou sistemática) é definida como a remoção de todas as cadeias mediastinais do lado operado, incluindo a porção de tecido gorduroso peri-linfonodal. É admitida, dentro da definição, a ressecção de três cadeias mediastinais, incluindo obrigatoriamente o nível subcarinal, e três estações hilares ou intrapulmonares (43).

Um dos fatores utilizados para a indicação metódica da linfadenectomia mediastinal é a presença de até 15% de comprometimento N2 oculto, ou seja, metástase linfonodal ipsilateral desconhecida em pré-operatório e demonstrada em anatomopatológico definitivo pós-operatório. Nesses casos, o paciente teria a indicação de quimioterapia acrescida à ressecção cirúrgica, tal como em N1 inesperado também (44).

2.5.3.2 Tratamento Adjuvante

Em pacientes com doença IIIA submetidos à ressecção cirúrgica completa, propõe-se classicamente o tratamento adjuvante com quimioterapia, sendo o tratamento à base de platina fundamental devido à redução de 11% no risco de óbito para pacientes tratados (45). O estudo prospectivo e randomizado Lung ART (46) demonstrou não haver benefícios na realização de radioterapia pós-operatória em pacientes com comprometimento linfonodal N2 em respeito à sobrevida global e sobrevida livre de doença.

O estudo clínico randomizado de Hui et al (2021) (47) demonstrou que a radioterapia pós-operatória em pacientes IIIA-N2 não trouxe ganho de sobrevida global ou sobrevida livre de doença. Mas nesse último estudo é pontuado um aumento de sobrevida livre de recorrência local, com potencial benefício da radioterapia pós-operatória em pacientes com maior risco de recorrência locorregional, como comprometimentos linfonodais mais extensos mesmo dentro do espectro N2. Ambos os últimos estudos citados analisaram, também, modalidades mais modernas de

radioterapia, como Radioterapia Conformacional Tridimensional (3D) e Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT - *Intensity Modulated Radiation Therapy*).

Estudos recentemente publicados e alguns ainda em andamento investigam o papel da imunoterapia, em especial das drogas anti-PD-L1, no tratamento multimodal da doença IIIA-N2. O PD-L1 é uma proteína que pode estar superexpressa em algumas neoplasias, sendo um biomarcador importante no CPNPC (48).

Provencio et al (2021) (49) no estudo CheckMate 816 demonstraram que a adição de Nivolumabe (anti-PD-1) no esquema de neoadjuvância quimioterápica conferiu benefício em análises de sobrevida no estadiamento IIIA-N2. Da mesma forma, a adição de Atezolizumabe (anti-PD1) no esquema de adjuvância pós-operatória em pacientes com expressão de PD-L1 maior ou igual a 1% conferiu aumento em sobrevida livre de doença.

Ainda, o estudo ADAURA (50) evidenciou benefício no uso pós-operatório de Osimertinibe para pacientes IIIA-N2 com a mutação EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor* - Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico), especialmente em mutações de Ex19del ou L858R.

Em síntese, a despeito de todos os avanços trazidos, algumas discussões persistem no tangível à condução do CPNPC IIIA-N2, fazendo-se necessária a existência de estudos de vida real dentro do tema. Nesse contexto, a importância do presente estudo dá-se pela ausência de análises prévias no serviço estudado quanto a esse grupo de pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar se pacientes com CPNPC estágio IIIA e comprometimento linfonodal N2 submetidos à cirurgia *upfront* de ressecção pulmonar associada a protocolo de adjuvância apresentam desfechos favoráveis, em relação ao descrito em literatura médica, para pacientes tratados com quimioterapia associada ou não à radioterapia, como tratamento definitivo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar resultados de sobrevida global e sobrevida livre de doença após intervenção cirúrgica com proposta curativa em pacientes com CPNPC IIIA-N2, além de descrever dados de morbidade, mortalidade e técnicas cirúrgicas utilizadas, analisar dados de recidiva local e à distância e avaliar a correlação entre estadiamento clínico e patológico no grupo.

De forma adicional, pretendeu-se fundamentar, com dados objetivos de desfechos, a rotina de indicação cirúrgica dos pacientes com CPNPC dentro do estadiamento IIIA-N2 no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), tendo em vista que esses dados do serviço em questão não foram avaliados previamente.

4 METODOLOGIA

4.1 LOCAL

O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas da UNICAMP, serviço de nível terciário/quaternário de complexidade assistencial, localizado no estado de São Paulo, Brasil.

O projeto foi registrado no Comitê de Ética local com número de parecer 2.707.200 e CAAE: 89272318.7.0000.5404 (anexo 6).

4.2 CASUÍSTICA

Foram selecionados pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de neoplasia pulmonar não-pequenas células estágio IIIA com presença de comprometimento linfonodal N2, entre janeiro de 1990 e dezembro de 2015, com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos. A inclusão de pacientes ocorreu através do banco de dados cirúrgicos do serviço e de resultados anatomopatológicos, sendo estes: pacientes maiores que 18 anos, submetidos à ressecção pulmonar com evidência anatomopatológica de comprometimento linfonodal ipsilateral em mediastino (N2).

4.3 MÉTODO

Este estudo teve caráter retrospectivo e os pacientes foram selecionados através do registro manual realizado pela equipe de Cirurgia Torácica de ressecções pulmonares efetuadas no período. Através da revisão de prontuários físicos ou digitalizados de pacientes, foram checados todos os resultados de anatomopatológico e selecionados pacientes com comprometimento linfonodal N2. Diante da seleção e do resultado anatomopatológico, foi definido o estadiamento patológico conforme a oitava edição do TNM de cada paciente.

Foram estudados na análise: fatores epidemiológicos (idade, sexo, tabagismo, presença de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar,

hepática, renal ou cardíaca), evidência radiológica de N2 em pré-operatório, uso de neoadjuvância, tipos de ressecção cirúrgica, realização de linfadenectomia, presença de N2 estação única ou múltipla, adjuvância, anatomopatológico em pós-operatório, sobrevida global, sobrevida livre de doença, topografias de recidiva neoplásica e dados sobre mortalidade.

Para avaliação da comparação de concordância entre estadiamento clínico e patológico, foi utilizado o TNM da época em que o paciente foi tratado. Por exemplo, um paciente tratado em 2012 teve seu estadiamento baseado na sétima edição (51), vigente na época, apenas para comparação da concordância entre estadiamento clínico e patológico. Nas demais descrições epidemiológicas, os pacientes foram definidos conforme a oitava edição do TNM.

Os dados foram coletados manualmente, com posterior transcrição para planilhas eletrônicas (*Excel/Microsoft 365*).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), além de estatísticas descritivas das variáveis numéricas, com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo e mediana.

As curvas de sobrevida global e livre de doença foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier. Para avaliação dos fatores relacionados com a sobrevida livre de doença foi utilizada a regressão COX. Foram realizadas análises uni- e multivariadas, envolvendo a comparação dos fatores de risco dos pacientes submetidos à cirurgia de ressecção pulmonar e recidiva da neoplasia em pós-operatório, além de fatores associados à ocorrência de óbito.

O nível de significância adotado para o estudo foi de 5%^{52, 53, 54}.

Para análise estatística foi utilizado o programa computacional *The SAS System for Windows (Statistical Analysis System)*, versão 9.4. *SAS Institute Inc*, 2002-2012, Cary, NC, USA. Além dos programas STATA Release 14 e BioEstat 5.3.

5 RESULTADOS

O estudo englobou 25 anos de serviço, com total de 90 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica envolvendo comprometimento linfonodal N2. Desses, 21 pacientes foram classificados como T3, 41 pacientes como T4, 3 pacientes tiveram diagnóstico de M1 em pós-operatório precoce e 2 pacientes eram portadores de outras neoplasias, sendo, portanto, excluídos da análise. Além disso, 4 pacientes fizeram neoadjuvância com boa resposta e passaram a não ser mais N2 no ato operatório (*downstaging*). Portanto, dos 91 pacientes operados que tiveram diagnóstico de N2, apenas 19 deles incluíam-se no estadiamento IIIA com comprometimento N2 patológico na análise histopatológica da ressecção cirúrgica (gráfico 1).

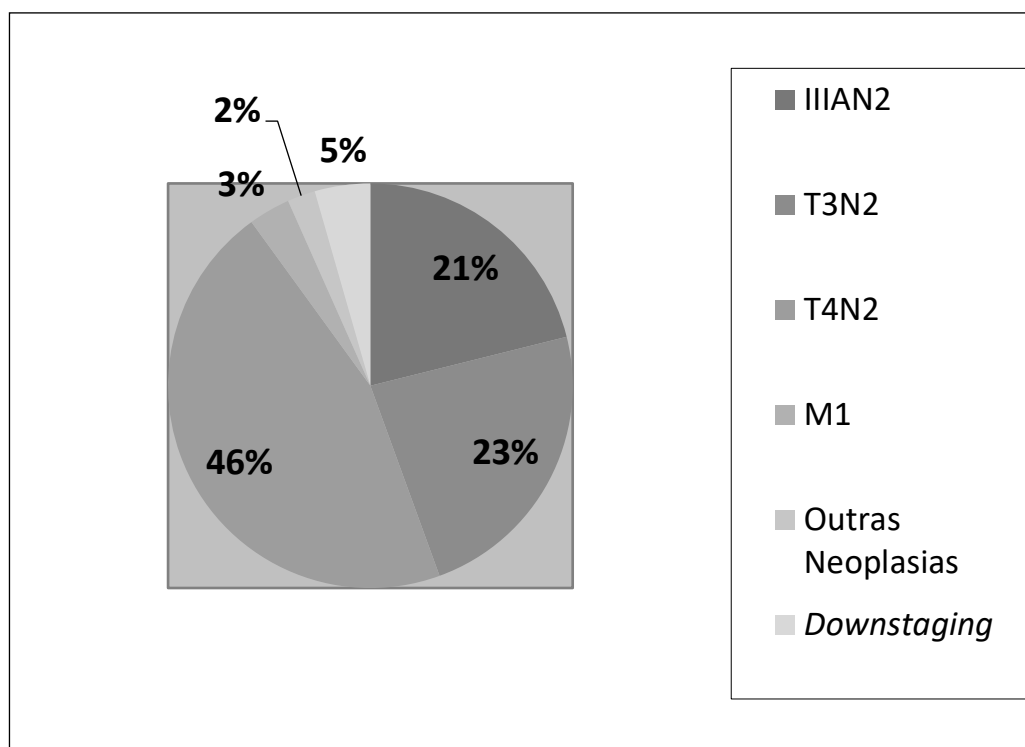


Gráfico 1 – Distribuição de população de pacientes com Carcinoma Pulmonar Não-Pequenas Células e comprometimento linfonodal N2 submetida à cirurgia de ressecção pulmonar (1990-2015).

Dos pacientes em estágio IIIA operados, oito (42%) eram mulheres e 11 (58%) eram do sexo masculino. A média de idade na abordagem cirúrgica foi de 62 anos e

11 meses (variando entre 35 anos e 4 meses e 78 anos e 4 meses). 14 desses (74%) tinham história de tabagismo, sendo que dois dos pacientes registravam apenas tabagismo passivo. Dentro da escala de performance Zubrod ou ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (Anexo 3), sete pacientes (36,8%) eram completamente ativos (ECOG 0) antes do procedimento cirúrgico, outros oito (42,1%) eram capazes de trabalhos leves (ECOG 1) e dois (10,5%) apresentavam mobilidade em 50% do tempo acordado (ECOG 2). Dois pacientes não tinham registro da informação em prontuário.

O estadiamento radiológico pré-operatório (clínico) coincidiu com o pós-operatório em anatomopatológico em quatro casos (10,5%). Apenas em um caso foi realizado estadiamento invasivo pré-operatório com mediastinoscopia por suspeita de N2 clinicamente, sendo que nessa ocasião a amostragem não se mostrou positiva, apenas na linfadenectomia completa durante a ressecção pulmonar (*upstaging*).

Em 14 procedimentos (73,6%), a dissecação linfonodal mediastinal foi a linfadenectomia sistemática e em quatro procedimentos foi realizada amostragem linfonodal de cadeias selecionadas. Um paciente não teve registro no prontuário da linfadenectomia realizada. Abaixo, no gráfico 2, tem-se registro das cadeias linfonodais biopsiadas, assim como a frequência de ocorrência, nos procedimentos cirúrgicos:

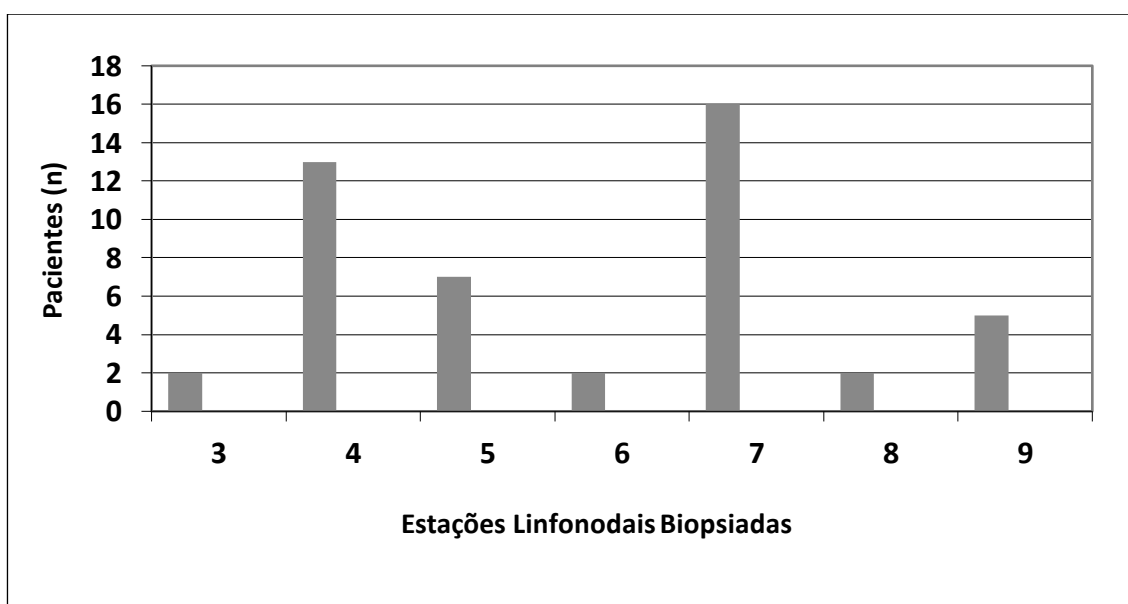


Gráfico 2 – Cadeias linfonodais mediastinais biopsiadas durante a linfadenectomia mediastinal realizada nos procedimentos de ressecção pulmonar de Carcinoma Pulmonar Não-Pequenas Células IIIA-N2 (1990-2015).

Em 14 (73,6%) casos houve comprometimento N1 associado ao N2 e apenas em quatro casos havia N2 sem N1. Em um caso, não há registro em prontuário sobre comprometimento N1, portanto a frequência de ocorrência N1 foi calculada comparando-se dados de 18 pacientes. Em onze casos (57,8%) havia apenas uma cadeia linfonodal mediastinal comprometida por metástase (N2 único), sendo nos demais o comprometimento linfonodal mediastinal múltiplo (N2 múltiplo). Não houve descrição de comprometimento *bulky* nesta coorte.

Conforme a Tabela 1, na avaliação da presença de comprometimento N1 conforme o tipo de linfadenectomia realizada, há associação entre a ocorrência maior de N1 nas linfadenectomias sistemáticas (p-valor = 0.0096), estatisticamente significativa, em relação à amostragem linfonodal.

Tabela 1- Característica dos pacientes (n=18) conforme a Presença de comprometimento N1 associado em pacientes com Carcinoma Pulmonar Não-Pequenas Células estadiado IIIA-N2.

	Geral		Presença N1				p-valor
	(n=18)	%	Presença (n=14)	%	Ausência (n=4)	%	
Estadiamento linfonodal invasivo							0.9999
Sim	1	5.6	1	7.1	0	0.0	
Não	15	83.3	12	85.7	3	75.0	
N/A	3	16.7	1	7.1	1	25.0	
Linfadenectomia							0.0096*
Amostragem Linfonodal	4	22.2	1	7.1	3	75.0	
Sistemática	12	66.7	12	85.7	0	0.0	
N/A	2	11.1	1	7.1	1	25.0	
Tipo histológico							0.9951
Adenocarcinoma	15	83.3	12	85.7	3	75.0	
Escamoso	3	16.7	2	14.3	1	25.0	
Tamanho (maior que 3.5cm)							0.5686
Sim	12	66.7	10	71.4	2	50.0	
Não	6	33.3	4	28.6	2	50.0	
História de tabagismo							0.9999
Sim	14	77.8	10	71.4	4	100.0	
Não	3	16.7	3	21.4	0	0.0	
N/A	1	5.6	1	7.1	0	0.0	
Extensão da ressecção							0.3811
Lobectomia	13	72.2	10	71.4	3	75.0	
Pneumonectomia	4	22.2	4	28.6	0	0.0	
Segmentectomia	1	5.6	0	0.0	1	25.0	
Quantidades de cadeias N2 comprometidas							0.8567
1	11	61.1	8	57.1	3	75.0	
2	6	33.3	5	35.7	1	25.0	
3	1	5.6	1	7.1	0	0.0	

*Teste de Qui-Quadrado de Independência.

Legenda: N/A: Sem registro em prontuário.

Os pacientes com N2 isolado (sem N1) apresentaram mediana de sobrevida global de 3 anos e 3 meses (aumento de 18% em relação a N2+N1, sem significância estatística). A sobrevida global mediana em pacientes com N2 multiestação foi de 12 meses e em N2 estação única foi de 3 anos nesse estudo (média de 2 anos e 5 meses), representando maior sobrevida em pacientes com N2 estação única.

Na tabela 2 são detalhadas características dos pacientes e estudada a relação delas com variáveis quantitativas. Na análise, é possível afirmar que houve relação de idade mais jovem com ocorrência de recidiva neoplásica nos pacientes estudados (p-valor = 0.0391).

Tabela 2 – Análise de variáveis quantitativas (idade, tempo médio de sobrevida e tempo médio de recidiva) conforme características de pacientes (n=19) com Carcinoma Pulmonar Não-Pequenas Células estadio IIIA-N2.

	Idade	Variáveis quantitativas	
		Tempo Médio de Sobrevida (meses)	Tempo Médio para Recidiva (meses)
Ocorrência Recidiva			
Sim	(55.5±13.8)	(38.7±36.8)	N/A
Não	(69.0±12.3)	(30.3±27.2)	N/A
p-valor	0.0391*	0.5754	N/A
Presença N1			
Sim	(60.4±13.4)	(33.5±33.9)	(31.2±44.8)
Não	(65.5±7.6)	(39.8±24.5)	(28.0±25.0)
p-valor	0.4792	0.7336	0.9282
Sexo			
Masculino	(60.4±10.6)	(38.4±37.2)	(37.6±46.9)
Feminino	(67.4±18.4)	(27.6±20)	(18.4±24.2)
p-valor	0.3070	0.4653	0.5436
DPOC			
Sim	(64.5±2.9)	(37.2±56.3)	(62.1±76.9)
Não	(63±16.2)	(33.0±23.3)	(19.8±20.4)
p-valor	0.7329	0.8934	0.5830
HAS			
Sim	(66.9±9.3)	(43.8±37.6)	(44.3±44.8)
Não	(60.1±17.6)	(24.9±21.6)	(7.1±3.6)
p-valor	0.3175	0.1911	0.2967
IAM prévio			
Sim	76.0	28.8	N/A
Não	62.6	34.1	30.7
p-valor	N/A	N/A	N/A
IC			
Sim	(62.5±19.1)	(22.9±8.4)	(30.4±39)
Não	(63.4±14.5)	(35.1±32.4)	N/A
p-valor	0.9352	0.8943	N/A
DM			
Sim	(63.3±13.6)	(31.4±16)	N/A
Não	(63.3±14.9)	(34.3±33.3)	N/A
p-valor	0.9982	0.8866	N/A
Doença renal			

Sim	N/A	N/A	N/A
Não	(62.6±14.4)	(34.1±31.8)	(30.4±39.0)
p-valor	N/A	N/A	N/A
FA			
Sim	N/A	N/A	N/A
Não	(62.5±14.3)	(34.4±31.7)	(30.4±39.0)
p-valor	N/A	N/A	N/A

*teste de T de Student.

Legenda – DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilação atrial.

Todas as ressecções cirúrgicas foram classificadas como R0 (sem evidência de doença remanescente macro- e microscópica). Foram realizadas treze (68,4%) lobectomias, cinco (26,3%) pneumonectomias e uma (5,2%) segmentectomia pulmonar não-anatômica, sendo que, no período, todas foram realizadas por via cirúrgica aberta (gráfico 3).

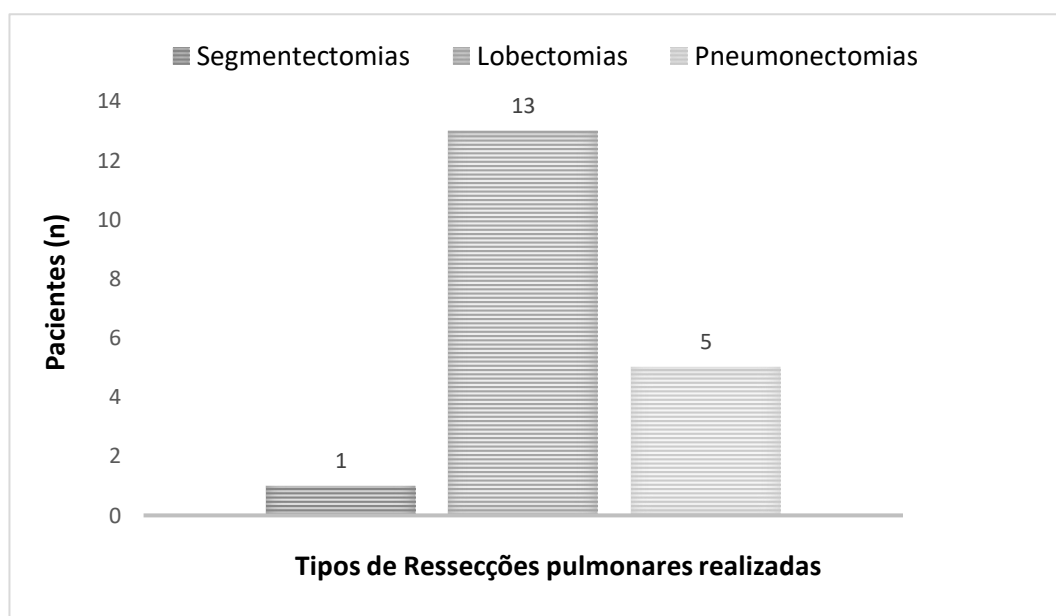


Gráfico 3 – Ressecções pulmonares realizadas em pacientes com Carcinoma Pulmonar Não-Pequenas Células em estágio IIIA-N2 entre 1990 e 2015.

Na tabela 3 são detalhadas as ressecções realizadas, de acordo com topografia de ressecção.

Tabela 3 – Ressecções pulmonares (por tipo de ressecção e topografia) realizadas em pacientes com Carcinoma Pulmonar Não-Pequenas Células em estágio IIIA-N2 entre 1990 e 2015.

Ressecção realizada	Número de pacientes
Lobectomia superior direita	5
Lobectomia inferior direita	2
Lobectomia superior esquerda	4
Lobectomia inferior esquerda	2
Pneumonectomia direita	2
Pneumonectomia esquerda	3
Segmentectomia não-anatômica	1

O tipo histológico mais frequente foi adenocarcinoma (79%), seguido por carcinoma escamoso (21%). A média do diâmetro máximo das lesões ressecadas foi de 3,5 cm (tabela 4).

Tabela 4 - Diâmetro (cm) das lesões ressecadas em pacientes com Carcinoma Pulmonar Não-Pequenas Células estadiamento IIIA-N2.

Paciente	Diâmetro maior do tumor ("T") (cm)
Número 1	2,5
Número 2	2,8
Número 3	4,5
Número 4	4,2
Número 5	2,9
Número 6	4
Número 7	3,3
Número 8	5
Número 10	4
Número 11	1,1
Número 12	4,7
Número 13	3,5
Número 14	1,5
Número 15	4

Número 16	4
Número 17	5
Número 18	4,5
Número 19	5

Como intercorrência intraoperatória, um paciente (5,2%) apresentou lesão de artéria pulmonar no ato cirúrgico, sendo prontamente reparada e outro paciente apresentou fístula de coto brônquico no pós-operatório, tendo evoluído para óbito durante a mesma internação da abordagem cirúrgica, por conta de choque séptico refratário às medidas clínicas em pós-operatório precoce (21 dias).

A mediana de sobrevida global dos pacientes operados foi de 20 meses em pós-operatório (entre 23 dias e 10 anos), sendo a sobrevida média estimada em 33 meses, conforme a distribuição temporal apresentada no gráfico 4 e conforme curva de Kaplan-Meier no gráfico 5.

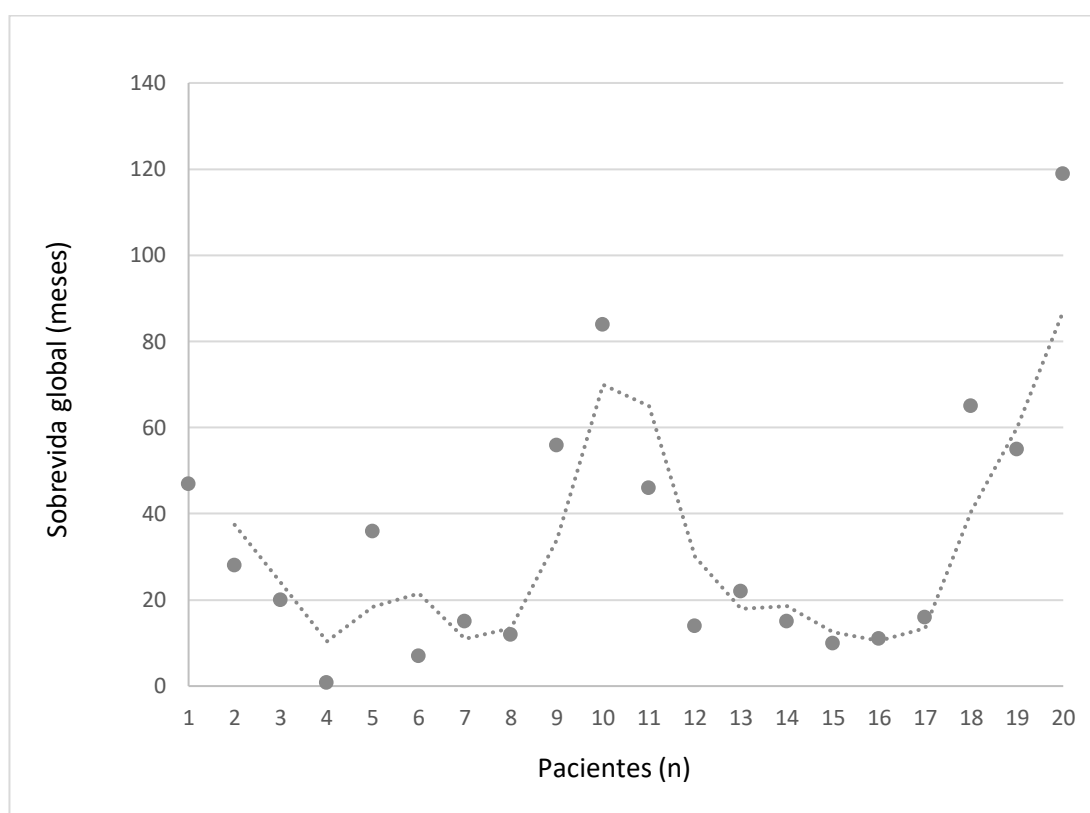


Gráfico 4 – Distribuição por frequência, em meses, da sobrevida global de pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de Carcinoma Pulmonar Não-Pequenas Células estágio IIIA-N2 distribuída por sequência temporal de pacientes.

O gráfico 4 demonstra que não houve disposição temporal específica para aumento ou redução em sobrevida global dos pacientes.

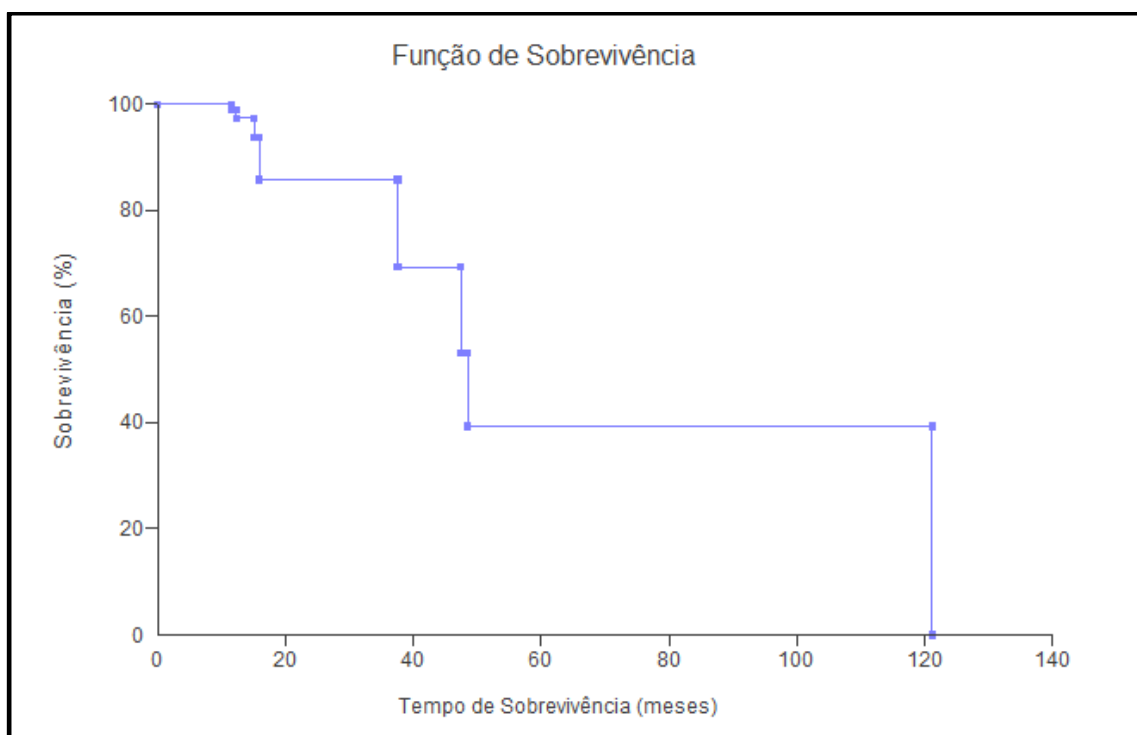


Gráfico 5 – Curva de Kaplan-Meier para óbito, utilizando-se o tempo decorrido entre cirurgia realizada e óbito registrado de pacientes com Carcinoma Pulmonar Não-Pequenas Células estágio IIIA-N2.

Na tabela 5, através da análise de taxa de risco (*Hazard Ratio*) houve aumento em risco de óbito ($p= 0,0082$) em pacientes com menor idade.

Tabela 5 - Modelo de risco proporcional (Cox Survival Hazards) de óbito e idade do paciente de pacientes com Carcinoma Pulmonar Não-Pequenas Células estágio IIIA-N2 na abordagem cirúrgica *upfront*.

Variáveis preditoras	p-valor	Taxa de Risco	
		(<i>Hazard Ratio</i>)	IC 95% (Taxa de Risco)
Idade	0.0082	0.87	0.7847 - 0.9647

No gráfico 6 é exposta a curva de função de sobrevivência do grupo de pacientes com mediana de idade acima e abaixo na abordagem cirúrgica.

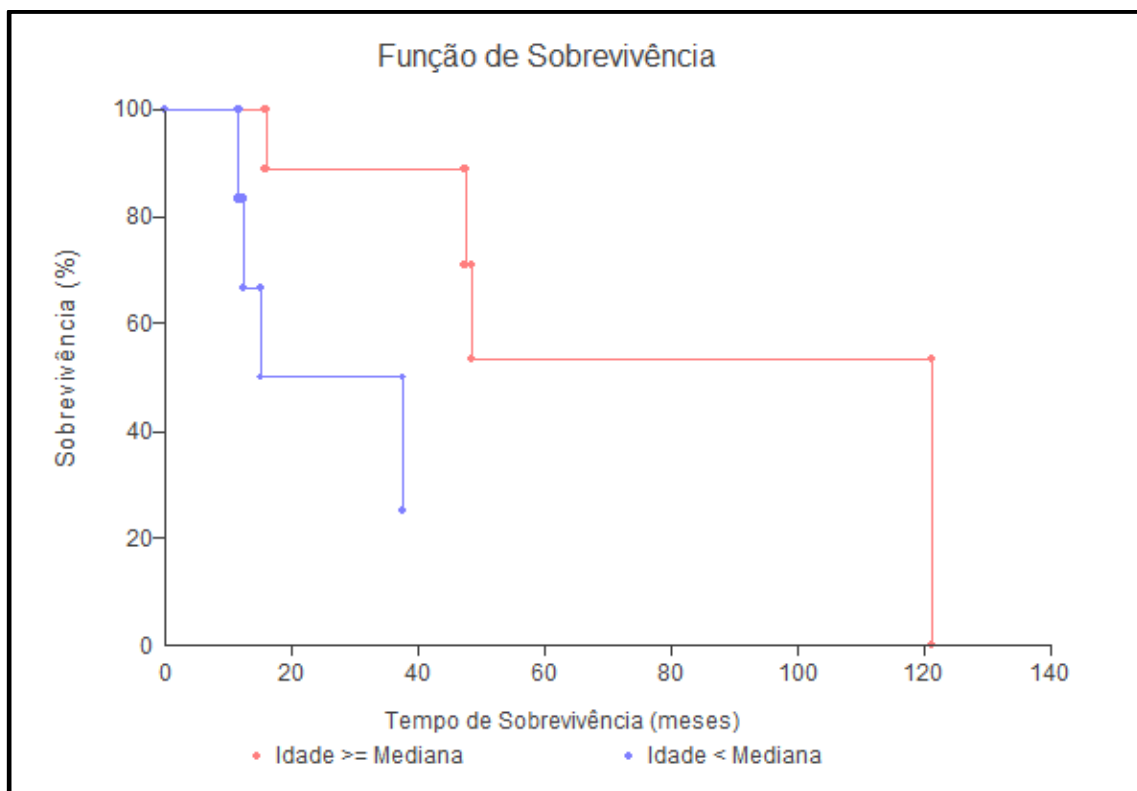


Gráfico 6 – Curva de Kaplan-Meier para óbito, comparando-se pacientes acima e abaixo da mediana de idade no procedimento cirúrgico de pacientes com Carcinoma Pulmonar Não-Pequenas Células estágio IIIA-N2.

Oito pacientes (42,1%) apresentaram recidiva de doença no período analisado, com mediana de sobrevida livre de doença de 8,5 meses (média de 29 meses). Os sítios registrados de recidiva foram SNC (quatro casos), pulmão ipsilateral ou contralateral (três casos), metástases ósseas (três casos) e fígado (um caso). Há de se destacar que os sítios de metástases não, necessariamente, foram isolados. Dessa forma, um paciente apresentou concomitantemente metástases em SNC, fígado e coluna vertebral e outro paciente apresentou metástases ósseas e em pulmão.

Nenhum dos pacientes foi submetido à neoadjuvância nesta coorte, sendo dezesseis deles (84,2%) expostos à adjuvância em pós-operatório. Dentre os dezesseis pacientes, seis (31,5%) foram submetidos à radioterapia e quimioterapia combinadas, oito (42,1%) somente à quimioterapia e dois deles (10,5%) à radioterapia isolada. Dois dos pacientes não expostos tinham *status* funcional que contraindicava a adjuvância no pós-operatório.

O tempo mínimo do seguimento da coorte retrospectiva foi de 55 meses em pós-operatório devido à finalização do estudo.

6 DISCUSSÃO

A grande mortalidade relacionada ao CPNPC suscita discussões sobre propostas terapêuticas que aumentem sobrevida e tragam qualidade de vida aos pacientes. Apenas entre 25% e 30% dos pacientes que recebem o diagnóstico de CPNPC são candidatos à ressecção cirúrgica curativa devido ao grande atraso na identificação da doença. Essa realidade é ainda mais evidente em países não desenvolvidos ou em serviços de saúde que não implementam protocolos de *screening* de câncer de pulmão (2–4,22).

Estatisticamente, pacientes tratados adequadamente com cirurgia e adjuvância ou neoadjuvância (se indicadas) em estadiamento I, em até um terço, apresentarão recidiva de doença e até 50% a terão em estágio II ou III. Apesar de apresentar um número pequeno de pacientes nesta coorte, os dados estatísticos de indicação cirúrgica, sobrevida global, recidiva e mortalidade são semelhantes ao de estudos maiores (52,53).

A abordagem terapêutica das patologias englobadas pelo grupo IIIA varia de acordo com o espectro da apresentação da doença, mas há consenso que a lobectomia pulmonar é o tratamento padrão dentre as possibilidades cirúrgicas para o CPNPC em estágio IIIA (40). Porém, apesar da proposta cirúrgica ser o cerne de tratamento para este tipo de patologia, a individualização da terapêutica é essencial, visto que as características fisiológicas dos pacientes podem limitar a extensão de ressecção, como a reserva pulmonar avaliada no pré-operatório ou comorbidades clínicas importantes, como doença cardíaca limitante (54).

Nesta coorte, 68,4% dos pacientes tiveram a lobectomia pulmonar como modalidade cirúrgica adotada e um dos pacientes foi submetido à segmentectomia pulmonar em cunha (*wedge resection*). Tendo em vista que estudos que avaliaram ressecções sublobares em neoplasias pulmonares evidenciaram benefícios, nas ressecções mais econômicas, para lesões menores ou iguais a 2 cm e sem metástases em linfonodos mediastinais, essa modalidade para tratamento multimodal no IIIA-N2 não é recomendada (39,53). No caso exposto, a ressecção sublobar foi realizada considerando-se a avaliação espirométrica pré-operatória do paciente

Dentro da abordagem multimodal no estadiamento IIIA-N2, historicamente, vários esquemas de tratamento foram descritos, como aconteceu com a indicação de ressecção cirúrgica isolada, a qual teve prejuízo importante em sobrevida global se

comparada à neoadjuvância à base de platina, seguida de cirurgia (55). Esses achados fomentaram a discussão posterior sobre a abordagem quimioterápica ideal: se seria no pré-operatório ou pós ressecção cirúrgica (42).

Na mesma época, com a rápida evolução em métodos de radioterapia, foram sendo incorporadas propostas de tratamento radioterápico em esquemas de neoadjuvância e adjuvância (56,57). Desde 2009 um estudo retrospectivo da Duke University (58) havia falhado em demonstrar benefício em sobrevida da neoadjuvância com radioterapia associada à quimioterapia e, em 2015, um estudo randomizado trouxe nível de evidência mais robusto sugerindo que a radioterapia não adicionava benefício em esquema de neoadjuvância para CPNPC IIIA-N2 potencialmente ressecáveis (56). Nesse mesmo período, uma metanálise comprovou os mesmos achados (59). Em 2022 o estudo Lung ART (46) concluiu que a radioterapia no pós-operatório de pacientes com N2 comprovado e doença ressecada completamente (R0) não fornece ganho em sobrevida global.

Há estudos na literatura que evidenciam até 50% de casos com *downstaging* após o tratamento neoadjuvante com quimioterapia (60,61). Uma metanálise de 2017 (62) comparou a realização de neoadjuvância com quimioterapia e a realização de cirurgia *upfront* em neoplasias ressecáveis, sem, no entanto, diferenciar o estadiamento dos pacientes incluídos nos estudos. Portanto, apesar de ser um estudo positivo em desfecho quanto à neoadjuvância, não é possível apontar em quais estadiamentos esse benefício é comprovado, isoladamente.

Nesta coorte, apesar de poucos pacientes terem a neoadjuvância indicada, todos (quatro casos) tiveram boa resposta, inclusive deixando de fazer parte do estadiamento IIIA-N2 na abordagem cirúrgica final. Possivelmente, a inclusão desses pacientes na análise final conferiria uma melhora nos resultados encontrados (63), mas no presente estudo foi optado por não os incluir, tendo em vista que o fator definidor para inclusão de pacientes era a presença de N2 na peça cirúrgica da ressecção definitiva (N2 patológico).

O uso de quimioterapia pós-operatória é indicado em casos extremamente selecionados em estágios Ib, a depender do tamanho do tumor, frequentemente indicada em estágios II e utilizado rotineiramente em estágios III, nos quais pode também ser ponderada a neoadjuvância. Em nossa coorte, a quimioterapia adjuvante, foi utilizada em 85% dos pacientes, tendo sido contraindicada em dois casos selecionados, devido ao *status* funcional (ECOG) em pós-operatório e idade avançada

dos pacientes. No caso de um paciente não houve tempo hábil em pós-operatório para realização de terapia adjuvante devido ao óbito precoce após ressecção cirúrgica (23 dias) decorrente de choque séptico na mesma internação.

A presença de N2 é dividida em quatro categorias: N2 com micrometástases, N2 única estação, N2 multiestação e N2-*bulky* (*bulky*, do inglês, volumoso representando aglomerados linfonodais em cadeias N2, maiores que 3 cm). O comprometimento linfonodal N2 tem valor prognóstico importante no CPNPC e alguns estudos detalham, também, que a presença de N1 associada ao N2 confere pior prognóstico aos pacientes (64). Nesta casuística, 73,6% dos pacientes operados possuíam comprometimento de N1 associado a N2, dado equivalente ao restante da literatura, com sobrevida global mediana de 20 meses (média 54 meses). Os pacientes com N2 isolado (sem N1) não apresentaram aumento em sobrevida global média, apresentando grande aumento na mediana (36 meses comparados a 20 meses com N1 associado). A sobrevida global mediana em pacientes com N2 multiestação foi de 12 meses e em N2 estação única foi de 3 anos, possivelmente representando uma tendência à maior sobrevida em paciente com N2 estação única, sem poder estatístico nessa análise.

Além disso, alguns estudos relacionam a presença de N2 multiestação a aumento em recidiva tumoral local (menor sobrevida livre de recorrência local) (65). No presente estudo, não houve aumento em recidiva tumoral à distância em pacientes N2 multiestação. A recidiva local foi diagnosticada em apenas dois casos (10%), ambos com N2 estação única.

A combinação do número de estações N2 metastáticas (única *versus* múltipla) e o envolvimento de cadeias hilares (N1) associadas representam fatores prognósticos em relação à sobrevida global de pacientes. Dessa forma, os autores Legras et al (2014) (66) concluíram que a ausência de comprometimento N1 (*skip metastasis*) e o comprometimento N2 estação única conferem maior sobrevida global aos pacientes.

Dentre os resultados encontrados no presente estudo, pontua-se que o estadiamento radiológico pré-operatório (clínico) coincidiu com o anatomopatológico pós-operatório em apenas 10,5% dos casos. Esse dado exprime uma evidente característica da série histórica que foi estudada, que é a ausência da utilização de exames complementares que avaliam metabolismo tecidual, como o PET-CT 18F-FDG, por indisponibilidade do recurso no serviço. As principais utilidades do exame

estão relacionadas à avaliação de metástases intratorácicas, principalmente linfonodais, e metástases à distância que não cerebrais, em que a TC e ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio são mais precisas (67,68). O PET-CT pode alterar o estadiamento clínico dos pacientes em até 62% dos casos, com posterior mudança em terapêutica estabelecida (69).

Para complementar o estadiamento neoplásico, a fim de conferir melhor concordância entre o estadiamento pré-operatório e pós-operatório, o estadiamento invasivo com mediastinoscopia, videomediastinoscopia ou EBUS/EU é aplicado nos seguintes casos (70):

- a) Tumores maiores que 3 cm;
- b) Suspeição de envolvimento metastático linfonodal (N1 ou N2) em TC ou PET-CT 18F-FDG ou
- c) Tumores centrais.

A modalidade ideal indicada para estudo patológico mediastinal não é consenso, sendo preferível que os serviços de Cirurgia Torácica empreguem a que está mais disponível e a que a equipe tenha maior perícia no método. Nos estudos em literatura, o valor preditivo negativo demonstrado para a mediastinoscopia situa-se entre 95% e 100% (71).

Neste estudo, foi realizada mediastinoscopia em apenas um caso, sendo que nessa ocasião o linfonodo não se mostrou positivo, apenas na linfadenectomia completa (*upstaging* após ressecção pulmonar). A mediastinoscopia em nosso serviço não era realizada na ausência de linfadenomegalia mediastinal suspeita ou na presença de cadeia única considerada ressecável. Após o período que englobou este estudo, alguns *guidelines* mundiais sugeriram o emprego dos critérios acima descritos, de forma mais categórica, para a indicação do estadiamento cirúrgico mediastinal, então paulatinamente tais critérios foram sendo adotados no serviço, sendo atualmente empregados rotineiramente.

Pacientes sem indicativo de acometimento linfonodal mediastinal, durante o estadiamento clínico e cirúrgico, são candidatos potencialmente mais favoráveis à ressecção cirúrgica pulmonar do que os pacientes com envolvimento linfonodal multiestação, pois há associação de uma taxa mais elevada de micrometástases no resultado anatomopatológico final quando o envolvimento é multiestação (63).

Quanto à estratégia de ressecção cirúrgica pulmonar, a lobectomia pulmonar é preferível à pneumonectomia no estágio IIIA, sendo essa conclusão documentada

pela análise de subgrupos no Estudo *Intergroup* 0139 (40). Nesse trabalho, quando os pacientes submetidos à pneumonectomia e lobectomia foram incluídos na mesma análise, mostrou-se equivalência entre quimioterapia e radioterapia definitiva comparados à neoadjuvância (quimioterapia e radioterapia) seguida de ressecção cirúrgica. No entanto, ao serem comparados apenas pacientes submetidos à lobectomia após neoadjuvância *versus* quimioterapia e radioterapia, houve aumento expressivo na sobrevida em cinco anos.

Neste estudo, em 26,3% dos casos foram realizadas pneumonectomias. No entanto, nenhum desses pacientes apresentou aumento em morbidade perioperatória, sem piora funcional que contraindicasse tratamento quimioterápico ou radioterápico em pós-operatório. O óbito ocorrido em pós-operatório precoce também não ocorreu neste grupo submetido à pneumonectomia. Portanto, nesta casuística, o racional utilizado para justificar a não realização de pneumonectomias em estadio IIIA-N2 não foi corroborado.

O conceito atual em estadiamentos IIIA-N2, sem mutação com potencial de tratamento com terapia-alvo, é definir o grau de ressecabilidade da doença e, então, propor uma factível ressecção cirúrgica, incluindo o estadiamento mediastinal invasivo pré-ressecção pulmonar (seja com EBUS/EUS ou mediastinoscopia). Sequencialmente, pode-se indicar quimioterapia associada à imunoterapia pré-operatória, como esquema de neoadjuvância (60). Quanto à imunoterapia, o uso de Nivolumabe neoadjuvante já é bem estabelecido em neoplasias IIIA ressecáveis, de acordo com a expressão de PD-L1 tecidual maior ou igual a 1% (72,73). A administração de Nivolumabe pré-operatória confere aumento em sobrevida livre de doença e resposta patológica completa, principalmente no estadio IIIA (74). O estudo NEOSTAR de 2023 (75) evidenciou uma melhora em resposta patológica completa com a adição de Ipilimumabe ao esquema neoadjuvante de Nivolumabe e quimioterapia. No entanto, ainda faltam análises que descrevam ganho de sobrevida global e sobrevida livre de doença com a adição de Ipilimumabe (75).

No que tange a adjuvância pós-operatória e imunoterapia, o estudo IMpower010 descreveu o aumento de sobrevida global com a adição de Atezolizumabe após a quimioterapia convencional no contexto de adjuvância após ressecção pulmonar em estadios II a IIIA (48).

De forma contrária, ainda não foram demonstrados benefícios na neoadjuvância com Inibidores de Tirosina Kinase (TKI - *Tyrosine Kinase inhibitors*)

para pacientes IIIA-N2 e mutações de EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) (76). No cenário adjuvante, em 2020 o estudo ADAURA demonstrou ganho em sobrevida global com o uso do Osimertinibe adjuvante em pacientes com mutações de EGFR (50).

O campo de discussão quanto ao estadiamento IIIA-N2 abrange novas drogas em estudo, diferentes possibilidades de abordagens e, fortuitamente, a sobrevida desses pacientes, à nível mundial, tem começado a aumentar nas últimas publicações como consequência da melhora na qualidade dos novos tratamentos (77).

Conforme o *US National Cancer Institute* (Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos da América), a sobrevida global em estágio IIIA em cinco anos é de 14%, sem diferenciação em modalidades terapêuticas (35,78,79). Se analisados pacientes submetidos à indução com quimioterapia e posteriormente à cirurgia ou radioterapia, a sobrevida global nos Estados Unidos é de 70% em um ano, 33% em três anos e 22% em cinco anos. Em nosso estudo, a sobrevida global em um ano foi de 78,9%, em três anos de 36,8% e em cinco anos de 15,78%, considerando que não houve uso de neoadjuvância nesses pacientes incluídos na análise detalhada. Alguns estudos mostram, claramente, o benefício de neoadjuvância seguida por ressecção cirúrgica em relação ao uso isolado de quimioterapia e radioterapia em estadiamentos IIIA, como o grupo avaliado no estudo *Intergroup 0139* (40). Há a ressalva de que nesse trabalho foi utilizada a radioterapia associada no esquema de neoadjuvância, mas como foi pontuado anteriormente, a indicação de radioterapia nesse contexto, atualmente, não tem comprovação de melhora em sobrevida (46).

7 CONCLUSÃO

Neste estudo, a proposta cirúrgica como cerne do tratamento para neoplasias pulmonares não-pequenas células em estágio IIIA e comprometimento linfonodal N2 apresentou sobrevida global e sobrevida livre de doença semelhantes ao registrado em literatura, mesmo com a exclusão de pacientes que tiveram *downstaging* neoplásico. Dessa mesma forma, as taxas de recidiva local e à distância também mostraram-se semelhantes à literatura com a abordagem cirúrgica *upfront* seguida de adjuvância.

Na avaliação inicial dos pacientes, o estadiamento clínico coincidiu em 10% com o patológico definitivo, sendo equivalente a outros estudos que englobaram o mesmo período de análise.

Em consonância com os resultados de sobrevida global e livre de doença, a abordagem cirúrgica em IIIA-N2, neste estudo, apresentou baixo índice de complicações perioperatórias.

. O número de pacientes em estágio IIIA, de acordo com a oitava edição do TNM para CPNPC, nesta casuística foi diminuto e não alcançou relevância estatística para propor protocolos assistenciais ou, alternativamente, modificar, com importante nível de evidência científica, rotinas oncológicas já estabelecidas no serviço. Porém o presente estudo corrobora estudos maiores descritos, em relação às indicações cirúrgicas e realização de protocolo de quimioterapia à base de platina, conferindo bons resultados na atual prática local no que se refere à sobrevida global, sobrevida livre de doença, taxas de recidiva e mortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017. p. 7–30.
2. Ellis PM, Vandermeer R. Delays in the diagnosis of lung cancer. *J Thorac Dis*. 2011. p. 183–8.
3. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. Vol. 30, *Annals of Oncology*. 2019. p. 1162–9.
4. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. Vol. 382, *New England Journal of Medicine*. 2020. p. 503–13.
5. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours* [Internet]. Wiley; 2016.
6. Roth JA, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam Jr JB, Lee JS, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994. p. 673–80.
7. Varela G, Thomas PA. Surgical management of advanced non-small cell lung cancer. Vol. 6 Suppl 2, *J Thorac Dis*. 2014. p. S217-23.
8. Evison M, Clive A, Castle L, Powell H, Thomas R, Buttery R, et al. Resectable Clinical N2 Non-Small Cell Lung Cancer; What Is the Optimal Treatment Strategy? An Update by the British Thoracic Society Lung Cancer Specialist Advisory Group. *J Thorac Oncol*. 2017. p. 1434–41.
9. Van Schil PE, Berzenji L, Yogeswaran SK, Hendriks JM, Lauwers P. Surgical Management of Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2017. p. 249.
10. Lewis J, Gillaspie EA, Osmundson EC, Horn L. Before or After: Evolving Neoadjuvant Approaches to Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Vol. 8, *Front Oncol*. 2018. p. 5.
11. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. Vol. 25, *Surgical Oncology Clinics*. 2016. p. 447–68.
12. Vijayalakshmi R, Krishnamurthy A. Targetable “driver” mutations in non small cell lung cancer. Vol. 2, *Indian J Surg Oncol*. 2011. p. 178–88.
13. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, Caulo A, van Beek Jr Edwin. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. Vol. 4, *World journal of radiology*. 2012. p. 128–34.
14. El-Sherief AH, Lau CT, Wu CC, Drake RL, Abbott GF, Rice TW. International association for the study of lung cancer (IASLC) lymph node map: radiologic review with CT illustration. Vol. 34, *Radiographics*. 2014. p. 1680–91.
15. Ugalde P, Baldotto C, Neto F, Gelatti A, Bonomi D, Castro Jr G. *Manual de Oncologia Torácica*. 1º ed. Vol. 1. Editora DOC;
16. Hodler J, Kubik-Huch RA, Von Schulthess GK, organizadores. *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging* [Internet]. Cham: Springer International Publishing. 2019.

17. Misthos P, Sepsas E, Athanassiadi K, Kakaris S, Skottis I. Skip metastases: analysis of their clinical significance and prognosis in the IIIA stage of non-small cell lung cancer. Vol. 25, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004. p. 502–8.
18. Sakao Y, Okumura S, Mun M, Uehara H, Ishikawa Y, Nakagawa K. Prognostic heterogeneity in multilevel N2 non-small cell lung cancer patients: importance of lymphadenopathy and occult intrapulmonary metastases. *Ann Thorac Surg*. 2010. p. 1060–3.
19. Bilfinger T, Keresztes R, Albano D, Nemesure B. Five-Year Survival Among Stage IIIA Lung Cancer Patients Receiving Two Different Treatment Modalities. *Med Sci Monit*. 2016. p. 2589–94.
20. Kay FU, Kandathil A, Batra K, Saboo SS, Abbara S, Rajiah P. Revisions to the Tumor, Node, Metastasis staging of lung cancer (8th edition): Rationale, radiologic findings and clinical implications. *World J Radiol*. 2017. p. 269.
21. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. Vol. 365, *New England Journal of Medicine*. 2011. p. 395–409.
22. Force UPST. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021. p. 962–70.
23. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007. p. 56–63.
24. Groheux D, Quere G, Blanc E, Lemarignier C, Vercellino L, Margerie-Mellon C de, et al. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review. *Diagn Interv Imaging*. 2016. p. 1003–17.
25. Farsad M. FDG PET/CT in the Staging of Lung Cancer. *Curr Radiopharm*. 2020. p. 195–203.
26. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician*. 2015. p. 250–6.
27. Zhao Q, Yuan Z, Wang H, Zhang H, Duan G, Zhang X. Role of circulating tumor cells in diagnosis of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2021. p. 926.
28. Revelo AE, Martin A, Velasquez R, Kulandaisamy PC, Bustamante J, Keshishyan S, et al. Liquid biopsy for lung cancers: an update on recent developments. *Ann Transl Med*. 2019. p. 349–349.
29. Rami-Porta R. The Evolving Concept of Complete Resection in Lung Cancer Surgery. *Cancers (Basel)*. 2021.
30. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019. p. 3–17.
31. Sanz-Santos J, Serra P, Torky M, Andreo F, Centeno C, Mendiluce L, et al. Systematic Compared With Targeted Staging With Endobronchial Ultrasound in Patients With Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2018. p. 398–403.
32. Cordovilla R, López-Zubizarreta M, Velasco A, Álvarez A, Rodríguez M, Gómez A, et al. The Value of a Systematic Protocol Using Endobronchial Ultrasound and Endoscopic Ultrasound in Staging of Lung Cancer for Patients with Imaging iN0-N1 Disease. *Biomedicine hub*. 2021. p. 92–101.

33. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer*. 1996. p. 1135–41.
34. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E, Brindley C, Lennard Gold G, Shnider B, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chronic Dis*. 1960. p. 7–33.
35. Osarogiagbon RU, Lin CC, Smeltzer MP, Jemal A. Prevalence, Prognostic Implications, and Survival Modulators of Incompletely Resected Non-Small Cell Lung Cancer in the U.S. National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*. 2016. p. e5-16.
36. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995. p. 615–22.
37. El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, Pettiford B, Ferson PF, Fernando HC, et al. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis. *Ann Thorac Surg*. 2006. p. 408–15.
38. Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J*. 2009. p. 426–35.
39. Altorki N, Wang X, Kozono D, Watt C, Landrenau R, Wigle D, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2023. p. 489–98.
40. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi I, Andrew T, Shepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2009. p. 379–86.
41. Putora PM, Leskow P, McDonald F, Batchelor T, Evison M. International guidelines on stage III N2 nonsmall cell lung cancer: surgery or radiotherapy? *ERJ Open Res*. 2020.
42. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014. p. 1561–71.
43. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015. p. 1675–84.
44. Chiappetta M. The lymphadenectomy in non-small cell lung cancer. *Video Assist Thorac Surg*. 2021.
45. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008. p. 3552–9.
46. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Lerouge D, Antoni D, Lamezec B, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART, IFCT 0503): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022. p. 104–14.

47. Hui Z, Men Y, Hu C, Kang J, Sun X, Bi N, et al. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021. p. 1178–85.
48. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csősz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021. p. 1344–57.
49. Provencio M, Nadal E, Insa A, Campelo MRG, Pereiro D, Domine M, et al. OA20.01 Long Term Survival in Operable Stage Iiia Nsclc Patients Treated With Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy - Nadim Study. *J Thorac Oncol.* 2021. p. S883.
50. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020. p. 1711–23.
51. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons; 2011.
52. Wang W, Chen D, Xi K, Chen Y, Zhang X, Wen Y, et al. Impact of Different Types of Lymphadenectomy Combined With Different Extents of Tumor Resection on Survival Outcomes of Stage I Non-small-cell Lung Cancer: A Large-Cohort Real-World Study. *Front Oncol.* 2019.
53. Brandt WS, Bouabdallah I, Tan KS, Park BJ, Adusumilli PS, Molena D, et al. Factors associated with distant recurrence following R0 lobectomy for pN0 lung adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018. p. 1212-1224.e3.
54. Sihoe ADL. We Asked the Experts: Minimally Invasive Segmentectomy for Early Stage Lung Cancer—Will it Replace Lobectomy? *World J Surg.* 2023. p. 1320–2.
55. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, Komaki R, Ryan MB, Putnam JB, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1998. p. 1–6.
56. Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet.* 2015. p. 1049–56.
57. Uy KL, Darling G, Xu W, Yi QL, De Perrot M, Pierre AF, et al. Improved results of induction chemoradiation before surgical intervention for selected patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007. p. 188–93.
58. Higgins K, Chino JP, Marks LB, Ready N, D'Amico TA, Clough RW, et al. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009. p. 1462–7.
59. Guo SX, Jian Y, Chen YL, Cai Y, Zhang QY, Tou FF. Neoadjuvant Chemoradiotherapy versus Chemotherapy alone Followed by Surgery for Resectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: a Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2016. p. 34388.
60. Provencio M, Calvo V, Romero A, Spicer JD, Cruz-Bermúdez A. Treatment Sequencing in Resectable Lung Cancer: The Good and the Bad of Adjuvant Versus Neoadjuvant Therapy. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2022. p. 711–28.

61. Van Meerbeeck JP, Kramer GWPM, Van Schil PEY, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized Controlled Trial of Resection Versus Radiotherapy After Induction Chemotherapy in Stage IIIA-N2 Non-Small-Cell Lung Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2007. p. 442–50.
62. Zhang XN, Huang L. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus upfront surgery in non-metastatic non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2017. p. 90327–37.
63. Yoon SM, Shaikh T, Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol.* 2017. p. 1.
64. Flury DV, Minervini F, Kocher GJ. Heterogeneity of stage IIIA non-small cell lung cancer—different tumours, different nodal status, different treatment, different prognosis: a narrative review [Internet]. *Curr Chall Thorac Surg.* 2020.
65. Yu Q, Du X, Fang Z, Mao X, Wu J, Wang B, et al. Predictive Risk Factors for Early Recurrence of Stage pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Manag Res.* 2021. p. 8651–61.
66. Legras A, Mordant P, Arame A, Foucault C, Dujon A, Le Pimpec Barthes F, et al. Long-Term Survival of Patients With pN2 Lung Cancer According to the Pattern of Lymphatic Spread. *Ann Thorac Surg.* 2014. p. 1156–62.
67. Yousefi-Koma A, Panah-Moghaddam M, Kalff V. The Utility of Metabolic Imaging by 18F-FDG PET/CT in Lung Cancer: Impact on Diagnosis and Staging. *Tanaffos.* 2013. p. 16–25.
68. Nakanishi K, Nakamura S, Sugiyama T, Kadomatsu Y, Ueno H, Goto M, et al. Diagnostic utility of metabolic parameters on FDG PET/CT for lymph node metastasis in patients with cN2 non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2021. p. 983.
69. Schrevels L, Lorent N, Doooms C, Vansteenkiste J. The Role of PET Scan in Diagnosis, Staging, and Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist.* 2004. p. 633–43.
70. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014. p. 787–98.
71. De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007. p. 1–8.
72. Bott MJ, Yang SC, Park BJ, Adusumilli PS, Rusch VW, Isbell JM, et al. Initial results of pulmonary resection after neoadjuvant nivolumab in patients with resectable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019. p. 269–76.
73. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018. p. 1976–86.
74. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022. p. 1973–85.
75. Cascone T, Leung CH, Weissferdt A, Pataer A, Carter BW, Godoy MCB, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus nivolumab with or without ipilimumab in operable non-

small cell lung cancer: the phase 2 platform NEOSTAR trial. *Nat Med*. 2023. p. 593–604.

76. Reyes R, Reguart N. Neoadjuvant treatment of stage IIIA-N2 in EGFR-Mutant/ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2021. p. 607–21.

77. Sands JM, Mandrekar SJ, Kozono D, Oxnard GR, Hillman SL, Wigle DA, et al. Integration of immunotherapy into adjuvant therapy for resected non-small-cell lung cancer: ALCHEMIST chemo-IO (ACCIO). *Immunotherapy*. 2021. p. 727–34.

78. Cancer IA for R on. PRESS RELEASE N° 263. 2018.

79. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013. p. e1S-e29S.

ANEXOS

ANEXO 1 – Definições da 8ª edição do TNM para CPNPC (5).

T	Tumor Primário
T0	Sem neoplasia
Tis	Carcinoma in situ
T1	≤ 3 cm
T1mi	Minimamente invasivo
T1a	≤ 1 cm
T1b	>1 cm e ≤2 cm
T1c	>2 cm e ≤3 cm
T2	>3 cm e ≤ 5 cm ou que envolve pleura visceral, brônquio principal (sem envolver carina) e atelectasia até hilo
T2a	>3 cm e ≤4 cm
T2b	>4 cm e ≤5 cm
T3	>5 cm e ≤7 cm ou que envolve parede torácica, pericárdio, nervo frênico ou nódulo separado em mesmo lobo
T4	>7 cm ou invadindo mediastino, diafragma, coração, grandes vasos, nervo laríngeo recorrente, carina, traqueia, esôfago, coluna vertebral ou nódulo separado em outro lobo ipsilateral
N	Linfonodos Regionais
N0	Sem metástases linfonodais
N1	Metástase em linfonodos pulmonares ou hilares ipsilaterais
N2	Metástase em linfonodos mediastinais ipsilaterais ou subcarinais

N3	Metástase em linfonodos mediastinais ou hilares contralaterais ou supraclaviculares
M	Metástase a Distância
M0	Sem metástase à distância
M1	Presença de metástase à distância
M1a	Derrame ou nodulações neoplásicas em pleura ou pericárdio ou nódulo separado em lobo contralateral
M1b	Metástase extratorácica única (oligometástase)
M1c	Metástases extratorácicas múltiplas

Legenda - TNM: Tumor-Linfonodo-Metástase; cm: centímetros; CPNPC: Carcinoma Pulmonar Não-Pequenas Células.

ANEXO 2 – Estadiamento da neoplasia pulmonar não-pequenas células na 8ª Edição da Classificação do TNM da AJCC (5).

T/M	Subcategoria	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Legenda - TNM: Tumor-Linfonodo-Metástase; AJCC: *American Joint Commission on Cancer*.

ANEXO 3 – Escala de performance Zubrod ou ECOG (34).

ECOG	Definição de funcionalidade
ECOG 0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades
ECOG 1	Restrição a atividades físicas rigorosas; sedentário
ECOG 2	Realiza todos os autocuidados; em pé 50% do tempo acordado
ECOG 3	Autocuidados limitados; sentado ou deitado mais que 50% do tempo
ECOG 4	Incapaz de autocuidado; acamado

ANEXO 4 - Ficha Utilizada na Coleta de Dados de Pesquisa em Prontuários.

FICHA DE COLETA DE DADOS

NOME	
SEXO	
REGISTRO	
DATA DE NASCIMENTO	
ASA	
TABAGISMO	() S CARGA TABÁGICA: () N
COMORBIDADES () DPOC () HAS () IAM () DPOC () DM () HEPATOPATIA () IRC () OUTRA NEOPLASIA	
ECOG PERFORMANCE	0- ATIVO TOTAL 1- ESFORÇOS LEVES 2- MOBILIDADE>50% TEMPO 3- MOBILIDADE<50% TEMPO 4- IMÓVEL/DIFICULDADE DE AUTOCUIDADO
ESTADIAMENTO NÃO INVASIVO	T N M
ESTADIAMENTO PRÉ OP (I-IV)	
ESTADIAMENTO INVASIVO	N
PET-CT	() REALIZADO – PRESENÇA DE N2? () NÃO REALIZADO
NEOADJUVÂNCIA?	() S QUAL? () N
DATA INTERNAÇÃO	
RESSECÇÃO CIRÚRGICA	() R0 () R1 () R2 () NÃO DESCRITO
DATA DA CIRURGIA	
PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	1- TORACOTOMIA SEM RESSECÇÃO

+ LOCAL	PARÊNQUIMA 2- RESSECÇÃO ENDOSCÓPICA 3- RESSECÇÃO DE VIA AEREA SEM PARENQUIMA 4- RESSECÇÃO PULMONAR + BRONCOPLASTIA 5- SEGMENTECTOMIA REGRADA 6- SEGMENTECTOMIA NÃO REGRADA 7- LOBECTOMIA 8- PNEUMONECTOMIA 9- BILOBECTOMIA
VATS?	() S () N
LINFADENECTOMIA CIRÚRGICA	() NÃO REALIZADA () BIOPSIA ESPECÍFICA () AMOSTRAGEM () DISSECÇÃO SISTEMÁTICA () DISSECÇÃO ESPECÍFICA DE LOBO () DISSECÇÃO RADICAL
SÍTIOS LINFONODAIS BIOPSIADOS (Nº)	
LINFONODOS COMPROMETIDOS AP	
PRESENÇA N1?	() S () N
PRESENÇA DE INVASÃO EXTRA- CAPSULAR (S/N)	
TIPO HISTOLÓGICO	() ADENOCARCINOMA () ADENOESCAMOSO () ESCAMOSO () PEQUENAS CÉLULAS () BRONQUIOLOALVEOLAR () CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE GRANDES CELS () GRANDES CÉLS NÃO ESPECIFICADO

ANEXO 5 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Pacientes ou Familiares/Responsáveis.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Declaro, por meio deste termo, que concordei em ser entrevistado(a) para o projeto/pesquisa intitulado "Abordagem Cirúrgica em Pacientes Diagnosticados em Estágio IIIA (N2) de Neoplasia de Pulmão Não-Pequenas Células: 25 anos de Serviço.", desenvolvido pela Disciplina de Cirurgia Torácica da Universidade Estadual de Campinas. Fui informado(a) que esta pesquisa é coordenada por Mariana Canevari de Oliveira a quem poderei contatar/consultar a qualquer momento que julgar necessário através do email: mariana.canevari@gmail.com

Afirmo que aceitei participar por minha própria vontade, sem receber qualquer incentivo financeiro ou ter qualquer ônus e com a finalidade exclusiva de colaborar para o sucesso da pesquisa.

Fui informado dos objetivos estritamente acadêmicos do estudo, que, em linhas gerais é o de avaliar o tratamento cirúrgico de pacientes com neoplasia de pulmão avançada, incluindo dados sobre sobrevida.

Minha participação se fará de forma anônima, por meio de informação sobre acompanhamento de doença pulmonar até a data da pesquisa, o qual terá seus dados analisados apenas pelo coordenador do projeto/pesquisa e pelos seus colaboradores.

Atesto que li este termo e que autorizo a publicação dos dados por mim cedidos.

_____ de _____ de 2018.

Assinatura do(a) entrevistado(a) _____

Assinatura do(a) pesquisador(a) _____

Coordenador/Orientador da pesquisa
Mariana Canevari de Oliveira _____

ANEXO 6 - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa com CAAE e Número do Parecer.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Abordagem Cirúrgica em Pacientes Diagnosticados em Estágio IIIA (N2) de Neoplasia de Pulmão Não-Pequenas Células: 25 anos de Serviço.

Pesquisador: Mariana Canevari de Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 89272318.7.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.707.200