

A. C. CAMARGO CANCER CENTER

FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE

IGOR EDUARDO CAETANO DE FARIAS

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA DISSECÇÃO DE LINFONODOS
PULMONARES E HILARES REALIZADA PELA EQUIPE CIRÚRGICA EM
RELAÇÃO À REALIZADA PELA EQUIPE DA ANATOMIA PATOLÓGICA**

Dissertação de Mestrado

Orientador: Jefferson Gross

São Paulo

2025

CAETANO DE FARIAS, IGOR EDUARDO.

Avaliação Comparativa Da Dissecção de Linfonodos Pulmonares e Hilares Realizada Pela Equipe Cirúrgica em Relação à Realizada pela Equipe da Anatomia Patológica. / IGOR EDUARDO CAETANO DE FARIAS. São Paulo, 2025.

45f.

Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: JEFFERSON GROSS.

1. LINFONODOS, 2. ESTADIAMENTO, 3. CÂNCER DE PULMÃO

CDU 616

Nome: Igor Eduardo Caetano de Farias

Título: Avaliação Comparativa Da Dissecção de Linfonodos Pulmonares e Hilares
Realizada Pela Equipe Cirúrgica em Relação à Realizada pela Equipe da Anatomia
Patológica

Aprovado em: 11/08/2025

Banca Examinadora:

Orientador: Jefferson Gross

Instituição: Fundação Antonio Prudente

Orientador: Helano Carioca Freitas

Instituição: Fundação Antonio Prudente

Orientador: Clóvis Antonio Lopes Pinto

Instituição: Fundação Antonio Prudente

Orientador: Marcio Botter

Instituição: Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Dedico esse trabalho a todos os pacientes que participaram do estudo, que na busca de curar sua própria doença, possibilitaram a ampliação do entendimento da ciência em relação ao processo de surgimento e controle da dor.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos os residentes de cirurgia que contribuíram no cuidado e condução dos pacientes.

Agradeço aos meus preceptores Marcio Botter, Vicente Dorgan, Roberto Saad Junior, João Paulo de Oliveira Medeci, Juliana Brandão Folador Morellato e Marcus Vinicius Bonifácio Baranauskas pela inspiração e todos os ensinamentos cirúrgicos ministrados. Agradeço especialmente ao meu orientador (Dr. Jefferson Luiz Gross) pelo forte exemplo pessoal, profissional, de dedicação e docência cujos ensinamentos estarão presentes na minha prática profissional pelo resto da minha carreira.

Por último, gostaria de agradecer a toda minha família em especial aos meus pais e minha sogra Derli pelos sólidos ensinamentos de vida e a minha esposa Isadora e filho Eduardo por todo suporte e paciência diários.

RESUMO

Farias, IEC. **Avaliação Comparativa Da Dissecção de Linfonodos Pulmonares e Hilares Realizada Pela Equipe Cirúrgica em Relação à Realizada pela Equipe da Anatomia Patológica.** São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2025.

Introdução: Um princípio fundamental no delineamento prognóstico e terapêutico do câncer de pulmão é o estadiamento patológico linfonodal. A amostragem de linfonodos em suas diferentes cadeias intrapulmonares costuma ser realizada pela equipe da anatomia patológica sem a participação sistemática da equipe cirúrgica. A hipótese do estudo consiste na possibilidade de maior amostragem linfonodal comparando a dissecção e identificação de linfonodos hilares e intrapulmonares realizadas pela equipe cirúrgica em relação a realizada equipe da anatomia patológica. **Objetivos:** Comparar a dissecção linfonodal intrapulmonar entre as equipes cirúrgicas e da anatomia patológica analisando, nos respectivos grupos, o número de total de linfonodos dissecados, número de cadeias linfonodais, número de linfonodos intrapulmonares e de linfonodos comprometidos. **Métodos:** Estudo clínico do tipo coorte prospectiva. Durante os anos 2021, a dissecção de linfonodos hilares e intrapulmonares foi realizada prospectivamente pela equipe cirúrgica (grupo intervenção) na peça a fresco após ser retirada da cavidade pleural a dissecção foi comparada com a dissecção realizada pela equipe da anatomia patológica (grupo controle) a partir dos dados históricos dos anos de 2019 e 2020. Os critérios de inclusão adotados foram: pacientes com carcinoma pulmonar de origem epitelial (carcinoma espinocelular e adenocarcinoma) submetidos a ressecções anatômicas (lobectomia, bilobectomia ou pneumonectomia) associada à linfadenectomia mediastinal / hilar padronizada. Os grupos foram pareados com uso do escore de propensão, levando em consideração as seguintes variáveis: idade, tipo histológico, classificação do risco anestésico (ASA), estadiamento clínico, realização de estadiamento invasivo do mediastino, e via de acesso cirúrgico. Resultados analisados : número total de linfonodos dissecados, número total de linfonodos hilares e intrapulmonares (N1), número de linfonodos intrapulmonares, número de cadeias (N1) amostradas, número de linfonodos N1 comprometidos e mudança do estadiamento clínico para o patológico devido ao comprometimento de linfonodos intrapulmonares e ou hilares. **Resultados:** Inicialmente foram incluídos 212 pacientes inicialmente. Após o escore de propensão, o grupo intervenção permaneceu com 45 pacientes e o grupo controle com 90 pacientes. A mediana de idade foi de 68 anos (42- 87 anos). A via de acesso cirúrgico

preferencial foi a vídeo assistida (VATS) em 64 (47,4 %). Adenocarcinoma foi o subtipo histológico mais identificado em 121 (89,6%) participantes. A realização de estadiamento invasivo pré-operatório ocorreu em 18 (13,3%) casos. O estágio IA- IB foi o frequente 114 (84,4%). Ao realizar análise comparativa entre os grupos, houve diferença estatisticamente significativa ao comparar, número total de linfonodos ($p < 0,001$), número total de cadeias N1 dissecadas ($p < 0,000$), total de linfonodos N1 dissecados ($p < 0,001$) e número de linfonodos intrapulmonares ($p = 0,003$). Também foi identificada que não houve diferença entre os grupos quando comparados o número de cadeias N1 comprometidas ($p = 0,256$) e em relação a mudança de estadiamento para estágios mais avançados (upstage) ($p = 0,032$) a favor da dissecação realizada no grupo intervenção. **Conclusão:** A realização de dissecação da peça cirúrgica pelos cirurgiões apresentou maior amostragem total de linfonodo, de cadeias e linfonodos hilares e intrapulmonares (N1). A metodologia de dissecação realizada pelo cirurgião na peça a fresco determinou mais upstage impactando sobre o tratamento e prognóstico.

Palavras Chave: Câncer de pulmão. Linfadenectomia. Estadiamento. Linfonodos hilares. Linfonodos intrapulmonares.

ABSTRACT

Farias IEC. **Comparative Evaluation of Pulmonary and Hilar Lymph Node Dissection Performed by the Surgical Team in Relation to that Performed by the Pathological Anatomy Team.** São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2025.

Introduction: A fundamental principle in the prognostic and therapeutic design of lung cancer is the pathological lymph node staging. Lymph node sampling in its different intrapulmonary chains is usually performed by the pathological anatomy team without the systematic participation of the surgical team. The hypothesis of the study consists of the possibility of greater lymph node sampling by comparing the dissection and identification of hilar and intrapulmonary lymph nodes performed by the surgical team in relation to that performed by the pathological anatomy team. **Objectives:** To compare intrapulmonary lymph node dissection between the surgical and pathological anatomy teams by analyzing, in the respective groups, the total number of dissected lymph nodes, number of lymph node chains, number of intrapulmonary lymph nodes and number of affected lymph nodes. **Methods:** Prospective cohort clinical study. During 2021, dissection of hilar and intrapulmonary lymph nodes was performed prospectively by the surgical team (intervention group) on the fresh specimen after being removed from the pleural cavity. The dissection was compared with the dissection performed by the pathological anatomy team (control group) based on historical data from 2019 and 2020. The inclusion criteria adopted were: patients with lung carcinoma of epithelial origin (squamous cell carcinoma and adenocarcinoma) undergoing anatomical resections (lobectomy, bilobectomy, or pneumonectomy) associated with standardized mediastinal/hilar lymphadenectomy. The groups were matched using the propensity score, taking into account the following variables: age, histological type, anesthetic risk classification (ASA), clinical staging, performance of invasive mediastinal staging, and surgical access route. Results analyzed: total number of dissected lymph nodes, total number of hilar and intrapulmonary lymph nodes (N1), number of intrapulmonary lymph nodes, number of chains (N1) sampled, number of involved N1 lymph nodes and change from clinical to pathological staging due to involvement of intrapulmonary and/or hilar lymph nodes. **Results:** Initially, 212 patients were included. After propensity score matching, the intervention group remained with 45 patients and the control group with 90 patients. The median age was 68 years (42-87 years). The preferred surgical access route was video-assisted staging (VATS) in 64 (47.4%).

Adenocarcinoma was the most commonly identified histological subtype in 121 (89.6%) participants. Preoperative invasive staging occurred in 18 (13.3%) cases. Stage IA-IB was the most frequent (114; 84.4%). When performing a comparative analysis between the groups, there was a statistically significant difference when comparing the total number of lymph nodes ($p < 0.001$), total number of dissected N1 chains ($p < 0.000$), total number of dissected N1 lymph nodes ($p < 0.001$) and number of intrapulmonary lymph nodes ($p = 0.003$). It was also identified that there was no difference between the groups when comparing the number of compromised N1 chains ($p = 0.256$) and in relation to the change in staging to more advanced stages (upstage) ($p = 0.032$) in favor of the dissection performed in the intervention group. **Conclusion:** The dissection of the surgical specimen by the surgeons showed a greater total sampling of lymph nodes, chains and hilar and intrapulmonary lymph nodes (N1). The dissection methodology performed by the surgeon on the fresh specimen determined more upstage, impacting treatment and prognosis.

Keywords: Lung câncer. Lymphadenectomy. Staging. Hilar lymph nodes. Intrapulmonary lymph nodes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Dissecção pelo Cirurgião.....	8
Figura 2 - Identificação do Hilo pulmonar	8
Figura 3 - Peça dissecada	8
Figura 4 - Linfonodos Dissecados	8
Figura 5 -Distribuição dos grupos	10
Figura 6 - Tempo de Dissecção	11

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Escore de Propensão	11
Tabela 2– Distribuição e Análise Comparativa de linfonodos N1	13
Tabela 3 – Distribuição e Análise das Cadeias N1	15
Tabela 4 – Mudanças de estadiamento geral	16
Tabela 5 – Distribuição de Acometimento Linfonodal	17
Tabela 6 – Upstage Em Relação Ao Acometimento Linfonodal	17

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS-CoC - American College of Surgeons Commission on Cancer

CEC - Carcinoma espinocelular

Downstage – redução do estadiamento

EBUS – Endobronchial ultrasound

EUS – Endoscopic ultrasound

IASLC - International Association For the Study of Lung Cancer

LNIP – Linfonodos intrapulmonares

N1- Linfonodos intrapulmonares e hilares

N2- Linfonodos mediastinais

PET CT – tomografia por emissão de pósitrons

pNx - estágio linfnodal patológico

RATS – cirurgia torácica assistida por robô

Samestage – manutenção do estadiamento

SPSS - Special Package for Social Sciences

Upstaging – elevação no estadiamento

VATS – Cirurgia torácica assistida por vídeo

SUMÁRIO

1. Introdução	15
2. Objetivos	19
3. Metodologia	20
4. Desenvolvimento	24
4.1. Resultados	24
4.2. Discussão	32
5. Conclusões	41
6. Referências	42
7. Anexos	47

1-INTRODUÇÃO

Durante o século vinte, o carcinoma do pulmão progrediu desde uma doença incomum e obscura, para uma neoplasia de alta incidência na maioria dos países e a principal causa de morte por câncer no mundo ^{1,2}. A evolução epidemiológica dessa doença está diretamente relacionada à massificação do tabagismo a partir da primeira guerra mundial, passando pelo entendimento do consumo do cigarro como principal fator causal e pela instituição de medidas restritivas ao consumo do tabaco a partir da década de oitenta ².

As evidências científicas foram se acumulando e medidas para controle do tabagismo foram implementadas visando o controle da doença. No entanto, esse cenário não repercutiu de forma imediata sobre a uma redução no tabagismo em muitos países, com pouco impacto sobre a incidência de câncer de pulmão de maneira geral. A incidência de câncer de pulmão ainda permanece em crescimento em algumas regiões do mundo, principalmente em países em desenvolvimento. Cerca de 2,48 milhões de novos casos de câncer do pulmão foram diagnosticados em 2022, o que representou responsável por 12,9% da incidência total de câncer no mundo. O número de mortes relacionadas ao câncer de pulmão foi de 1,82 milhão em 2022, representando 19,4% do total de mortes por câncer, sendo a neoplasia maligna que mais causa mortes em todo o mundo ³. No Brasil o cenário é distinto, com o câncer de pulmão em quarto em incidência com cerca de 7,0% dos casos, sendo o terceiro entre homens e quarto entre mulheres ⁴. Em relação à mortalidade, a neoplasia pulmonar ainda é a primeira com cerca 13,7% dos óbitos relacionados a neoplasias ⁴.

A neoplasia pulmonar vem apresentando mudanças não somente do ponto de vista epidemiológico, mas também com alterações ocorrendo no padrão histopatológico. O adenocarcinoma tornou-se o tipo subtipo histológico mais comum em todo o mundo desde 2004, deixando o carcinoma espinocelular em segundo nos mais incidente⁵. Possíveis fatores etiológicos para essa mudança podem estar relacionados ao consumo de cigarros com filtros, assim como maior incidência da doença no público feminino ⁶.

A progressão da doença no cenário epidemiológico e as modificações de padrões histopatológicos também foram acompanhadas por um incremento de possibilidades terapêuticas nas últimas décadas. A escolha das terapias a serem empregadas perpassa diretamente pelo entendimento da extensão na neoplasia, sendo a etapa de estadiamento fundamental na definição prognóstica e de tratamento. Dentro do arsenal terapêutico empregado

no câncer de pulmão, o tratamento cirúrgico representa a modalidade que proporciona o controle curativo da doença. Além da ressecção pulmonar, a linfadenectomia representa uma importante etapa de entendimento da extensão e prognóstico da doença. Isso fica evidente quando o estadiamento linfonodal é usado para prever as taxas de sobrevida global em 5 anos tanto no estadiamento clínico (60%, 37%, 23% e 9% para cN0-3, respectivamente) quanto no estadiamento patológico (75%, 49%, 36% e 20% para pN0-3, respectivamente) ⁷

O exame patológico do espécime de ressecção cirúrgica é o meio mais preciso de estadiamento do câncer de pulmão de células não pequenas. Ele permite um prognóstico preciso, impacta na decisão sobre a terapia adjuvante pós-operatória e facilita análises comparativas dos resultados terapêuticos e prognósticos dos pacientes. O estadiamento linfonodal representa o fator prognóstico mais importante após a ressecção com intenção curativa do câncer de pulmão.

O estadiamento patológico linfonodal de baixa qualidade está associado com pior sobrevida em pacientes nos estágios iniciais de neoplasias pulmonares ⁸. Um estudo realizado na América do norte evidenciou que de 12% a 18% das ressecções não examinaram nenhum linfonodo (estádio patológico pNx) e 40% a 50% não examinaram linfonodos mediastinais ⁹. Ramirez e colaboradores identificaram em sua revisão que de 11% a 18% das ressecções com linfonodos negativos não apresentam linfonodos examinados ¹⁰. Nesse mesmo estudo 30% a 60% das ressecções pulmonares com linfonodos negativos não apresentam linfonodos mediastinais examinados; 80% dos espécimes de lobectomia não apresentaram linfonodos intrapulmonares examinados, com 30% dos quais com acometimento micrometastático, representando cerca 12% de todas as ressecções pN0 ¹¹.

O estadiamento da neoplasia pulmonar vem passando por modificações seriadas nas suas últimas edições, sendo que a partir da sétima edição a IASLC por meio do seu programa de estadiamento, passou a participar fornecendo dados estatísticos mais robustos provenientes do seu próprio banco de dados. Poucas alterações foram realizadas no que tange a classificação linfonodal, sendo isso decorrente principalmente da ausência de dados suficientes que possam dar suporte para novas classificações.

O acometimento de linfonodos intrapulmonares e hilares são classificados como N1. Esse subgrupo de pacientes apresenta uma importante redução de sobrevida quando comparados aos pacientes sem acometimento linfonodal, principalmente em pacientes com tumores inferiores a 3 cm caracterizados como T1 ⁷.

O estadiamento linfonodal engloba exclusivamente o critério de distribuição anatômica dos linfonodos acometidos, sem adotar o número de cadeias ou linfonodos atingidos. Pacientes com comprometimento das cadeias N1 ou N2 apresentam heterogeneidade prognóstica, o que sugere a necessidade de melhor entendimento e estratificação desses grupos ⁸. Na categorização baseada em localização, a carga tumoral ou volume de doença não são analisados e pode não refletir a real extensão do acometimento linfonodal.

Diversas propostas englobando o número de linfonodos assim como a quantidade de cadeias linfonodais acometidas como critérios prognósticos nos estadiamento foram propostas nos últimos anos ^{12,13}. Algumas propostas evidenciaram uma relação prognóstica acurada quando ampliado o critério exclusivamente anatômico atual ¹⁴. Embora atualmente não exista um número mínimo obrigatório de linfonodos a serem examinados em amostras de ressecção, análises retrospectivas mostram uma melhoria contínua na sobrevida diretamente relacionada ao aumento no número de linfonodos amostrados, mesmo em pacientes com linfonodos negativos. Um platô em aproximadamente 11 a 16 linfonodos estava relacionado a estadiamento mais preciso com impacto em sobrevida global e livre de doença¹⁵. Nessa mesma análise, foi identificado que menos de 20% dos pacientes atingem essas contagens mínimas na linfadenectomia ^{14,15}.

A realização da dissecação de linfonodos hilares e intrapulmonares não é habitualmente realizada pelos próprios membros das equipes cirúrgicas. Essa etapa sistematicamente é realizada pela equipe da anatomia patológica durante a fase de análise macroscópica de rotina do exame anatomopatológico em peças fixadas em formol. Porém, a dissecação dos linfonodos intrapulmonares ainda não costuma ser realizada de forma sistemática até as suas cadeias mais distais pela equipe da anatomia patológica. Osarogiagbon descreveu pela primeira vez uma técnica para coleta de intrapulmonares de espécimes fixados em formalina seguindo uma rota peribrônquica, sendo que esse método aumentou significativamente o número de linfonodos coletados de 0 - 5 para 0 - 17 ($P < .001$) ¹⁶. Em outro estudo multicêntrico realizado na Colômbia, foi padronizada a realização da dissecação da peça a fresco por membros da equipe cirúrgica, que resultou em maior identificação de linfonodos intrapulmonares e mudanças de estadiamento patológicos ¹⁷.

A realização da coleta de linfonodos pelo cirurgião de forma rotineira poderia resultar em um maior número de cadeias e linfonodos identificados. Esse fato pode estar relacionado à maior facilidade de dissecação da peça cirúrgica a fresco (antes de ser fixada em formol), ao

maior conhecimento e familiarização com a anatomia segmentar/ subsegmentar assim como da distribuição das cadeias linfonodais intrapulmonares.

A nossa hipótese consiste que a dissecação e identificação de linfonodos hilares e intrapulmonares realizadas pela equipe cirúrgica na peça cirúrgica antes de ser fixada com formol pode ser mais eficiente. Acreditamos que essa prática pode resultar em melhor estadiamento patológico linfonodal, influenciando o tratamento oncológico, seguimento e com possível repercussão na sobrevida dos pacientes

2- OBJETIVOS

Primários:

- Avaliar o número de linfonodos dissecados, o número de cadeias linfonodais amostradas e o número de linfonodos hilares e intrapulmonares comprometidos com a dissecação dos linfonodos realizada pela equipe cirúrgica na peça cirúrgica a fresco.

Secundários:

- Avaliação de cadeias linfonodais intrapulmonares mais acometidas.
- Avaliar a mudança do estadiamento clínico para o estadiamento patológico da neoplasia pulmonar com a dissecação linfonodal da peça cirúrgica realizada pelo próprio cirurgião.

3- METODOLOGIA

O modelo de estudo consiste em um ensaio clínico do tipo coorte prospectiva.

A pesquisa foi realizada no AC Camargo Cancer Center dentro do Núcleo de Pulmão e Tórax e no Serviço de Anatomia Patológica. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CAE: 50214121.6.0000.5432).

Durante o andamento do estudo, foi realizada a tentativa de coletar dados em outras instituições (Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Instituto do Câncer Doutor Arnaldo Vieira de Carvalho). Contudo, devido diferenças no estadiamento clínico, na padronização das técnicas de dissecação e nas análises anatomopatológicas foi optado pela não utilização dos dados.

O número de participantes no estudo foi calculado a partir de análise estatísticas de um estudo piloto inicialmente realizado com os primeiros pacientes do estudo. Os primeiros 31 participantes do estudo com peças dissecadas foram incluídos no estudo piloto. Foram adotados os seguintes parâmetros estatísticos: incidência de 15 % de acometimento de cadeias hilares e intrapulmonares (N1), poder do estudo de 80% e erro estimado de 5% . O número mínimo estipulado foi de cerca de 110 participantes no total como adequado para realização das análises propostas.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: neoplasias primárias do pulmão com subtipos histológicos Adenocarcinomas e Carcinoma Espinocelular; submetidos às seguintes ressecções cirúrgicas: lobectomias, bilobectomias e pneumectomias associada à linfadenectomia mediastinal e hilar.

Os critérios de exclusão adotados foram: inconsistências de registros, outros subtipos histológicos, ressecções sublobares e não realização da linfadenectomia mediastinal e hilar adequada.

A população do grupo controle foi obtida pelo método de amostragem retrospectiva de pacientes submetidos à ressecção pulmonar anatômica que estão presentes em banco de dados anonimizados na plataforma REDCap, sendo esse grupo considerado o grupo controle histórico do estudo. No Grupo controle, a dissecação de linfonodos intrapulmonares e hilares foi realizada na peça fixada em formol, no setor de macroscopia do Serviço de Anatomia Patológica pelo

médico patologista ou técnico em patologia, seguindo as padronizações do serviço durante os anos de 2019 e 2020.

O grupo intervenção foi selecionado prospectivamente dos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica anatômica pulmonar a partir do ano de 2021 até 2024. A dissecação dos linfonodos hilares e intrapulmonares passou a ser realizada pelo médico cirurgião, na peça à fresco na sala cirúrgica logo após a retirada do material da cavidade pleural (Figura 1). Participaram dessa dissecação membros da equipe cirúrgica (Staffs e residentes) totalizando 5 membros. As peças cirúrgicas das ressecções pulmonares foram submetidas a técnica padronizada de linfadenectomia hilar e intrapulmonar. Inicialmente era realizada a identificação da localização do tumor primário, seguida da identificação do hilo pulmonar (Figura 2). A dissecação foi processada do brônquio lobar ou principal em direção aos brônquios segmentares, sendo devidamente preservadas as margens brônquicas, pleurais e vasculares durante essa etapa (Figura 3).

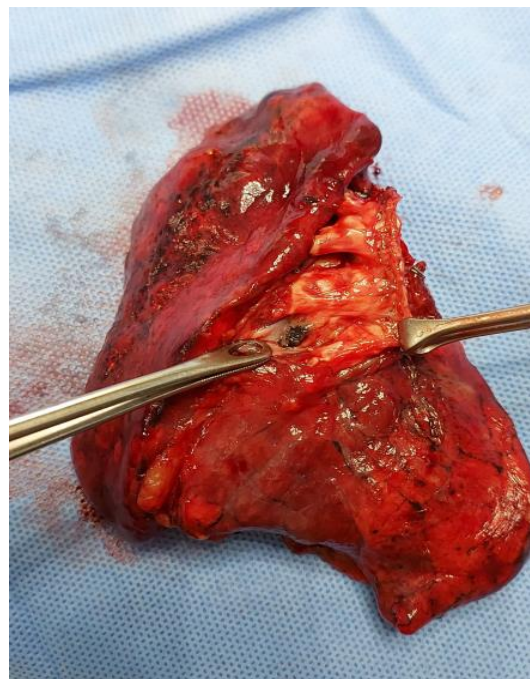
No grupo intervenção, foram adotados os critérios anatômicos e cirúrgicos da IASLC (Anexo 1 e 2) e foi adotada a 8ª edição da classificação TNM da IASLC (Anexo 3). A equipe cirúrgica realizou a dissecação dos tecidos pulmonares e remoção das cadeias linfonodais hilares (cadeia 10) e intrapulmonares (cadeias 11, 12, 13 e 14). Os linfonodos dissecados foram encaminhados separadamente para análise junto aos linfonodos mediastinais e da peça cirúrgica para estudo do patologista (Figura 4).

Figura 1- Dissecção pelo Cirurgião



Fonte: autoria própria

*Figura 2- Identificação do Hilo
pulmonar*



Fonte: autoria própria

Figura 3 – Peça dissecada



Fonte: autoria própria

Figura 4 - Linfonodos Dissecado



Fonte: autoria própria

Os grupos foram pareadas em modelo de escore de propensão considerando as seguintes variáveis: idade, ASA, tipo histológico, via de acesso cirúrgico, estadiamento clínico (tomografia e PET- CT), realização de estadiamento mediastinal invasivo (EBUS, EUS e mediastinoscopia).

Os resultados primários analisados foram: número total de linfonodos dissecados, o número de cadeias linfonodais amostradas, o número de linfonodos hilares e intrapulmonares dissecados e número de linfonodos comprometidos. Também foram avaliadas a mudança do estadiamento clínico para o estadiamento patológico.

Os resultados foram analisados utilizando o software SPSS (Special Package for Social Sciences) versão 15.0. As variáveis contínuas foram descritas com medidas de tendência central mediana com variação mínimo-máximo. As variáveis categóricas foram descritas em valores absolutos e porcentagem. Ao realizar as análises comparativas entre os grupos, as variáveis categóricas foram comparadas entre pelo teste qui quadrado. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney, com cálculo de intervalo de confiança de 95%.

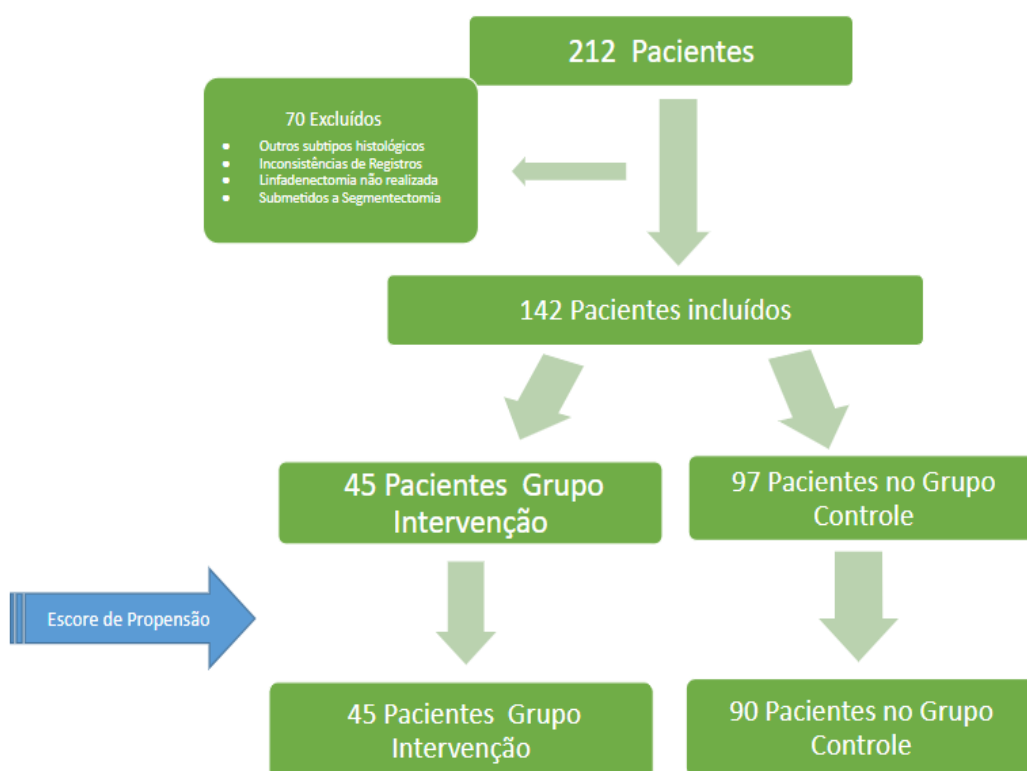
4- DSENVOLVIMENTO

4.1 RESULTADOS

Durante o estudo foram inicialmente incluídos 212 pacientes. Foram excluídos um total de 70 participantes devido aos seguintes fatores: 07 por diagnóstico de outros subtipos histológicos, 48 por inconsistências em registros de prontuários, 14 linfadenectomia não adequada e 8 por terem sido submetidos a ressecções pulmonares sublobares.

Após aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados um total de 142 pacientes. Para realização pareamento do escore de propensão, foram excluídos 7 participantes do grupo controle. Ao final, o grupo intervenção permaneceu com 45 pacientes e o grupo controle ficou com 90 pacientes.

Figura 5 -Distribuição dos grupos



Fonte: autoria própria

A mediana de idade foi de 68 anos (42- 87 anos). A distribuição de gênero foi de 74 (51,3%) mulheres e 70 (48,7%) homens. Em relação ao tabagismo 97 (67%) eram tabagistas ou ex-tabagistas e 47 (33%) não tabagistas ou tabagistas passivos. A classificação de risco anestésico evidenciou que 86 (59,7%) eram ASA 2, 54 (37,5%) pacientes eram ASA 3 e 4 (2,8%) pacientes eram ASA 1.

A cirurgia mais realizada foi a lobectomia 140 (97,2 %), seguida da pneumonectomia em 4 (2,8%) casos. Em relação à via de acesso cirúrgico observamos que 64 (44,4 %) foram vídeo assistidas (VATS), 40 (27,7%) toracotomias e 40 (27,7 %) robóticas (RATS). A realização de estadiamento invasivo pré-operatório ocorreu em 20 (14,08%) pacientes.

Em relação ao subtipo histológico, 119 (88,14%) adenocarcinomas e 16 (11,86%) carcinoma espinocelulares (CEC). Em relação ao estadiamento clínico, 114 (84,44%) dos pacientes apresentavam estágio IA- IB, 9 (6,66%) estágio II e 12 (8,9%) estágio IIIA (Tabela1).

		Grupos		p
		Intervenção	Controle	
Idade	<69 anos	22 (48,8%)	33 (36,6%)	0,785
	>69 anos	23 (51,2%)	57 (63,4%)	
ASA	1	1 (2%)	22 (24,4%)	0,475
	2	29 (64,4%)	50 (55,5%)	
	3	15 (33,6%)	18 (20,1%)	
Via de Acesso Cirúrgico	Toracotomia	7 (15,5%)	27 (30,0%)	0,225
	VATS	16 (35,5%)	45 (50,0%)	
	RATS	23 (51,1%)	18 (15,5%)	
Tipo histológico	Adenocarcinoma	39 (86,6%)	80 (88,8%)	0,715
	CEC	6 (13,3%)	10 (11,2%)	
Estadiamento invasivo	Não	36 (80%)	80 (88,8%)	0,612
	Sim	9 (20%)	10 (11,2%)	
Estágio Clínico	IA1-3 / IB	37 (82,2%)	77 (85,57%)	0,898
	IIA / IIB	3 (6,6%)	6 (6,66%)	
	IIIA	5 (12,2%)	7 (7,77%)	

Tabela 1 – Escore de Propensão

Fonte: autoria própria

O tempo dispendido durante a dissecação das peças cirúrgicas foi aferido durante a fase inicial de coleta de dados. Os primeiros 32 casos apresentaram um tempo médio de dissecação de 31 minutos (12 – 55 minutos). Houve uma redução progressiva do tempo utilizado na

dissecção, com as 15 primeiras dissecções apresentando um tempo médio de 38 minutos e as demais dissecções com duração média de 25 minutos (Figura 6).

Figura 6: Tempo de Dissecção



Fonte: autoria própria

A análise da dissecção dos linfonodos evidenciou que, o grupo de pacientes que teve a amostragem linfonodal realizada pelo cirurgião, apresentou uma mediana do total de linfonodos dissecados de 16 (5-43) linfonodos e do grupo realizado pelo patologista foi de 10 (4-38) linfonodos. O número de cadeias N1 dissecadas no grupo intervenção foi de 4 (1-5) e no grupo controle de 2 (0-3). Quando analisados o número de linfonodos N1, o grupo intervenção apresentou uma mediana de 7 (1-22) e o grupo controle de 1 (0 -16). Ao analisar isoladamente as cadeias intrapulmonares, o grupo intervenção obteve uma mediana de 4 (0- 11) e o grupo controle apresentou uma mediana de 1 (0-7). A análise de linfonodos da cadeia N1 comprometidos, evidenciou uma média de 0,51 (0-6) no grupo intervenção e de 0,20 (0-4) no grupo controle.

Ao realizar os testes estatísticos comparativos entre os grupos estudados, o número total de linfonodos dissecados evidenciou diferença estatística significativa entre os grupos ($p < 0,001$). Ao analisar o total de cadeias N1 dissecadas, foi identificada diferença significativa entre os dois grupos ($p < 0,001$). Também foi possível identificar uma diferença estatisticamente significativa na análise do número total de linfonodos N1 dissecados ($p < 0,001$) e do número de linfonodos intrapulmonares ($p = 0,003$). Ao realizar a comparação do número de cadeias N1 comprometidas não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p = 0,256$. Tabela 2).

GRUPOS		MEDIANA	P
Nº TOTAL DE LINFONODOS DISSECADOS (N1 E N2)	Intervenção	16,00 (5-43)	< 0,001
	Controle	10,00 (4-38)	
Nº DE CADEIAS N1	Intervenção	4,00 (1-5)	< 0,001
	Controle	2,00 (0-3)	
Nº DE LINFONODOS N1	Intervenção	7,00 (1-22)	< 0,001
	Controle	4,00 (0-16)	
Nº DE LINFONODOS INTRAPULMONARES (CADEIAS 12-14)	Intervenção	4,00 (0- 11)	0,003
	Controle	1,00 (0-7)	
N1 COMPROMETIDAS	Intervenção	0,50 (0-6)	0,256
	CONTROLE	0,20 (0-4)	

Tabela 2 – Distribuição e Análise Comparativa de Linfonodos

Fonte: autoria própria

Em relação a avaliação específica por cadeia dentro das estações linfonodais N1, as cadeias mais dissecadas foram a 12 no grupo intervenção e a 10 no grupo controle. A cadeia com maior número de linfonodos dissecados foi a 12 no grupo intervenção (mediana 2, 0-11) e

10 no grupo controle (mediana 1, 0-9). A cadeia com maior acometimento neoplásico foi a cadeia 12 em ambos os grupos. A análise comparativa entre os grupos revelou diferenças significativas entre os grupos quando comparados os números de linfonodos amostrados nas cadeias 12, 13 e 14 (Tabela 3).

Em relação às mudanças do estadiamento clínico para o patológico, quando analisado o estadiamento final, a maioria dos pacientes apresentaram uma modificação para estágios mais iniciais (downstage) 51 (35,9%), enquanto 49 (34,5%) pacientes manteve o estadiamento prévio. Um total de 42 (29,6%) dos pacientes apresentaram uma transição para estágios mais avançados da doença (upstage) (Tabela 4). Não houve diferença estatística entre os grupos quando comparadas as mudanças gerais de estadiamento.

GRUPOS		MEDIANA	P
CADEIA 10	Intervenção	1 (0-8)	0,068
	Controle	1 (0- 9)	
CADEIA 11	Intervenção	1 (0-5)	0,052
	Controle	1 (0-10)	
CADEIA 12	Intervenção	2 (0-11)	0,032
	Controle	0 (0-7)	
CADEIA 13	Intervenção	1,5 (0 -11)	0,004
	Controle	0	
CADEIA 14	Intervenção	1 (0-7)	0,001
	Controle	0	

Tabela 3 – Distribuição e Análise das Cadeias N1

Fonte: autoria própria

	<u>GRUPOS</u>		P
	Intervenção	Controle	
UPSTAGE	12 (26,7%)	30 (30,9%)	0,872
DOWNSTAGE	17 (37,8%)	34 (35,1%)	0,082
SAMESTAGE	16 (35,6%)	26 (50%)	0,871

Tabela 4 – Mudanças de estadiamento geral

Fonte: autoria própria

A análise por subgrupos da distribuição do acometimento linfonodal no que tange a mudança de estadiamento foi colocada na tabela 5. Quando analisadas exclusivamente os casos em que ocorreram upstage relacionadas a mudança relacionadas ao acometimento linfonodal pN1, a comparação entre os grupos revelou uma mudança para estágios mais avançados (upstage) em 6 (13,3%) dos pacientes do grupo intervenção e 4 (4,44%) dos pacientes do grupo controle. Ao realizar a análise comparativa entre os grupos, foi identificada uma diferença significativa entre os dois grupos ($p= 0,032$) (Tabela 5 e 6).

Características	Intervenção	Controle
<u>cN</u>		
N0	40 (88,8%)	85 (94,4%)
N1	2 (4,5%)	1 (1,1%)
N2	3 (6,7%)	4 (4,5%)
<u>pN</u>		
N0	35 (77,7%)	80 (88,8%)
N1	6 (13,3%)	4 (4,5%)
N2	4 (8,8%)	6 (6,6%)
<u>Metástase Linfonodos</u>		
LNIP exclusivo	5 (11,1%)	1 (1,1%)
LNIP + 10-11	1 (2,2%)	3 (3,3%)
LNIP + N2	4 (8,8%)	6 (6,6%)

Tabela 5 - Distribuição de Acometimento Linfonodal

Fonte: autoria própria

Upstaging	Intervenção	Controle	p
N1	5 (11,1%)	4 (4,44%)	0,032
N2	4 (8,8%)	6 (6,6%)	0,872
Outras	3 (6,6%)	20 (22,2%)	0,142

Tabela 6 - Upstage Em Relação Ao Acometimento Linfonodal

Fonte: autoria própria

4.2- DISCUSSÃO

As hipóteses formuladas por este estudo propunham que a dissecação linfonodal em peças cirúrgicas a fresco, realizada pela equipe cirúrgica, pode resultar em um maior número de linfonodos hilares e intrapulmonares dissecados, além de amostrar mais cadeias linfonodais, quando comparada à amostragem de linfonodos feita pela equipe de anatomia patológica. Secundariamente, também propomos também analisar as possíveis mudanças no estadiamento decorrentes da dissecação da peça fresca.

O presente estudo evidenciou que um maior número de linfonodos hilares e intrapulmonares assim como cadeias linfonodais são mais amostrados com o emprego da dissecação da peça a fresco pela equipe cirúrgica. Por consequência, também houve aumento no número total de linfonodos no estadiamento patológico final. Dentre os fatores que podem estar relacionados a esse resultado, podemos citar que a dissecação da peça a fresco resulta em uma visualização mais clara da estrutura anatômica com melhor diferenciação dos tecidos vasculares e brônquicos facilitando a sua identificação e excisão (Figuras 7 e 8). Associado a isso, também existe o fato de o cirurgião dispor de material cirúrgico apropriado para dissecação dos linfonodos peribrônquicos e contar com apoio de auxiliares nesse processo. Outra possibilidade que também pode ter impactado nesse contexto era o fato de o cirurgião estar mais adaptado à anatomia segmentar do parênquima pulmonar e ter conhecimento prévio da anatomia da peça ressecada por meio de estudos de imagem anteriormente realizados e achados intraoperatórios. O somatório desses fatores pode estar diretamente relacionado a maior coleta de linfonodos pela equipe cirúrgica.

Figura 7 –Pulmão após inclusão em formol



Fonte: Pulmonary pathology
(<https://webpath.med.utah.edu/LUNGHTML>)

Figura 8- Pulmão logo após ressecção



Fonte: autoria própria

A dissecação macroscópica da peça realizada pela equipe da anatomia patológica também preconiza a realização da identificação e amostragem dos linfonodos hilares e periféricos mais facilmente identificáveis conforme técnicas padronizadas em diversas referências da literatura ¹⁸⁻²⁰. Manuais de dissecação macroscópica recomendam busca por linfonodos nos tecidos moles perihilares e no parênquima pulmonar imediatamente ao redor das estruturas brônquicas ¹⁸⁻¹⁹. Contudo, não costuma ser conduzida a coleta de cadeias mais distais dentro do parênquima pulmonar visando identificação de linfonodos adicionais. Em análises retrospectivas prévias, os modelos de dissecação adotados pelos grupos de anatomia patológica resultaram em um menor número de linfonodos dissecados, com uma média de cerca 14-19 linfonodos no total, 2-3 linfonodos hilares e 3-4 linfonodos intrapulmonares ressecados ²¹. Em outro estudo, que realizou a reanálise das peças de ressecção pulmonares por neoplasia, 64% das peças apresentavam um novo linfonodo com acometimento neoplásico ²². Em outra análise, cerca de 12% de todas as ressecções foram NX patológicas, 42% das quais foram lobectomia ou ressecções maiores e presumivelmente tinham linfonodos intrapulmonares. Nessa mesma revisão, 10% das ressecções pN0 e pN2 não tinham linfonodos N1 examinados e a mediana de linfonodos identificados das cadeias N1 foi três ^{10,23-24}. Outro estudo evidenciou que o acometimento linfonodal subsegmentar e segmentar foi relatada em 6,8% a 27% dos pacientes com carcinomas pulmonares ressecados ²⁵.

Spencer e colaboradores, propuseram sistematizar a dissecação macroscópica após identificar que aproximadamente 60% dos linfonodos intrapulmonares foram descartados na dissecação macroscópica convencional de espécimes de lobectomia, incluindo 12% dos casos pN0 com metástase de linfonodo intrapulmonar não identificada com impactos adversos na sobrevida ²⁶. Smeltzer e colaboradores analisaram uma coorte prospectiva de 110 pacientes submetidos à ressecção pulmonar e tratados com base no estadiamento daquele momento, mas que tiveram suas peças cirúrgicas reavaliadas posteriormente e encontraram um aumento de 6% no estadiamento N1 ²⁷. Ramirez e colaboradores, identificaram que cerca de 80% peças cirúrgicas resultantes de lobectomia têm nódulos intrapulmonares descartados ou não analisados, 30% dos quais apresentam metástase, o que representa cerca de 12% das ressecções consideradas pN0 ¹¹.

Em uma revisão de estudos em que foram comparados métodos de dissecação linfonodal, a ressecção completa de acordo com os critérios da IASLC foi realizada em apenas 14% seguindo método padrão, 21% apenas com a intervenção da equipe de anatomia patológica (método de dissecação sistemática), 53% apenas com a intervenção da equipe cirúrgica (dissecação da peça a fresco) e 61% com ambas as intervenções ($P < 0,0001$) ²⁸. Quando adotado

metodologia sistemática de dissecação de peças a fresco, linfonodos intrapulmonares não examinados foram encontrados em 24% dos pacientes tratados sem essa intervenção, em comparação com 17% para cada intervenção ou a combinação dos métodos, apresentando relevância estatísticas entre as duas metodologias ($P < 0,0001$)²⁹. Osarogiagbon em sua análise corrobora que tanto a dissecação padronizada de linfonodos intrapulmonares em peças formalizadas, quanto a amostragem sistemática realizada pelos cirurgiões para uma recuperação adequada dos linfonodos melhoram drasticamente o estadiamento patológico do câncer de pulmão³⁰⁻³¹.

Em um estudo multicêntrico conduzido na Colômbia, foram colocadas algumas possibilidades para um possível menor número de linfonodos amostrados, como a não realização da dissecação por médicos patologistas durante a análise macroscópica, levando a técnicas não padronizadas de coleta linfonodal do espécime cirúrgico. O mesmo grupo também elencou o fato de alguns centros médicos apresentarem menor volume de análises de peças com câncer de pulmão, resultando em menor experiência nas dissecações de peças de pulmão¹⁷.

Dentro desse contexto, a dissecação da peça a fresco realizada pela equipe cirúrgica somada a técnica de dissecação empregada pela equipe da anatomia patológica pode proporcionar uma amostragem linfonodal mais ampliada.

Quando analisada a dissecação por cada cadeia específica, os linfonodos peribrônquicos (cadeia 12), que estão localizados sobre os brônquios lobares, foi a cadeia mais dissecada e a com maior número de linfonodos amostrados em nossas dissecações. Tal fato pode estar relacionado à exposição dos linfonodos que ficam sobre o coto brônquico para realização da lobectomia que facilitava a sua identificação e amostragem. As cadeias intrapulmonares apresentaram uma redução progressiva no número de linfonodos dissecados quanto mais distal era a sua localização.

As cadeias hilares e interlobares (10 e 11) também apresentaram número significativo de linfonodos dissecados em nosso estudo. Contudo, na maioria dos casos, esses linfonodos foram dissecados durante o ato cirúrgico no intraoperatório, participando de etapas da técnica cirúrgica da dissecação nas lobectomias.

Qinghua Zhou e colaboradores em seu estudo, identificaram um padrão de metástase nas cadeias N1 foi de 13,6% para linfonodos hilares, 4,2% em linfonodos interlobares e 10,5% para linfonodos intrapulmonares³².

Análises realizadas em estudos anteriores evidenciaram que nem todas as estações intrapulmonares dissecadas apresentam a identificação de tecido linfonodal, sendo encontrados linfonodos nas cadeias 12, 13 e 14 em aproximadamente um terço dos pacientes e de pelo menos 1 cadeia linfonodal em 85% dos casos ¹⁸. Rena e colegas, em um estudo de 596 pacientes com carcinoma pulmonar submetidos a ressecção, relataram a ausência de amostragem de linfonodos nas estações 11 ou 12 em 17% dos pacientes e das estações 13 ou 14 em 32% ²⁶. Wang relatou a ausência de tecido linfonodal nas cadeias 12, 13 e 14 em 9,7%, 1,9% e 58,7% dos pacientes, respectivamente ³³.

Nossos resultados são próximos aos de Wang e observamos uma grande variação na amostragem de linfonodos intrapulmonares. Não foram identificados linfonodos intrapulmonares em 3 (6%) das dissecções realizadas pela equipe cirúrgica. Quando analisados os subgrupos dos linfonodos intrapulmonares, ausência de linfonodos nas cadeias 12, 13 e 14 ocorreu 5 (11%), 8 (17%) e 32 (71%), respectivamente ³³. O desafio mais recorrente foi distinguir a antracose pulmonar de pequenos linfonodos, particularmente na estação 14, onde a presença de tecido pulmonar foi descrita em muitos laudos anatomopatológicos. Esse fato pode ter ocorrido devido à maior dificuldade técnica de identificação dos linfonodos mais distais devido a suas pequenas dimensões, íntima relação com estruturas vasculares, menor calibre estruturas brônquicas e aspecto macroscópico semelhante ao do parênquima pulmonar antracótico.

Em nossas análises a mediana de linfonodos identificados foi de 16 no grupo da dissecção da peça a fresco e 10 no grupo controle. Quando analisados os linfonodos das cadeias N1, a mediana do grupo intervenção foi de 7, senda mediano dos linfonodos intrapulmonares de 4. Esses resultados apresentaram relevância estatística quando comparados com o grupo controle, indicando que a dissecção da peça a fresco pela equipe cirúrgica proporcionaria maior coleta de linfonodos, fator que está diretamente relacionado a melhor estadiamento com possíveis impactos em sobrevida livre de doença e sobrevida global.

O número de linfonodos examinados pode estar associado a qualidade do estadiamento patológico. Osarogiagbon em seu estudo evidenciou que pacientes com pN0 apresentaram significativamente menos linfonodos intrapulmonares examinados do que aqueles com pN1 ou pN2; pacientes com pN1 apresentaram, em média, 1,5 linfonodos a mais examinados e aqueles com pN2 apresentaram 5,7 linfonodos a mais do que aqueles com pN0 ³⁴.

Estudos prévios evidenciaram que o estadiamento adotando o critério do número de linfonodos acometidos pode representar um fator prognóstico de maior precisão em relação ao critério anatômico exclusivo ³⁵. Outras análises colocaram que um número entre 10 e 16 linfonodos dissecados poderiam apresentar melhor acurácia nos estadiamento ³⁶. Esses mesmos estudos concluíram que, pacientes com menos de 10 linfonodos dissecados foram associados a uma sobrevida global pior mesmo em estágio I ³⁶⁻³⁷. Liang e colaboradores relataram que um número de 16 linfonodos examinados poderiam ser o ponto de corte para ser declarado como linfonodos negativos na estratificação prognóstica pós-operatória para pacientes com carcinoma pulmonar não pequenas células ³⁸.

Contudo, outras análises ainda não conseguiram comprovar uma relação direta entre o número de linfonodos dissecados gerando impacto na sobrevida livre de doença e sobrevida global. Isso se deve ao fato de fatores intrínsecos anatômicos dos pacientes e não do comportamento da neoplasia primária de pulmão ³⁹. Outro determinante nesse sentido seria que a análise do número absoluto de linfonodos dissecados passa pela técnica de avaliação patológica das peças enviadas que muitas vezes não seguem o mesmo critério, resultando em uma análise que pode impactar na quantificação do número de linfonodos. Habitualmente, os relatórios histopatológicos não descrevem se um linfonodo completo ou um fragmento de linfonodal foi examinado, sendo que muitas vezes a estrutura do linfonodo pode estar fragmentada durante a sua dissecação pelo cirurgião ou pelo patologista. Tal fato implica que muitos laudos anatomopatológicos provavelmente refletem fragmentos em vez de linfonodos completos. Os futuros sistemas de estadiamento devem fornecer diretrizes ou sugestões sobre um método padronizado para avaliar linfonodos dissecados/removidos, bem como uma fórmula para relatar a contagem dos linfonodos.

Alguns estudos propuseram a possibilidade de se incluir critérios mistos de como número cadeias dissecadas associado a linfonodos amostrados, ou até mesmo uma razão entre número de linfonodos acometidos sobre linfonodos dissecados representando uma análise da densidade tumoral. Em ambas propostas houve melhor correlação prognóstica em relação ao critério anatômico do estadiamento atual, sobretudo no que tange à sobrevida global e ao tempo livre doença mais preciso ⁴⁰.

Ainda não existe um número de linfonodos mínimos a serem dissecados com padrão para melhor estadiamento linfonodal, porém já é adotada um número mínimo de cadeias a serem amostradas para o adequado estadiamento linfonodal.

Outras análises também demonstraram uma melhor acurácia do estadiamento quando adotado o número de cadeias acometidos em relação ao critério anatômico exclusivo. Quando adotado o critério de cadeias acometidas, um aspecto mais objetivo pode ser analisado com maior homogeneidade no estadiamento. Em ambas as possibilidades, a dissecação da peça a fresco com amostragem de maior número de linfonodos também proporciona um maior número de cadeias amostradas com impactos diretos no estadiamento.

Na análise dos dados do presente estudo, uma mediana de cerca de 4 cadeias N1 foram dissecadas, sendo 3 cadeias intrapulmonares. Esse número foi significativamente maior quando comparado ao do grupo controle. Tal resultado pode estar relacionada a busca mais direcionada e sistemática realizada pela equipe cirúrgica, mas também pelo fato de a peça a fresco proporcionar melhor identificação das estruturas linfonodais somadas a outros fatores técnicos citados previamente.

O número de cadeias linfonodais mediastinais acometidas já vem sendo adotado como fator prognóstico a partir da nona edição do protocolo de estadiamento do câncer de pulmão proposto pela IALSC ⁷. Esse fato demonstra o impacto que a correta amostragem de múltiplas cadeias e determinação mais acurado do volume de doença linfonodal está diretamente relacionada com o prognóstico mais preciso na evolução do paciente. Em 2015, a IASLC relatou uma influência negativa na sobrevida global quando múltiplas cadeias de linfonodos estavam envolvidas e demonstrou que pacientes com metástase em uma única estação N1 (N1a), versus múltiplas estações N1 (N1b), apresentaram sobrevida global em 5 anos de 59% versus 50% ($P < 0,001$). Contudo, devido ao baixo número de dados coletados nessas cadeias não foi possível gerar o peso estatístico necessário para sua implementação ⁷.

Wang e colegas conduziram um estudo analisando a importância do exame das estações 13 e 14 em 435 pacientes. Em 170 pacientes, as estações 10 a 14 foram examinadas rotineiramente; no grupo controle de 265 pacientes, apenas as estações 10 a 12 foram examinadas. Os pacientes com exame de rotina das estações 10 a 14 apresentaram melhor sobrevida global (89% vs 77% em 5 anos; $P = 0,027$) e melhor sobrevida livre de doença (81% vs 67% em 5 anos; $P 0,021$) ³³.

Yoshida e colegas relataram que a sobrevida global em 5 anos foi de 79,8%, 59,6%, 62,7% e 56,9% para pacientes submetidos à dissecação de linfonodos nas estações 13 ou 14, 12, 11 e 10, respectivamente ⁴¹.

A dissecação das peças a fresco pela equipe cirúrgica possibilitaria uma maior amostragem de cadeias com consequente aumento do número de dados coletados para embasamento de possíveis modificações de estadiamentos futuros. Dessa forma, torna-se fundamental obter uma melhor dissecação e amostragem das cadeias linfonodais. Esse fato vai de encontro com uma tendência de realizar cada vez mais ressecções sublobares que, devido a aspectos técnicos, proporciona maior identificação de linfonodos durante a sua realização e proporciona aumento no número de linfonodos dissecados.

A dissecação da peça aumentou o número de linfonodos amostrados, mas não houve diferença significativa nos linfonodos hilares e intrapulmonares comprometidos entre os grupos. Isso pode ser devido ao estadiamento mais precoce dos pacientes, que geralmente resulta em menor acometimento linfonodal. Outra explicação possível é o pequeno número de pacientes no grupo intervenção, que poderia mostrar resultados diferentes com uma amostra maior.

Características do tumor primário como componentes invasivos maiores que 1,0 cm, invasão angiolinfática e subtipos histológicos micropapilar, cribriforme e sólido, estão associadas à disseminação para linfonodos nas cadeias N1 e N2 ⁴².

Gavira e colaboradores também realizaram a dissecação das peças a fresco, identificando alguns fatores como tumores localizados centralmente e com tamanho tumoral médio acima de 1,5 cm como fatores para metástases de linfonodos intrapulmonares com mais frequência, destacando a importância de realizar a dissecação de linfonodal das peças cirúrgicas nesses pacientes ¹⁷. Lei e colaboradores avaliaram a relação entre metástases em linfonodos N1 e tamanho do tumor, mostrando que tumores com diâmetro < 1 cm, 1 a 2 cm e 2 a 3 cm apresentaram metástase em linfonodos em 0%, 4,3% e 7,6%, respectivamente ⁴³. Deng e colaboradores descobriram que tumores até 1 cm, 1 - 1,5 cm e > 1,5 cm apresentaram envolvimento do linfonodo intrapulmonares em 0%, 2,5% e 18% dos pacientes, respectivamente ⁴⁴. Konno e colaboradores demonstraram que tumores periféricos maiores que 2 cm apresentaram envolvimento do linfonodo intrapulmonar (N1) em até 14% dos pacientes ⁴⁵. Qinghu a Zhou e colegas encontraram em sua análise retrospectiva que tumores menores que 1 cm não apresentam acometimento linfonodal significativo; lesões acima de 2 cm estão correlacionadas a acometimento significativo de linfonodos intrapulmonares e hilares (18.4%) e maior número de linfonodos dissecados. Esse mesmo grupo correlacionou características do tumor primário como lesões exclusivamente sólidas e a histogênese não glandular como preditores independentes para acometimento metastático linfonodal hilar ou intrapulmonar ⁴⁶.

Em nossas análises, encontramos resultados semelhantes ao previamente exposto pela literatura, como nenhum acometimento linfonodal em pacientes com tumores menores que 1 cm. A presença de metástase em cadeias N1 em 5% a 9% dos pacientes com tumores maiores 1 cm. Uma possível abordagem a ser adotada, seria direcionamento da dissecação das peças nos casos de tumores primários maiores que 1 cm devido ao maior rendimento patológico da dissecação linfonodal.

O acometimento dos linfonodos por neoplasia representa um fator prognóstico determinante em pacientes com neoplasia primária de pulmão potencialmente ressecável. A recorrência precoce após o tratamento cirúrgico pode ocorrer mesmo em pacientes em estágio inicial com as micrometástases nos linfonodos sendo um sítio de disseminação comum. Nesse subgrupo de indivíduos, a busca por metástases ocultas pode revelar que a disseminação precoce de células tumorais pode ser a causa da progressão do câncer. As diretrizes atuais para o tratamento do câncer de pulmão da National Comprehensive Cancer Network, da Sociedade Europeia de Oncologia Médica e da Sociedade Americana de Oncologia Clínica recomendam o uso de tratamento sistêmico para pacientes com carcinoma pulmonar com estadiamento pN1. No entanto, não mencionam especificamente os pacientes com acometimento exclusivo dos linfonodos intrapulmonares ⁴⁷⁻⁴⁸. Wang em seu estudo comparou o uso de quimioterapia adjuvante à base de platina (4 ciclos) com a não administração de quimioterapia adjuvante em pacientes com metástases de linfonodos intrapulmonares nos quais as estações 10 e 11 foram negativas para metástase, sendo que a administração de quimioterapia adjuvante melhorou a sobrevida global (57,3 vs. 47,1 meses; P 0,002) ³³.

A correta identificação de acometimento linfonodal regional, possibilita implementar um regime terapêutico mais adequado visando o controle da doença micro metastática com impacto na sobrevida livre de doença e sobrevida global. O impacto de um melhor estadiamento pode ainda ser mais potencializado por tratamentos como as terapias alvo e imunoterapias com resultados cada vez mais consistentes sobre o controle da doença neoplásica ^{33, 49}.

Uma dificuldade para a aplicação da técnica seria o tempo a ser empregado na dissecação da peça. O estudo mostrou que as primeiras dissecações demandaram maior tempo da equipe cirúrgica, provavelmente relacionadas a adaptação a técnica a ser empregada. Contudo houve significativa redução do tempo após a realização de mais de 20 dissecações pela equipe cirúrgica. A realização da dissecação no menor tempo possível tem o benefício de melhor adesão da equipe

cirúrgica ao procedimento e otimização do tempo para acondicionamento (inclusão em solução com formol) com redução da isquemia fria e impactando no rendimento patológico.

Dentre os possíveis vieses que podemos encontrar em nosso estudo, o conhecimento por parte da equipe cirúrgica, que participou dos procedimentos de dissecação, dos objetivos do estudo de comparar as técnicas de amostragem linfonodal, pode ter impactado na coleta de linfonodos na peça a fresco. Outro possível viés foi a realização da dissecação por múltiplos membros da equipe cirúrgica, que apesar da padronização da técnica de dissecação, podem ter apresentado diferenças na sistematização de coleta dos linfonodos impactando na amostragem linfonodal.

Padronizar a técnica de coleta de linfonodos intrapulmonares representa uma importante etapa para obtenção otimizada de um maior número de cadeias e linfonodos. Estas mudanças processuais são seguras, de baixo custo e relativamente simples e foram associadas a uma melhor qualidade do estadiamento desses pacientes.

O real impacto dessa intervenção poderá ser melhor avaliado com ampliação do seu emprego em peças de ressecção pulmonar assim como do seguimento dos pacientes a longo prazo para determinar possíveis impactos em sobrevida livre de doença e sobrevida global.

5-CONCLUSÕES

A realização de dissecação da peça cirúrgica pelos cirurgiões possibilitou uma maior amostragem de linfonodos hilares e intrapulmonares, assim como de cadeias N1. Houve maior identificação cadeias peribrônquicas assim como de linfonodos, intersegmentares e subsegmentares.

Apesar de não ter apresentado diferenças significativas no estadiamento geral final dos participantes, a dissecação da peça a fresco pelo cirurgião pode estar relacionada a maior identificação de cadeias linfonodais intrapulmonares comprometidas por neoplasia com possíveis impactos na estadiamento final dos pacientes.

6- REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2013.
2. Patricia M. de Groot, Carol C. Wu, Brett W. Carter, Reginald F. Munden. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7(3):220-23.
3. Yousheng Mao, Ding Yang, Jie He, Mark J. Krasna. Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016. 439–445.
4. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil; 2022.
5. Chollat-Traquet C. Women And Tobacco. World Health Organization, 1992.
6. Bross IDJ, Gibson R. Risks Of Lung Cancer in smokers who switch to filter cigarettes. *Am J Publ Health*. 1968. 58:1396-403.
7. Asamura H, Chansky K, Crowley J, 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; 10:1675-84.
8. Lee JG, Lee CY, Park IK. Number of metastatic Lymph nodes in resected non-small cell lung cancer predict patient survival. *Ann Thorac Surg*. 2008. 85:211–215.
9. Little AG, Rusch VW, Bonner JA, Gaspar LE, Green MR, Webb WR, Stewart AK. Patterns Of Surgical Care Of Lung Cancer Patients. *Ann Thorac Surg*. 2005 Dec;80(6):2051-6.
10. Osarogiagbon RU, Allen JW, Farooq A, et al. Outcome of surgical resection for pathologic N0 and Nx non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010; 5:191-196.8.
11. Ramirez RA, Wang CG, Miller LE, et al. Incomplete intrapulmonary lymph node retrieval after routine pathologic examination of resected lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30:2823-2828.
12. Osarogiagbon RU, Smeltzer MP, Faris N, Rami-Porta R, Goldstraw P, Asamura H. Comment: The Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol*. 2016; 11:1612–1614.

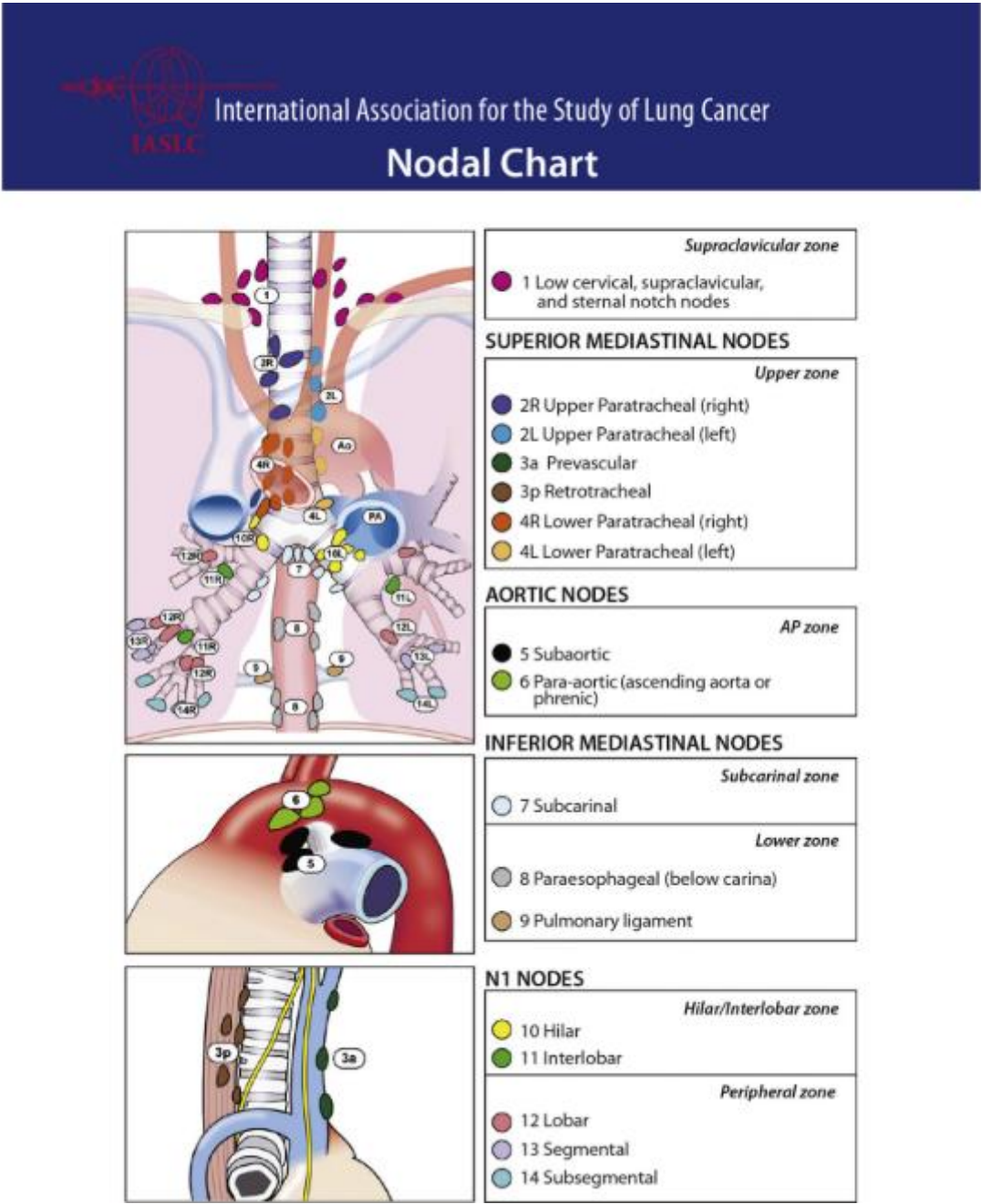
13. Pfannschmidt J, Muley T, Bülzebruck H, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic assessment after surgical resection for non-small cell lung cancer: experiences in 2083 patients. *Lung Cancer*. 2007; 55:371–377.
14. Fukui T, Mori S, Yokoi K. Significance Of Thenumberof positive lymph nodes in resected non-small cell lung cancer. *J ThoracOncol*. 2006 1:120- 125.
15. Wei S, Asamura H, Kawachi R. Which is the better prognostic factor for resected non-small cell lung cancer the number of metastatic lymph nodes or the currently used nodal stage classification? *J Thorac Oncol*. 2011 Feb;6(2):310-8.
16. Osarogiagbon RU, Eke R, Sareen S, et al. The impact of a novel gross dissection protocol on intrapulmonary lymph node retrieval from lung cancer resection specimens. *Ann Diagn Pathol*. 2014;18(4):220-226.
17. Gaviria HJM, Jaramillo SIM, Fierro CAC, Gonzalez RAZ, Medina CM, Hellal LGGH, Rodriguez LJT, Ramirez JCG, Padilla DJP, Solano AAP, Rio RB, Arango MP, Ruiz WC, Misas AZ, Gomez LV, Jimenez RJB, Ramirez MRB, Quijano JAEJ, Duarte FOM, Figueroa PAU. Standardized intrapulmonary lymph node dissection in lung cancer specimens: A national Colombian analysis. *Thoracic: Lung Cancer*. 2024. 20 (C): 174-182.
18. Lester SC: *Manual of Surgical Pathology* (ed 2). Philadelphia, PA, Elsevier Churchill Livingstone, , pp 497-516. 2006
19. William H. Westra , Timothy H. Phelps , Ralph H. Hruban , Christina Isacson. *Surgical Pathology Dissection* (ed 2). Capítulo 3, pp 112- 125 New York, NY, Springer, 2003.
20. W.D. Lawrence. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology: Recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Am J ClinPathol* 115:799-801, 2001.
21. Osarogiagbon RU, Yu X. Non examination of lymph nodes and survival after resection of non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2013; 96:1178-89.
22. Osarogiagbon RU, Allen JW, Farooq A, et al. Pathologic lymph node staging practice and stage-predicted survival after resection of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2011; 91:1486-92. Erratum in *Ann Thorac Surg* 2011; 92:1556.
23. Osarogiagbon RU, Allen JW, Farooq A, et al: Pathologic lymph node staging practice and stage- predicted survival after resection of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 91:1486-1493, 2011
24. Allen JW, Farooq A, O'Brien TF, et al: Quality of surgical resection for nonsmall cell lung cancer in a US metropolitan area. *Cancer* 117:134-142, 2011.

25. Rena O, Boldorini R, Papalia E, et al. Metastasis to subsegmental and segmental lymph nodes in patients resected for non-small cell lung cancer: prognostic impact. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(3):987-992.
26. Smeltzer MP, Faris N, Yu X, et al. Missed intrapulmonary lymph node metastasis and survival after resection of non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102:448-453.
27. Smeltzer MP, Faris N, Yu X, et al. Missed intrapulmonary lymph node metastasis and survival after resection of non-small cell lung cancer. *AnnThorac Surg.* 2016; 102:448-453.
28. Robinson EM, Ilonen IK, Tan KS, et al. Prevalence of occult peribronchial N1 nodal metastasis in peripheral clinical N0 small (2 cm) non–small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2020;109(1):270-276.
29. Kang CH, Ra YJ, Kim YT, Jheon SH, Sung SW, Kim JH. The impact of multiple metastatic nodal stations on survival in patients with resectable N1 and N2 non– small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(4):1092-1097.
30. Osarogiagbon RU, Ray MA, Fehnel C, et al. Two interventions on pathologic nodal staging in a population-based lung cancer resection cohort. *Ann Thorac Surgery.* 2024;117(3):576-584.
31. Deng HE, Zhou J, Wang RL, Jiang R, Qiu XM, Zhu DX, Tang XJ, Qinghua Zhou. Surgical Choice for Clinicacolor Stage IANon-Small Cell Lung Cancer: View From Regional Lymph Node Metastasis. *Ann Thorac Surg.* 2020;109:1079-85.
32. Rena O, Boldorini R, Papalia E, et al. Metastasis to subsegmental and segmental lymph nodes in patients resected for non-small cell lung cancer: prognostic impact. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(3):987-992.
33. Wang X, Yan S, Wang Y, et al. Adjuvant chemotherapy may improve outcome of patients with non-small-cell lung cancer with metastasis of intrapulmonary lymph nodes after systematic dissection of N1 nodes. *Chin J Cancer Res.* 2018;30(6):588-595.
34. Osarogiagbon RU, Decker PA, Ballman K, Wigle D, Allen MS, Darling GE. Survival implications of variation in the thoroughness of pathologic lymph node examination in american college of surgeons oncology group Z0030 (alliance). *Ann Thorac Surg.* 2016; 102(2):363–369.
35. Fukui T, Mori S, Yokoi K, et al.. Significance of the number of positive lymph nodes in resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2006. 1:120- 125.
36. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI. et al. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: results of the randomized,

- prospective American College of Surgeons Oncology Group Z0030 trial. *Chest*. 2011. 139(5):1124-1129.
37. David EA, Cooke DT, Chen Y, Nijar K, Canter RJ, Cress RD. Does Lymph Node Count Influence Survival in Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer? *Ann Thorac Surg*. 2017. 103(1):226-235.
 38. Liang W, He J, Shen Y, Shen J, He Q, Zhang J. et al. Impact of Examined Lymph Node Count on Precise Staging and Long-Term Survival of Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: A Population Study of the US SEER Database and a Chinese Multi-Institutional Registry. *J Clin Oncol*. 2017. 10;35(11):1162-1170.
 39. Riquet M, Legras A, Mordant P, et al. Number of mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer: a Gaussian curve, not a prognostic factor. *Ann Thorac Surg* 2014; 98:224-31.
 40. Ding X, Hui Z, Dai H, et al. A Proposal for Combination of Lymph Node Ratio and Anatomic Location of Involved Lymph Nodes for Nodal Classification in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11:1565-73.
 41. Yoshida Y, Yotsukura M, Nakagawa K, Watanabe H, Motoi N, Watanabe SI. Surgical results in pathological N1 non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69(4):366-372.
 42. Osarogiagbon RU, Faris NR, Stevens W, et al. Beyond margin status: population-based validation of the proposed International Association for the Study of Lung Cancer residual tumor classification recategorization. *J Thorac Oncol*. 2020;15:371–382.
 43. Bi L, Zhang H, Ge M, et al. Intrapulmonary lymph node (stations 13 and 14) metastasis in peripheral non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(27):e26528.
 44. Deng HY, Zhou J, Wang RL, et al. Surgical choice for clinical stage IA non-small cell lung cancer: view from regional lymph node metastasis. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(4):1079-1085
 45. Konno H, Isaka M, Mizuno T, Kojima H, Ohde Y. P1.17-36 analyses of segmental and intrapulmonary lymph node metastases of small-sized peripheral solidpredominant non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2019; 14(10):S622.
 46. Deng HY, Qin CL, Li G, Alai G, Lin H, Qiu CM, Zhou Q. Can lobe-specific lymph node dissection be an alternative to systematic lymph node dissection in treating early-stage non-small cell lung cancer: a comprehensive systematic review and meta-analysis? *J Thorac Dis* . 2018 May;10(5):2857–2865.

47. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv1-iv21.
48. Gregory KN, Hughes MO, Aisner DL, et al. NCCN guidelines version 3.2023 non-small cell lung cancer continue NCCN guidelines panel disclosures; 2023.
49. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA NSCLC Guideline Expert Panel. Adjuvant systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I-IIIa completely resected non-small-cell lung cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol.* 2022;40(10):1127-1129.

7-ANEXOS



Anexo 1 – Mapa Linfonodal IALSC

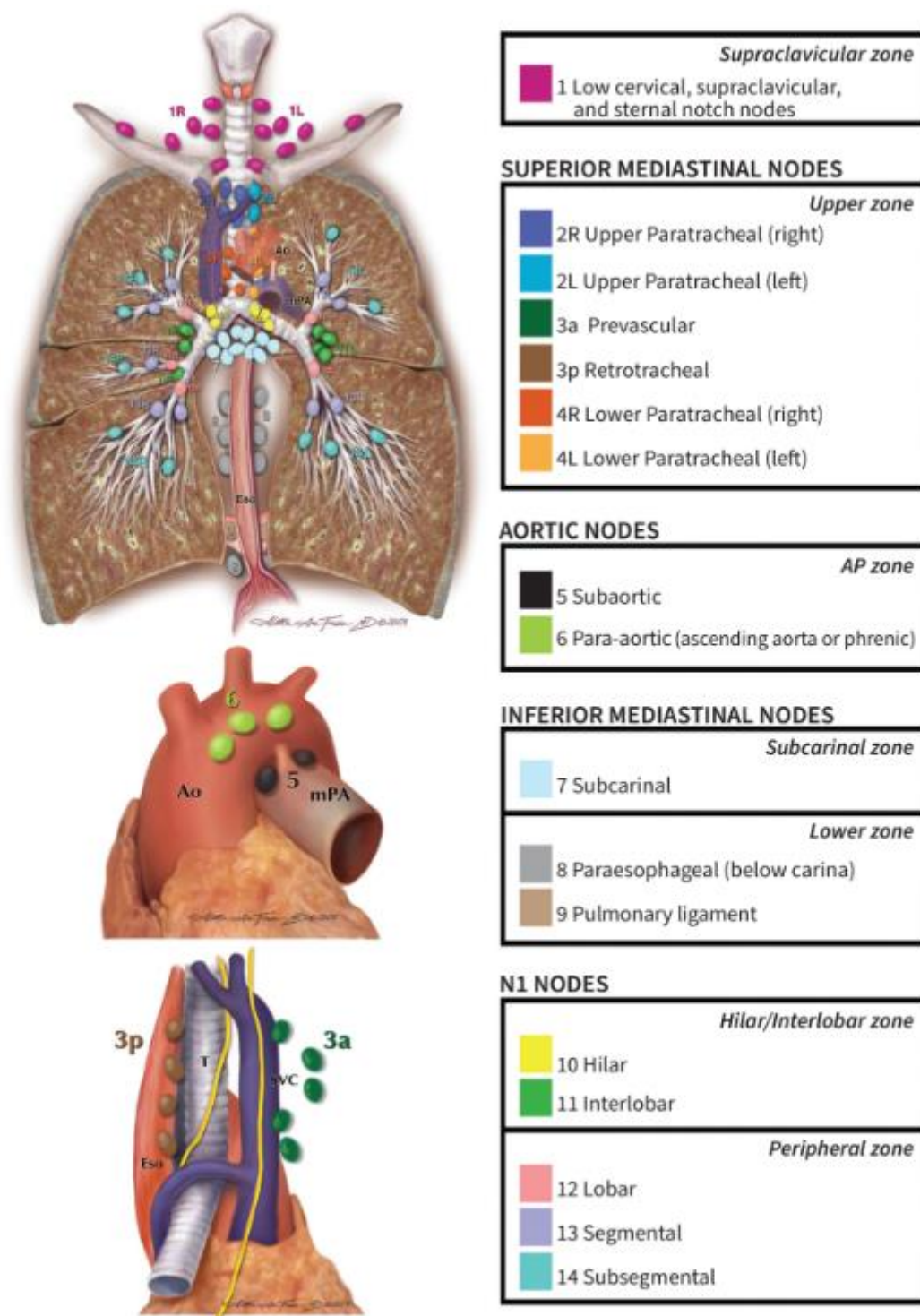


Figure 1. IASLC nodal chart with stations and zones.

	N0	N1	N2	N3	M1a any N	M1b any N	M1c any N
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB



From: Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39-51.



Anexo 3 - 8ª Edição Classificação TNM