

**FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE
A.C.CAMARGO CANCER CENTER**

JOSÉ HENRIQUE AGNER RIBEIRO

**FATORES DE RISCO PARA RECIDIVA EM PACIENTE PORTADORES DE
CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS ESTÁGIOS I, II E III
SUBMETIDOS A TRATAMENTO CIRÚRGICO: ESTAMOS SELECIONANDO
ADEQUADAMENTE OS NOSSOS PACIENTES?**

**Dissertação de Mestrado, apresentada à Fundação
Antônio Prudente como requisito para obtenção do
título de Mestre em Ciências da Saúde
Área de concentração: Oncologia
Orientador: Dr. Jefferson Luiz Gross**

**São Paulo
2025**

FICHA CATALOGRÁFICA

Ribeiro, José Henrique Agner .

Fatores de risco para recidiva em paciente portadores de câncer de pulmão não pequenas células estágios I, II e III submetidos a tratamento cirúrgico: estamos selecionando adequadamente os nossos pacientes?. / José Henrique Agner Ribeiro. São Paulo, 2025.

48f.

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

Orientador: Jefferson Luiz Gross.

1. Neoplasias pulmonares, 2. Recidiva precoce, 3. Cirurgia

CDU 616

Elaboração eletrônica pela Biblioteca A.C.Camargo-Fundação Antonio Prudente

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

José Henrique Agner Ribeiro

Fatores de risco para recidiva em paciente portadores de câncer de pulmão não pequenas células estágios I, II e III submetidos a tratamento cirúrgico: estamos selecionando adequadamente os nossos pacientes?

Aprovado em: 27 de outubro de 2025.

Banca Examinadora

Orientador: Dr. Jefferson Luiz Gross

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Clovis Antonio Lopes Pinto

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Helano Carioca Freitas

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Pedro Henrique Xavier Nabuco de Araújo

Instituição: Universidade de São Paulo

A todos os pacientes que um dia enfrentaram, ou hoje ainda enfrentam o câncer de pulmão. A história e a jornada de cada um de vocês nos enriquece em sabedoria e serve de inspiração na busca constante pelo aprimoramento dos tratamentos que lhes oferecemos. Em especial, dedico esta dissertação ao paciente Euclides Ribeiro, meu querido avô Tico, que há exatos 30 anos combateu esta doença, numa época em que a ciência médica não lhe conseguiu oferecer mais do que alguns poucos meses. Mal sabia ele que seu neto, com 2 anos até então, num futuro dedicaria sua vida profissional ao estudo e tratamento da doença que o levou. Onde quer que esteja, espero que o senhor possa ver!

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos a Deus, o criador que nos presenteia com a vida. A minha família e especialmente meus pais, José Ronaldo e Roseli, por sempre incentivarem seus filhos a buscar constantemente a cultura e o aprimoramento profissional. Todo o incentivo nos dado foi fundamental para as conquistas acadêmicas e profissionais de seus filhos. A Zenilda, minha mãe de coração, meus irmão, José Paulo e José Guilherme e a suas respectivas companheiras de vida, Luara e Laura. Não poderia deixar de mencionar também meus padrinhos João e Regina que, assim como meus pais, celebram comigo cada vitória profissional. A Ana Flavia, meu amor, com quem compartilho minha vida, por sempre estar ao meu lado, tanto nos momentos difíceis como naqueles de vitória.

Ao meu orientador, Jefferson Gross, meu mestre e amigo pelo qual tenho muita estima e admiração, por toda a paciência e todos os conselhos dados ao longo da elaboração e execução deste estudo. Ao A.C.Camargo Cancer Center e à Fundação Antônio Prudente, por apoiar seu discentes, fornecendo toda estrutura e organização necessária a execução deste estudo, e por colaborar tanto no desenvolvimento científico brasileiro dentro da oncologia. A enfermeira pesquisadora Silvana Soares dos Santos, pelo auxílio fundamental no manejo dos dados do Registro Brasileiro de Câncer de Pulmão. As colegas cirurgiãs oncológicas Julia Nicioli e Isabela Bartelli Fonseca, pelo auxílio na coleta dos dados de nossa casuística. Aos titulares do departamento de Pulmão e Tórax do A.C.Camargo, meus amigos, Juliana Folador Morellato e João Paulo Médici, por participarem ativamente da minha formação como cirurgião, serem exemplos, e por mostrarem o quão fascinante a cirurgia torácica pode ser.

Por fim, a todos que, diretamente ou indiretamente, auxiliaram e acompanharam no desenvolvimento deste estudo, e que aqui não mencionei, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

Ribeiro JHA. **Fatores de risco para recidiva em paciente portadores de câncer de pulmão não pequenas células estágios I, II e III submetidos a tratamento cirúrgico: estamos selecionando adequadamente os nossos pacientes?** São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2025.

Introdução: O câncer de pulmão é uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima o diagnóstico de cerca de 32.560 casos para cada ano do triênio 2023-2025 para cânceres do trato respiratório inferior. Mesmo naqueles pacientes com câncer em estádios iniciais e submetidos a tratamento cirúrgico com finalidade curativa o comportamento biológico agressivo da doença fica claro através da presença de recidivas, algumas delas de maneira precoce. **Objetivos:** Identificar os fatores de risco relacionados à recidiva geral e recidiva precoce dos cânceres de pulmão não pequenas células submetidos ao tratamento cirúrgico. **Método:** Estudo retrospectivo, tipo Coorte, de pacientes com câncer de pulmão, estádios clínicos I, II e III submetidos à ressecção cirúrgica completa cujos dados estão armazenados no Registro Brasileiro de Câncer de Pulmão. A população foi dividida em grupos: sem recidiva / com recidiva /com recidiva precoce (≤ 12 meses). Os grupos foram comparados com a finalidade de se identificar fatores associados à recidiva precoce e recidiva geral. Foi realizado modelo de regressão logística múltipla para determinar fatores de risco determinantes de recidiva precoce. **Resultados:** 2109 pacientes foram submetidos à cirúrgica entre 2014-2024. Com tempo mediano de seguimento de 21 meses, 339 pacientes apresentaram recidiva, dos quais 47,5% foram classificadas como precoce. Foram identificadas as seguintes variáveis com significância estatística para recidiva geral: cT2 (OR 1,96; IC95% 1,37-2,7; $p<0,001$); cT3 (OR 3,03; IC95% 1,77-5,17; $p<0,001$); EC II (OR 1,62; IC95% 1,02-2,57; $p=0,040$) e lado esquerdo (OR 1,33; IC95% 1,03–1,71; $p=0,026$). Índice de Charlson 3-5 reduz o risco (OR 0,19; IC95% 0,07-0,54; $p=0,002$) Para recidiva precoce: CEC (OR 2,27; IC95%1,32-3,90; $p=0,003$) e cT3/4 (OR 2,07 IC95%1,06–4,025; $p=0,031$). Sexo feminino reduz o risco (OR 0,60; IC95% 0,37-0,96; $p=0,035$). **Conclusão:** São preditores de recidiva geral a categoria cT, lateralidade esquerda e estágio clínico (sistema TNM). Para recidiva precoce, sexo masculino, histologia escamosa e categoria cT são preditores independentes.

Palavras-chave: Neoplasias Pulmonares. Recidiva precoce. Cirurgia.

ABSTRACT

Ribeiro JHA. **Fatores de risco para recidiva em paciente portadores de câncer de pulmão não pequenas células estágios I, II e III submetidos a tratamento cirúrgico: estamos selecionando adequadamente os nossos pacientes?** São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2025.

Introduction: Lung cancer is one of the leading causes of mortality worldwide. In Brazil, the National Cancer Institute (INCA) estimates approximately 32,560 new cases per year of lower respiratory tract cancers for the 2023–2025 triennium. Even among patients with early-stage disease undergoing curative-intent surgery, the aggressive biological behavior of lung cancer is evident through the occurrence of recurrences, some of them developing at an early stage.

Objectives: To identify risk factors associated with overall and early recurrence in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with surgical resection. **Methods:** This retrospective cohort study included patients with NSCLC, clinical stages I–III, who underwent complete surgical resection, with data retrieved from the Brazilian Lung Cancer Registry. Patients were divided into three groups: no recurrence, recurrence, and early recurrence (≤ 12 months). Groups were compared to identify factors associated with overall and early recurrence. A multivariate logistic regression model was applied to determine independent risk factors for early recurrence. **Results:** A total of 2109 patients underwent surgery between 2014 and 2024. With a median follow-up of 21 months, 339 patients developed recurrence, of which 47.5% were classified as early. The following variables were significantly associated with overall recurrence: cT2 (OR 1.96; 95% CI 1.37–2.70; $p < 0.001$), cT3 (OR 3.03; 95% CI 1.77–5.17; $p < 0.001$), stage II disease (OR 1.62; 95% CI 1.02–2.57; $p = 0.040$), and left-sided tumors (OR 1.33; 95% CI 1.03–1.71; $p = 0.026$). A Charlson Comorbidity Index of 3–5 was associated with a lower recurrence risk (OR 0.19; 95% CI 0.07–0.54; $p = 0.002$). For early recurrence, squamous cell carcinoma (OR 2.27; 95% CI 1.32–3.90; $p = 0.003$) and cT3/4 tumors (OR 2.07; 95% CI 1.06–4.025; $p = 0.031$) were significant predictors, while female sex was protective (OR 0.60; 95% CI 0.37–0.96; $p = 0.035$). **Conclusion:** Independent predictors of overall recurrence were cT category, left-sided tumor location, and clinical stage (TNM system). For early recurrence, male sex, squamous histology, and cT category were independent predictors.

Keywords: Lung Neoplasms. Early recurrence. Surgery.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Gráfico de sobrevida livre de recidiva da população analisada	28
Figura 2	Gráfico de sobrevida global dos pacientes com recidiva vs. recidiva precoce - $p < 0,001$	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados Demográficos da População Estudada.....	20
Tabela 2	Testes de associação das variáveis relacionadas à recidiva	24
Tabela 3	Regressão logística aplicada aos fatores associados à recidiva.	25
Tabela 4	Testes de associação das variáveis relacionadas à recidiva precoce.....	26
Tabela 5	Regressão logística dos fatores associados à recidiva precoce	27

LISTA DE SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa.
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory.
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network.
OMS	Organização Mundial da Saúde.
PET/CT	Tomografia por emissão de pósitrons / Tomografia computadorizada (do inglês Positron Emission Tomography / Computed Tomography).
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	OBJETIVOS	15
2.1	Objetivos Geral.....	15
2.2	Objetivo Específico	15
3	MÉTODO	16
3.1	Tipo de Estudo.....	16
3.2	População do Estudo.....	16
3.3	Questões Éticas.....	17
3.4	Coleta de Dados.....	17
3.5	Análise dos Dados	17
4	RESULTADOS	19
5	DISCUSSÃO	29
6	CONCLUSÃO.....	39
7	REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas, em conjunto, mostram-se como uma das principais causas de morte. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde-OMS, até o final deste século o câncer deve ocupar o primeiro lugar em mortalidade global, posição que hoje pertence as doenças cardiovasculares. Boa parte destes números são atribuídos às neoplasias malignas dos pulmões, doença de alta incidência e mortalidade. No ano de 2022 o GLOBOCAN, estimou 2,48 milhões de casos novos (12,4% do total de casos de câncer) e 1,81 milhões de mortes (18,7% do total de mortes por câncer), fazendo do câncer de pulmão a principal causa de morte oncológica ¹. Dados brasileiros publicados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimam 18.020 casos novos de câncer de pulmão em homens e 14.540 em mulheres para cada ano do triênio 2023-2025, colocando-o entre uma das neoplasias de maior incidência em nosso país ².

Até o início do século XX o câncer de pulmão não era doença comum. Porém, os anos que sucederam o período da Segunda Grande Guerra foram marcados por um aumento expressivo dos casos na América do Norte. A comunidade médica buscou respostas ao fenômeno, o qual foi posteriormente atribuído, por estudos retrospectivos, ao consumo do tabaco ³. Dentre estas publicações, destaca-se a de autoria de Doll e Hill, que além da relação causal, estabeleceu uma relação dose-dependente ⁴.

O documento “*Smoking and Heath*” publicado no início da década de 1960 pelas autoridades americanas marcou o início das campanhas governamentais para controle do tabagismo ⁵. No Brasil, as atividades desenvolvidas pela Política Nacional de Controle do Tabaco contribuíram para a queda gradual na prevalência de fumantes. Em 1989, 34,8% dos adultos brasileiros eram tabagistas, segundo dados da Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição (PNSN). Em 2003 e 2008 este número caiu para 22,4 e 18,5%, respectivamente. Em números mais recentes publicados pelo Vigitel Brasil, em 2024, demonstraram um aumento no percentual de fumantes com mais de 18 anos no Brasil, chegando a 11,6% da população adulta. O aumento foi observado entre homens e mulheres, com prevalência de 13,8 e 9,8, respectivamente. Estes dados, ainda preliminares, quebram a sequência de queda observada desde o ano de 2007 ⁶.

O câncer de pulmão é uma doença de comportamento biológico agressivo e prognóstico reservado, sobretudo quando diagnosticada tardiamente. Nos estágios iniciais, tem tendência a ser assintomática ou manifestar-se de maneira inespecífica. Assim, muitos pacientes são diagnosticados no momento em que cirurgia curativa já perdeu o seu papel ⁷. O rastreamento é a estratégia que busca o diagnóstico precoce e a redução de mortalidade. São critérios ideais ao

rastreamento: Alta incidência; Fator de risco bem estabelecido; História natural conhecida; Estágio pré-clínico no qual a doença pode ser diagnosticada e benefício da detecção e tratamento maior do que se a doença fosse tratada no momento habitual do diagnóstico. Inicialmente o benefício do rastreamento das neoplasias pulmonares foi estudado em ensaios que utilizaram a radiografia de tórax, associada ou não a citologia oncológica do escarro, porém, nenhum deles demonstrou redução de mortalidade ⁸. O desenvolvimento de tecnologias em diagnóstico por imagem e a disponibilidade de tomógrafos com multicanais, capazes de gerar imagens de alta resolução expondo os pacientes a menores níveis de radiação, mudaram este cenário. Esses recursos foram explorados inicialmente em estudos observacionais nos quais ficou claro o potencial de detecção de nódulos cada vez menores, dentre eles, tumores iniciais. Baseando-se nesses dados, em 2011, foi publicado o primeiro estudo clínico randomizado que demonstrou redução da mortalidade em até 20% numa população de alto risco rastreada com tomografias de tórax de baixa dose ⁹. Nos anos seguintes, outras publicações reafirmaram o benefício, destacando-se o estudo europeu NELSON ¹⁰. Assim, o rastreamento do câncer de pulmão foi incorporado às diretrizes de muitas entidades médicas internacionais como a *National Comprehensive Cancer Network* ¹¹. Em âmbito nacional, em 2024 foram publicadas as primeiras recomendações brasileiras, elaboradas em conjunto pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem ¹⁹. Apesar de toda evidência, maior parte dos possíveis candidatos não se encontra dentro destes programas de rastreamento, como publicado em 2017 pelo *Centers for Disease Control and Prevention* norte-americano. Seja pela indisponibilidade ou custo do método de imagem adequado, sobretudo fora dos grandes centros e capitais, ou mesmo desconhecimento dos profissionais que prestam os cuidados primários destes pacientes¹².

Cerca de 15 a 20% dos pacientes com câncer de pulmão são diagnosticados em fases precoces e são candidatos ao tratamento cirúrgico com intenção curativa. Mesmo quando estadiados adequadamente, por métodos de imagem de alta sensibilidade, ou até através da avaliação invasiva do mediastino quando indicado, é esperado que entre 15 a 20% dos pacientes em estádios I e 30 a 40% dos pacientes em estágio II tenham recidiva durante o seguimento ¹³. Boa parte das recaídas é diagnosticada por métodos de imagem nos primeiros 2 anos em pacientes assintomáticos ¹³⁻¹⁴. O estadiamento patológico TNM é um dos principais preditores deste risco ¹⁵.

Outras publicações na literatura apontaram fatores relacionados a recidiva além do estadiamento. Padrões histológicos específicos, como sólido e micropapilífero, células tumorais

circulantes presentes em amostras sanguíneas coletadas logo após a ressecção, entre outros, conferem pior prognóstico ¹⁶⁻¹⁷. Alguns padrões radiológicos também estão relacionados a doenças de comportamento agressivo ¹⁸. Lee et al. ¹³ reportaram que a invasão de pleura visceral e intensidade de captação em PET/CT são fatores de risco independentes para recidiva.

Conduto, todos esses dados disponíveis na literatura avaliaram as recidivas de maneira geral. Carecem estudos que avaliam especificamente fatores preditores de recidiva precoce em pacientes submetidos a ressecção cirúrgica. Podemos considerar que pacientes que apresentem este padrão (recidiva com intervalo de tempo inferior a 12 meses a partir da data do tratamento) não foram selecionados adequadamente para a cirurgia. Assim devemos buscar as características preditoras que quando identificadas mudem a conduta terapêutica e possam poupar pacientes de procedimentos cirúrgicos possivelmente fúteis, ou, selecioná-los para tratamentos complementares sejam em cenário neo ou adjuvante.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Identificar os fatores de riscos para recidiva em qualquer momento do seguimento dos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica completa do câncer de pulmão.

2.2 Objetivo Específico

Identificar fatores clínicos e patológicos associados à recidiva precoce das neoplasias malignas de pulmão não pequenas células estágios clínicos I, II ou III (TNM 8ª edição) submetidas à ressecção cirúrgica completa com finalidade curativa.

3 MÉTODO

3.1 Tipo de Estudo

Estudo retrospectivo, observacional, cujos participantes apresentavam o diagnóstico de câncer de pulmão, estádios clínicos I, II e III e foram submetidos à ressecção cirúrgica completa.

Os dados clínicos dos participantes pertencem ao Registro Brasileiro de Câncer de Pulmão (RBCP), que consiste em um registro dos dados de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células tratados cirurgicamente. O RBCP foi criado em 2012 inicialmente como o Registro Paulista por iniciativa da Disciplina de Cirurgia Torácica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), com início de coleta de dados em 2014. Atualmente é um banco de dados multicêntrico, com participação voluntária de instituições públicas e privadas atuantes no tratamento do câncer de pulmão de todo o Brasil. Atualmente participam do RBCP instituições como: Hospital das Clínicas da FMUSP (HC /INCOR/ICESP), A.C.Camargo Cancer Center, USP Ribeirão Preto, Hospital Santa Paula, FAMERP, Hospital São Luiz Itaim, UNIFESP, entre outros²⁰.

A participação do A.C.Camargo Cancer Center no RBCP foi aprovada pelo CEP, sob o número 2265/16, com título de "Implementação do Registro Paulista do Tratamento Cirúrgico de Câncer de Pulmão"²⁰.

Os dados são coletados através da plataforma REDCap® que é disponibilizada pela FMUSP. Os dados de identificação são anonimizados e cada instituição tem acesso livre apenas aos seus próprios dados. A utilização de dados de outras instituições depende da aprovação do Comitê Geral de Dados do RBCP, e serão fornecidos de forma anonimizada e limitados aos dados específicos que interessam ao projeto de pesquisa em questão²⁰.

3.2 População do Estudo

Os critérios de inclusão foram os seguintes: Maiores de 18 anos; Diagnóstico de Câncer de Pulmão Não Pequenas Células, submetidos a tratamento cirúrgico com finalidade curativa, estadiamento clínico I, II ou III (TNM 8ª edição); Estadiamento completo com PET/CT ou tomografias de tórax, abdômen e cintilografia óssea, Ressonância Nuclear Magnética (RNM) ou Tomografia do cérebro. Foram excluídos aqueles com diagnóstico de tumores carcinoides brônquicos e carcinomas neuroendócrinos de grandes células;

O número de pacientes foi obtido através de amostragem de conveniência do banco de dados do Registro Brasileiro de Câncer de Pulmão. A população foi dividida em dois grupos: 1. Com recidiva; 2. Sem recidiva.

Consideramos recidiva precoce aquela em que o intervalo de tempo foi inferior a 12 meses a partir da data da cirurgia. Recidiva locorregional foi considerada aquela restrita ao hemitórax ipsilateral, ou seja, parênquima pulmonar remanescente (lobo ipsilateral), coto brônquico ou linfonodos regionais. Foram consideradas recidivas à distância aquelas que ocorreram no pulmão contralateral, ou em qualquer outro órgão.

3.3 Questões Éticas

Foram utilizados dados de banco preexistente, já anonimizados (em sistema REDCap®), vinculados e aprovados para a participação do Hospital AC Camargo no projeto de “Implementação do Registro Paulista de Câncer”, aprovado pelo CEP, sob o número 2265/16. Por este motivo, solicitamos a dispensa do termo de consentimento informado para estes sujeitos já incluídos no banco de dados.

3.4 Coleta de Dados

A amostragem dos participantes do estudo foi obtida por conveniência, considerando os dados de participantes armazenados no Registro Brasileiro do Câncer de Pulmão (CEP nº2265/16). Foram analisados os seguintes dados clínicos: Gênero; Idade; Tabagismo; índice de comorbidades de Charlson; Estágio Clínico (TNM), Localização do tumor; Lateralidade; Status dos linfonodos mediastinais na tomografia e no PET/CT; estadiamento invasivo do mediastino.

Os seguintes dados pós-operatórios foram analisados: Tipo de ressecção; Via de acesso; Estágio patológico (TNM 8ª edição); Tipo histológicos; Invasão da pleura; Invasão linfovascular e perineural; *STAS* (*Spread Through Air Space*) e envolvimento linfonodal extracapsular. Os diagnósticos de recidiva foram considerados através da identificação de sinais e sintomas observados nas consultas de seguimento e de achados suspeitos nos exames de imagem. O diagnóstico de recidiva poderia ser confirmado por biópsia ou por evolução clínica (exames de imagem). A data da recorrência é aquela da primeira detecção de lesão a partir da data final do último tratamento realizado (cirurgia, quimioterapia ou radioterapia adjuvantes).

3.5 Análise dos Dados

Os dados coletados foram inseridos em Banco construído no sistema REDCap® (*Research Electronic Data Capture*) institucional. O REDCap® é um software livre, em uma plataforma digital com uso amigável, especializado em captura de dados de pesquisa com enfoque em dados clínicos. Esta abordagem permite o compartilhamento das informações entre

os grupos de pesquisa institucionais segundo as regras de proteção e segurança dos dados, incluindo anonimização dos participantes de pesquisa.

Para resumir as variáveis quantitativas, foram consideradas as medidas resumo de posição e dispersão, como média, mediana, desvio padrão e valores mínimo e máximo. As frequências absoluta e relativa (%) foram utilizadas para as variáveis qualitativas. As variáveis categóricas são expressas em valores absolutos e frequência. As variáveis contínuas são expressas através de medidas de tendência central (média ou mediana) e de dispersão (desvio padrão ou variação mínimo-máximo).

Para avaliar a associação entre os desfechos (recidiva e recidiva precoce) e as variáveis qualitativas, foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando apropriado.

Foi utilizado o método de Kaplan-Meier para estimar a sobrevida livre de doença para toda a população a partir da data da cirurgia até a data da recidiva. Foi realizado o cálculo da sobrevida global estimada pelo método de Kaplan-Meier a partir da data da cirurgia até a data da última informação clínica ou até a data do óbito para os pacientes que apresentaram recidiva. As curvas de recidiva ≤ 12 meses e > 12 meses foram comparadas através do teste de log-rank.

Foram feitos modelos de regressão logística múltipla com base nos resultados dos testes de associação de variáveis pré-operatórias previamente determinadas, incluindo as variáveis com valor de $p < 0,1$. O nível de significância adotado foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas por meio do software IBM SPSS versão 28.

4 RESULTADOS

Foram analisados os dados de 2109 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células submetidos a tratamento cirúrgico com finalidade curativa, entre os anos de 2014 e 2024, cujos dados foram inscritos na base do Registro Brasileiro de Câncer de Pulmão. A idade mediana da população era de 67,6 anos no momento do tratamento. A maioria eram mulheres (56,8%). Quinhentos e sessenta e três (26,7%) deles nunca haviam consumido tabaco. A maioria dos pacientes apresentavam histórico de tabagismo, seja ele prévio (47,1%) ou atual (21,1%). Observa-se que 1276 pacientes (60,6%) apresentavam Índice de Charlson com pontuação entre 3 e 5. O tipo histológico mais comum era adenocarcinoma (73%), seguido dos carcinomas espinocelulares (19,3%) e outros (7,6%). A maior parte dos tumores localizava-se à direita (59,1%). Os lobos superiores foram os mais frequentemente acometidos (55,73%).

Pouco mais da metade das lesões primárias (53,9%) foram estagiadas como cT1. As tomografias pré-operatórias mostraram linfonodos mediastinais com dimensões preservadas em 84% dos casos. O PET foi realizado em 1705 pacientes (80,8%), dos quais 330 (15,6%) apresentaram captação nos linfonodos mediastinais. Mil trezentos e setenta e três (70,6%) foram agrupados no estágio I. Os estágios II e III agrupavam 17,7 e 11,7% dos pacientes, respectivamente.

A maior parte dos pacientes foi submetido à lobectomia/bilobectomia (79,3%) e teve sua cirurgia realizada por técnicas minimamente invasivas, seja VATS (43%) ou RATS (31,8%). Em relação a extensão da linfadenectomia, mais da metade dos paciente foram submetidos a disseções sistemáticas. Apenas 1,7% dos pacientes não tiveram nenhum linfonodo amostrado. Pouco mais da metade (50,5%) tiveram como fonte pagadora convênios/particular.

Com relação aos resultados anatomopatológicos pós-operatórios, 67,1% das lesões eram completamente sólidas. Êmbolos tumorais linfáticos e vasculares foram detectados em 18,3% e 14,8% das lesões, respectivamente. Apenas 104 (4,9%) das lesões apresentavam invasão perineural. As membranas pleurais, seja visceral ou parietal, apresentavam infiltração em 447 (20,8%) pacientes. Quatrocentos e trinta e oito pacientes apresentavam disseminação pelos espaços aéreos (*Spread Through Air Spaces* - STAS). O estágio patológico pT1 foi observado em 42,8% dos pacientes. Linfonodos das cadeias N1 e N2 foram positivos em 174 (8,3%) e 166 (7,9%) casos, respectivamente. Destes, menos da metade apresentava extravasamento extracapsular. Os dados demográficos estão demonstrados na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Dados Demográficos da População Estudada. São Paulo, 2025.**(continua)**

Idade (anos)	Mediana (variação)	67,5 (20,9 - 85)
Características		n (%)
Sexo	Masculino	912 (43,2)
	Feminino	1197 (56,8)
Escore de Charlson	0-2	147 (6,9)
	3-5	1276 (60,6)
	6-8	638 (30,2)
	9-17	48 (2,2)
Tabagismo	Nunca fumou	563 (26,7)
	Ex-tabagista (parou > 1 mês antes da cirurgia)	1003 (47,6)
	Tabagista atual	445 (21,1)
	SI	98 (4,6)
Subtipo Histológico	Adenocarcinoma	1540 (73)
	CEC	408 (19,3)
	Outros	161 (7,6)
Localização	Lobo Superior	1175 (55,7)
	Lobo Médio	161 (7,6)
	Lobo Inferior	773 (36,7)
Lateralidade	Direita	1247 (59,1)
	Esquerda	862 (40,9)
Linfonodos N2 (TC)	Negativos	1771 (84)
	LFN $\geq$ 1cm	250 (11,9)
	SI	88 (4,2)
Linfonodos N2 (PET/CT)	Captação N2	330 (15,6)
	Sem captação N2	1375 (65,2)
	Não realizado	295 (14)
	SI	109 (5,2)

Tabela 1 - Dados Demográficos da População Estudada. São Paulo, 2025.**(continuação)**

Características		n (%)
Categoria cT	Tis/mi	122 (5,8)
	T1a	195 (9,2)
	T1b	558 (26,5)
	T1c	383 (18,2)
	T2a	309 (14,7)
	T2b	125 (5,9)
	T3	209 (9,9)
	T4	116 (5,5)
	SI	83 (3,9)
Categoria cN	N0	1819 (86,2)
	N1	86 (4,1)
	N2	114 (5,4)
	SI	83 (3,9)
cTNM	I	1373 (70,6)
	II	345 (17,7)
	III	227 (11,7)
	SI	174 (8,1)
Tipo de ressecção realizada	Lobectomy/Bilobectomy	1673 (79,3%)
	Pneumectomy	62 (2,9%)
	Segmentectomy/Cunha	362 (17,1%)
Acesso Realizado	Toracotomy	529 (25,1)
	VATS	906 (43)
	RATS	671 (31,8)
	SI	3 (0,1)
Linfadenectomia	Sem amostragem	35 (1,7)
	Biópsia seletiva	10 (0,5)
	Amostragem	301 (14,3)
	Dissecção lobo específica	187 (8,9)
	Dissecção sistemática	1279 (60,6)
	Dissecção estendida	199 (9,4)
	SI	98 (4,6)

Tabela 1 - Dados Demográficos da População Estudada. São Paulo, 2025.**(conclusão)**

Fonte pagadora	SUS	1033 (49)
	Convênio/Particular	1067 (50,6)
	SI	9 (0,4%)
Tumor Semi-sólido	Não	1422 (67,1)
	Sim	446 (21,1)
	SI	241 (11,4)
Invasão Linfática	Sem Invasão	1471 (69,7)
	Com Invasão	386 (18,3)
	SI	252 (11,9)
Invasão Vascular	Nenhuma	1559 (73,9)
	Microscópica	270 (12,8)
	Macroscópica	42 (2)
	SI	238 (11,3)
Invasão Pleural	Não	1445 (68,5)
	Sim	438 (20,8)
	SI	226 (10,7)
Invasão Perineural	Não	1696 (80,4)
	Sim	103 (4,9)
	SI	310 (14,7)
STAS	Ausente	907 (43)
	Presente	438 (20,8)
	Não reportado	764 (36,2)
Envolvimento Extracapsular	Não	274 (80,5)
	Sim	66 (19,5)
	SI	225 (10,7)
Categoria pT	Tis/mi	172 (8,1)
	T1a	221 (10,5)
	T1b	426 (20,2)
	T1c	255 (12,1)
	T2a	405 (19,2)
	T2b	118 (5,6)
	T3	201 (9,5)
	T4	106 (5,0)
	SI	193 (9,2)
Categoria pN	N0	1570 (74,4)
	N1	174 (8,3)
	N2	166 (7,9)
	SI	191 (9,1)

Fonte: Elaboração do autor

O tempo mediano de seguimento foi de 21 meses (variando de 0 a 120 meses), 339 pacientes (16,1%) apresentaram recidiva, das quais, 161 (47,5%) ocorreram dos primeiros 12 meses de seguimento. O padrão mais comum de recidiva foi à distância (215 pacientes – 63,4%) sendo o sistema nervoso central o local mais acometido (72 pacientes – 21,2%). Outros sítios comuns foram ossos (57 pacientes – 16,8%), fígado (24 pacientes – 7%) e adrenais (17 pacientes – 5%). Segundos tumores primários de pulmão foram detectados em 33 pacientes ao longo do seguimento.

As Tabelas 2 e 4 demonstram as variáveis que, quando submetidas aos testes de associação, obtiveram o valor de $p < 0,1$, sendo assim, incluídas nos modelos de regressão logística.

Após as regressões, foram identificados como fatores de risco para recidiva a pontuação entre 3-5 no Índice de Charlson, o componente T do estadiamento clínico, os grupamentos TNM e a lateralidade esquerda. Os tipos histológicos menos comuns, mostraram risco menor de recidiva em relação aos adenocarcinomas **Tabela 3**.

Para as recidivas precoces, os carcinomas espinocelulares, mostraram-se como fatores de risco em comparação aos adenocarcinomas. Paciente masculinos apresentaram maior risco, bem como aqueles com tumores maiores, classificados como T3 e T4 **Tabela 5**.

Tabela 2 - Testes de associação das variáveis relacionadas à recidiva. São Paulo, 2025.
(continua)

		Recidiva		
		Não	Sim	Total
Sexo				
	Masculino	743 (41,9%)	169 (49,8%)	912 (43,2%)
	Feminino	1027 (58,1%)	170 (50,2)	1197 (56,8%)
	Total	1770	339	2109
		$p = 0,004$		
Índice de Charlson				
	0-2	138 (7,8%)	9 (2,6%)	147 (7%)
	3-5	1067 (60,3%)	209 (61,6%)	1276 (60,5%)
	6-8	531 (30%)	107 (31,6%)	638 (30,3%)
	9-17	34 (1,9%)	14 (4,2%)	48 (2,3%)
	Total	1770	339	2109
		$p = 0,001$		
Subtipo histológico				
	Adenocarcinoma	1298 (73,3%)	242 (71,4%)	1540 (73%)
	CEC	318 (18%)	90 (26,5%)	408 (19,3%)
	Outros	154 (8,7%)	7 (2,1%)	161 (7,6%)
	Total	1770	339	2109
		$p < 0,001$		
Lateralidade				
	Direito	1066 (60,2%)	181 (53,4%)	1247(59,1%)
	Esquerdo	704 (39,8%)	158 (46,6%)	862 (40,9%)
	Total	1770	339	2109
		$p = 0,022$		
cT				
	1	1016 (64,8%)	120 (36,8%)	1136 (59,9%)
	2	343 (21,9%)	91 (27,9%)	434 (22,9%)
	3	134 (8,5%)	75 (23%)	209 (11%)
	4	76 (4,8%)	40 (12,3%)	116 (6,1%)
	Total	1569	326	1895
		$p < 0,001$		

Tabela 2 - Testes de associação das variáveis relacionadas à recidiva. São Paulo, 2025.
(conclusão)

cN				
	0	1539 (91,2%)	280 (84,6%)	1819 (89,8%)
	1	67 (4%)	19 (5,7%)	86 (4,2%)
	2	82 (4,8%)	32 (9,7%)	114 (5,6%)
	Total	1688	331	2026
<i>p</i> = 0,001				
cTNM				
	I	1220 (75,4%)	153 (46,8%)	1373 (70,6%)
	II	244 (15,1%)	101 (30,9%)	345 (17,7%)
	III	154 (9,5%)	73 (22,3%)	227 (11,7%)
	Total	1618	327	1986 (100%)
<i>p</i> < 0,001				

Fonte: Elaboração do autor

Tabela 3 - Regressão logística aplicada aos fatores associados à recidiva. São Paulo, 2025.
(continua)

Fator	Odds ratio	IC 95%	p valor
Sexo masculino		Referência	
Sexo feminino	0,911	0,702 – 1,181	0,482
Escore de Charlson			
0-2		Referência	
3-5	0,196	0,070 – 0,549	0,002
6-8	0,625	0,315 – 1,241	0,179
9-17	0,535	0,237 – 1,073	0,078
Subtipo			
Adenocarcinoma		Referência	
CEC	0,953	0,703 – 1,290	0,754
Outros	0,219	0,034 – 0,512	<0,001
cT			
cT1		Referência	
cT2	1,9626	1,371-2,707	<0,001
cT3	3,032	1,775-5,176	<0,001
cT4	2,038	0,732-5,677	0,173

Tabela 3 - Regressão logística aplicada aos fatores associados à recidiva. São Paulo, 2025.
(conclusão)

cN				
	cN0		Referência	
	cN1	0,810	0,429-1,530	0,517
	cN2	0,902	0,340-2,396	0,837
cTNM				
	I		Referência	
	II	1,623	1,022 -2,576	0,040
	III	2,437	0,849 – 6,997	0,098
Lateralidade				
	Direito		Referência	
	Esquerdo	1,331	1,034 – 1,713	0,026

Fonte: Elaboração do autor

Tabela 4 - Testes de associação das variáveis relacionadas à recidiva precoce. São Paulo, 2025.
(continua)

		Recidiva		
		≤ 12 meses	> 12 meses	Total
Sexo				
	Masculino	95 (59%)	74 (41,6%)	169 (49,9%)
	Feminino	66 (41%)	104 (58,4%)	170 (50,1%)
	Total	161	178	339
				$p = 0,002$
Subtipo histológico				
	Adenocarcinoma	98 (60,9%)	144 (80,9%)	242 (71,4%)
	CEC	59 (36,6%)	31 (17,4%)	90 (26,5%)
	Outros	4 (2,5%)	3 (1,7%)	7 (2,1%)
	Total	161	178	339
				$p < 0,001$
cT				
	cT1	43 (27,2%)	77 (45,8%)	120 (36,8%)
	cT2	40 (25,3%)	51 (30,4%)	91 (27,9%)
	cT3	47 (29,8%)	28 (16,6%)	75 (23%)
	cT4	28 (17,7%)	12 (7,2%)	40 (12,3%)
	Total	158	168	326
				$p < 0,001$

Tabela 4 - Testes de associação das variáveis relacionadas à recidiva precoce. São Paulo, 2025.
(conclusão)

cTNM			
I	57 (35,8%)	96 (57,1%)	153 (46,8%)
II	55 (34,6%)	46 (27,4%)	101 (30,9%)
III	47 (29,6%)	26 (15,5%)	73 (22,3%)
Total	159	168	327
$p < 0,001$			

Fonte: Elaboração do autor

Tabela 5 - Regressão logística dos fatores associados à recidiva precoce. São Paulo, 2025.

Fator	Odds ratio	IC 95%	p valor
Sexo masculino		Referência	
Sexo feminino	0,602	0,376-0,964	0,035
Subtipo			
Adenocarcinoma		Referência	
CEC	2,273	1,324-3,903	0,003
Outros	1,738	0,293 – 10,309	0,543
cT			
cT1/T2		Referência	
cT3/4	2,075	1,069 – 4,025	0,031
cTNM			
I		Referência	
II	1,197	0,615 – 2,331	0,597
III	1,759	0,823 – 3,758	0,145

Fonte: Elaboração do autor

A população como um todo apresentou tempo de sobrevida global mediana de aproximadamente 105 meses (**Figura 1**). A sobrevida mediana naqueles que apresentaram recidiva foi de 59 meses. Quando comparamos as curvas da população que apresentou recidiva precoce (mediana estimada em 34 meses) com aqueles que apresentaram com mais de um ano (mediana estimada em 78 meses) verificamos diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) (**Figura 2**)

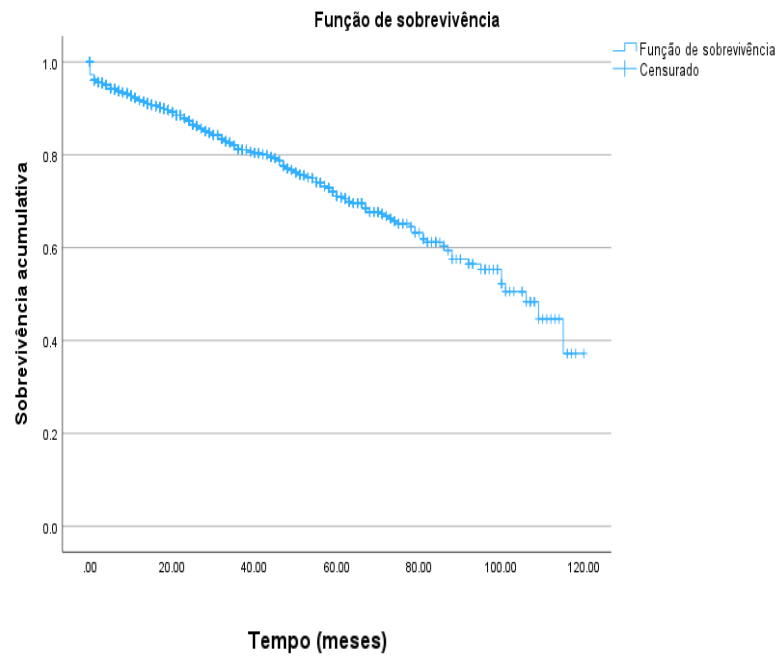


Figura 1 – Gráfico de sobrevida livre global da população analisada. São Paulo, 2025.

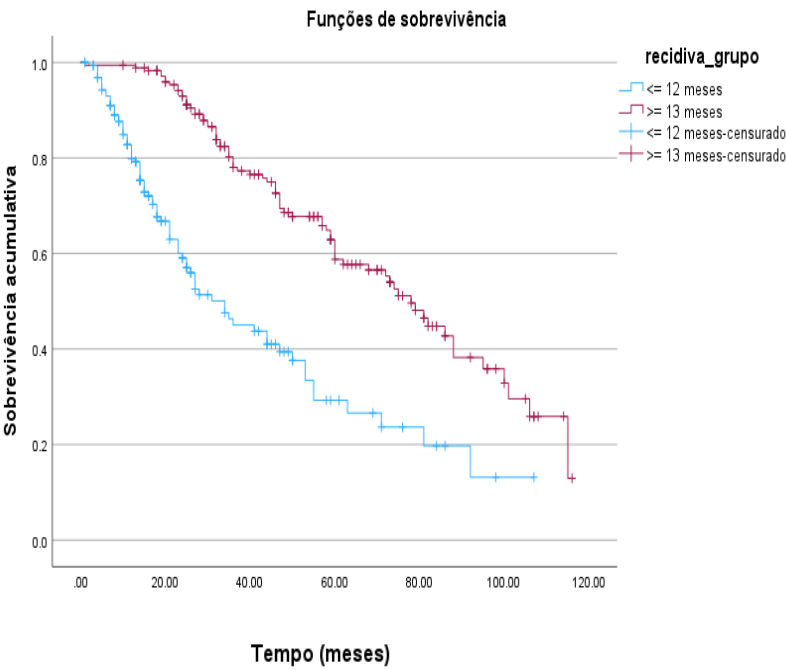


Figura 2 – Gráfico de sobrevida global dos pacientes com > 12 meses vs. ≤ 12 meses - $p < 0,001$. São Paulo, 2025.

5 DISCUSSÃO

A sobrevida mediana dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células submetidos a tratamento cirúrgico varia amplamente. No presente estudo chegou a 105 meses levando em consideração toda a população estudada, independente do estágio. Em grandes coortes de pacientes com doenças iniciais (IA-IIIa), a sobrevida mediana global após ressecção cirúrgica situa-se entre 60 e 80 meses, com taxas de sobrevida global em 5 anos de 77% para a população geral operada, sendo superiores nos estágios precoces (até 93% no estágio IA) e inferiores na doença localmente avançada (52% no estágio IIIa) ²¹. Em pacientes idosos selecionados para o tratamento tendem a apresentar sobrevidas inferiores, sobretudo naquelas com idade superior aos 90 anos onde a sobrevida não ultrapassa os 43 meses ²². Atribuímos a maior sobrevida da população deste estudo ao fato dela ser composta majoritariamente por pacientes com doenças precoces, dos quais mais de 70% apresentavam linfonodos livres de comprometimento tumoral na avaliação anatomopatológica pós-operatória. É de notório conhecimento o papel prognóstico do comprometimento linfonodal do mediastino. Pacientes N2 apresentam risco significativamente maior de recorrência à distância e de morte, com *hazard ratio* para óbito de aproximadamente 2,3 em relação a N0, mesmo se submetidos à ressecção completa ²³. No grupo de pacientes que apresentam a recidiva após o tratamento cirúrgico curativo a sobrevida está diretamente relacionado ao intervalo livre de doença a partir da ressecção. Pacientes que apresentaram a recorrência após 12 meses apresentaram maior sobrevida em relação aos pacientes que apresentaram recidiva mais precocemente. A literatura demonstra que quanto mais precoce for a recidiva após o tratamento cirúrgico, pior é a sobrevida global desses pacientes. Recorrências nos primeiros meses após o término do tratamento estão associadas a tumores de maior agressividade biológica, resistência ao tratamento e maior carga tumoral residual, refletindo em menor tempo de sobrevida. Estudos multicêntricos demonstram que a recidiva dentro de 6 meses após a cirurgia está associada ao maior risco de óbito, com *hazard ratio* significativamente elevado para sobrevida pós-recidiva, enquanto recorrências mais tardias (após 2 anos) não impactam negativamente a sobrevida pós-recidiva ²⁴⁻²⁶.

Em tempo mediano de seguimento de 21 meses, 347 (16,1%) dos pacientes estudados apresentaram recidiva, sendo um pouco menos da metade acontecendo antes de 12 meses de acompanhamento. A taxa de recidiva em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células submetidos à ressecção cirúrgica varia amplamente. Para doença em estágios I e II, a incidência cumulativa de recidiva em 5 anos após ressecção completa situa-se tipicamente entre

17% e 26%²⁷⁻²⁹. Dados do *National Lung Screening Trial* (NLST)⁹ mostram uma incidência cumulativa de recidiva em 5 anos de 20,1% (IC 95%: 16,5%-23,9%) para pacientes com CPNPC estágio I-II submetidos a lobectomia ou bilobectomia, sendo a maioria das recidivas em sítios à distância, mesmo padrão apresentado pelos pacientes participantes deste trabalho. Duzentos e quinze pacientes apresentaram recidivas à distância. Isto representa mais de 50% do total de recidivas. Algumas revisões sistemáticas e meta-análises demonstram que a recorrência em 5 anos para estágio I chega aos 18% a 22%, enquanto para estágio II pode alcançar a 26%^{28 30}. Pacientes com doença em estágio III, a taxa de recidiva é consideravelmente maior, entre 52% e 70% em 5 anos, mesmo após a realização de tratamentos adjuvantes^{27 28}. Em subanálise do ensaio publicado por Altorki et al.³¹, a taxa de recidiva global em 5 anos para tumores pT1 foi de 27,5% e para tumores pT2 foi de 41,6%, com predomínio de recidivas sistêmicas em ambos os grupos. A recidiva locorregional isolada ocorre em cerca de 10% a 15% dos casos, enquanto a recidiva à distância é responsável por 15% a 24% dos casos, dependendo do estágio tumoral.

Analisando as variáveis pré-operatórias observamos que o sexo não se mostrou um fator de risco para recidiva. Curiosamente pacientes com pontuações pelo Índice de Comorbidades de Charlson CCI, do inglês *Charlson Comorbidity Index*) entre 3 e 5 apresentaram uma tendência a menor recidiva em relação a referência. Um padrão que não se repetiu nas pontuações maiores e que não seria esperado, comparativamente a literatura. O Índice de Charlson é uma ferramenta prognóstica validada e amplamente utilizada para se quantificar a carga de comorbidades em pacientes. Originalmente foi desenvolvido para se prever mortalidade em longo prazo, atribuindo pesos específicos a diferentes condições clínicas crônicas comuns como insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, neoplasias, insuficiência renal, entre outras. Cada condição recebe uma pontuação baseada em seu impacto no risco de mortalidade, e a soma desses pontos resulta no escore final.³² Aumentos graduais na pontuação estão associados a aumentos proporcionais no risco de mortalidade hospitalar e a longo prazo, bem como em eventos adversos clínico/cirúrgicos, tempo de internação e taxas de reinternação, em diferentes populações, incluindo pacientes submetidos a procedimentos invasivos³³. A literatura disponível concentra-se em correlacionar predominantemente os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de doença, sem especificar claramente o impacto do Escore de Charlson sobre o risco de recidiva. Birim et al.³⁴ avaliou a sobrevida livre de doença e demonstrou que o escore é um preditor independente de pior desfecho, sugerindo que pacientes com maior carga de comorbidades apresentam maior risco de recorrência ou morte por qualquer causa após a ressecção do câncer de pulmão. Em outra publicação, o mesmo autor reforça que

a ferramenta é superior à avaliação isolada de comorbidades individuais para estratificação prognóstica ³⁵. Os padrões histológicos mais comuns não apresentaram impacto sobre o risco de recidiva. Também, de maneira bem curiosa, histologias menos comuns, que representaram um pequeno percentual de toda a população, mostraram um impacto positivo em relação aos risco de recidiva. Lembrando que as neoplasias de diferenciação neuroendócrina foram excluídos desta análise. Somam-se nesta categoria as histologias adenoescamosas, de grandes células, de diferenciação sarcomatoide pleomórfica, carcinossarcomas, ou aquelas onde não se especificou o subtipo da neoplasia não pequenas células. Outro ponto que não vai de encontro com a literatura, uma vez que estes subtipos histológicos menos comuns tendem a apresentar comportamento biológico mais agressivo, que reflete em maior risco de recidiva, inclusive precocemente, e menor sobrevida global ³⁶. Os tumores localizados a esquerda apresentaram maiores taxas de recidiva, estatisticamente significativa. A literatura carece de dados que correlacionem a lateralidade do tumor primário como fator prognóstico independente para recidiva. Gao et al. ³⁷ publicaram dados retrospectivos de uma coorte de pacientes chineses submetidos a ressecção cirúrgica em que a localização dentro do lobo pulmonar, central em oposição a periférica, é determinante no risco de recidiva, mas não a lateralidade. Não é clara a razão para esta tendência. Lesões à esquerda apresentam riscos específicos quanto a complicações pós-operatórias, como acidentes vasculares cerebrais ³⁸. A linfadenectomia mediastinal esquerda completa, considerando os critérios da IALSC publicados por Rami-Porta et al. ³⁹, é um ato cirúrgico de execução técnica acessível mesmo aos cirurgiões torácicos em formação, quando acompanhados por seus preceptores. Lembramos que o acesso à maioria das cadeias linfonodais esquerdas (ligamento pulmonar, periesofágica, infracarinal, para-aórtica e janela aortopulmonar) pode ser realizado via transtorácica. Porém, a amostragem excisional dos linfonodos paratraqueais inferiores e superiores (cadeias 4L e 2L, respectivamente) é tecnicamente desafiadora quando realizada por via transtorácica, e, portanto, não é realizada rotineiramente. A disponibilidade do equipamento necessário e o domínio técnico da linfadenectomia vídeo assistida, *Video-assisted Mediastinoscopic Lymphadenectomy-VAMLA*, possibilita a amostragem das cadeias paratraqueais superiores e inferiores em até 28 e 100% dos casos, respectivamente ⁴⁰. Sabemos que o estadiamento invasivo do mediastino capaz de alcançar as cadeias paratraqueais esquerdas não é rotineiramente realizado em nosso país²⁰. Assim, pode-se pensar num primeiro momento que esta seria a razão para a maior recidiva, ou seja, o subestadiamento linfonodal mediastinal. Numa série retrospectiva multicêntrica de prática clínica, Wo et al. ⁴¹ demonstraram que a dissecação de 4L foi realizada em apenas 56,3% dos pacientes. Em análise de sobrevida, aqueles pacientes submetidos a

linfadenectomia 4L não apresentaram maior sobrevida, além de apresentarem maiores taxas de complicações pós-operatória. Assim, a dissecação englobando as cadeias 5 a 9 é suficiente para o estadiamento, uma vez que o comprometimento paratraqueal (4L) se dá, via de regra, no contexto de um envolvimento ganglionar extenso do mediastino em que outras cadeias mais acessíveis já estejam infiltradas pela neoplasia (doença de múltiplas estações).

A variável cT, que não reflete apenas o tamanho da lesão primária, mas também as relações que se dão com a anatomia pulmonar, com o mediastino e demais estruturas da anatomia torácica. A nona edição do TNM, baseada nas propostas publicadas pela comissão do projeto de estadiamento do câncer de pulmão da IASLC no ano de 2024, não apresenta mudanças nos critérios de classificação. Apesar dos pacientes com lesões patologicamente infiltrativas da parede torácica e pleura parietal (PL3) apresentarem curvas de sobrevidas piores em relação a outros descritores pT3 (tamanho, exemplo), chegando à proximidade das curvas dos tumores pT4, o mesmo não foi observada para infiltrações presumidas clinicamente (cT3), tanto da parede como da pleura parietal. Assim, por estas inconsistências, nenhuma realocação foi realizada ^{42 43}. Ainda na 8ª edição, o banco contendo os dados de mais de 70 mil pacientes foi analisado, e a estratificação de maior refinamento, dividindo os cT1 em T1a, T1b e T1c, cujos limites em diâmetro são ≤ 1 cm, 1–2 cm e 2–3 cm, respectivamente, foi proposta justamente porque a sobrevida e o risco de recidiva diferiam de modo significativo em cada uma das subcategorias, aumentando a cada centímetro acrescentado a medida do diâmetro tumoral. Além do tamanho, a invasão da pleura visceral foi identificada como fator independente de pior prognóstico ⁴². Zhang et al.⁴⁴ através da análise retrospectiva de uma base de dados populacional, disponibilizada pelo *Surveillance, Epidemiology and End Results*-SEER, reforçam a correlação entre o estadiamento tumoral cT e os desfechos oncológicos. Nesta publicação, a sobrevida câncer específica em 5 anos, dentre os mais de 2 mil pacientes incluídos, foi de 85.6%, 84.4%, 79.9%, 77.9%, 70.0%, 63.0%, and 61.7%, para T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, T3, and T4, respectivamente. Vale ressaltar que todos não apresentavam comprometimento nodal, seja ele hilar ou mediastinal. Apesar destas diferenças serem baseadas em critérios anatomopatológicos pós-operatórios, estas mesmas variáveis podem ser estimadas radiologicamente. Mesmo a invasão da pleura visceral pode ser predita clinicamente, através da medida tomográfica da espessura da membrana e extensão do seu contato com o tumor subjacente ^{45 46}. Os dados apresentados neste estudo não detalham as características tumorais que alocaram cada um dos pacientes em suas respectivas categoria cT (tamanho, localização junto aos brônquios, associação a atelectasia ou a pneumonite ou infiltração de estruturas adjacentes, por exemplo). Independente disto, observa-se a tendência significativa de pior

desfecho, traduzida em maior recidiva, conforme aumenta-se a categoria cT, especialmente a partir nas lesões cT2.

Quando se avalia os grupamentos pela 8ª edição do TNM, percebe-se a tendência ao maior risco de recidiva nos estágios II e III, embora estatisticamente não significativa neste último. O estágio III é um grupo bastante heregêneo, que engloba desde pacientes que possuem grandes lesões primárias (T4) na ausência de comprometimento ganglionar até aqueles portadores de infiltrações linfáticas do mediastino, em suas mais diversas extensões.⁴² Dentro deste grupo, mesmo para aqueles pacientes em que se associa, além da cirurgia, alguma modalidade de tratamento sistêmico seja ele combinado ou não à radioterapia, o risco de recidiva mantém-se superior aos 50%.⁴⁷ Superior aos 20-30% e 36-46% em 5 anos, nos estágios I e II, respectivamente, conforme publicado por Hung et al.⁴⁸

A despeito da influência negativa que a elevação categórica exerce sobre as taxas de recidiva nos estágios cT e grupamentos (TNM), não é percebida a mesma tendência conforme aumenta-se a extensão do envolvimento ganglionar avaliado clinicamente (cN) nos pacientes deste estudo. Dado que não vai de encontro aos resultados de alguns estudos relevantes, como será demonstrado adiante. A tabela 1 revele dados interessantes em relação ao status ganglionar dos pacientes estudados, como há de se esperar para uma coorte cirúrgica, grande parte dos pacientes foram estagiados como cN0. Apenas 86 (4%) e 114 (5,3%) pacientes apresentaram comprometimento intrapulmonar/hilar (N1) e mediastinal (N2) clinicamente detectável, respectivamente. Aqueles com linfonodos contralaterais ou supraclaviculares clinicamente comprometidos (cN3) não foram mencionados na tabela, por pertencerem a um grupo de uma doença é considerado irressecável. Separando os grupos pelo método do estadiamento clínico, independente da localização do linfonodo suspeito, 254 (11,8%) apresentavam linfonodos com menor diâmetro superior a 1cm pelo exame de tomografia. Uma pequena parcela (4,4%) não teve o status tomográfico dos linfonodos informado. Oitenta por cento dos pacientes realizou o PET/CT. Um contraste em relação a maior partes dos brasileiros. Apesar deste exame ter sido incorporado ao SUS após aprovação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde-CONITEC em 2014⁴⁹, publicação do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica⁵⁰ de 2020 que retrata o panorama do tratamento do câncer de pulmão no Brasil trás dados que quase 50% dos pacientes do sistema público brasileiro não tem acesso ao exame, a pesar da sua custo efetividade já ter sido demonstrada em nossa população⁵¹. Dos que realizaram o PET, 336 apresentaram linfonodos captantes, número maior quando comparado aos 254 que possuíam linfonodos aumentados na tomografia. O PET/CT é superior aos métodos tradicionais de estadiamento na avaliação dos linfonodos mediastinais^{51 52}. O percentual de

pacientes com linfonodos clinicamente comprometidos, que foram submetidos ao estadiamento invasivo do mediastino não foi incluído na tabela 1, porém Fonseca et al.²⁰, também utilizando o Registro Brasileiro de Câncer de Pulmão demonstraram em seu estudo que dos 631 pacientes (41% do total de pacientes incluídos) que apresentavam pelo menos um critério, apenas 290 foram submetidos ao estadiamento invasivo. A avaliação do status dos linfonodos mediastinais, sobretudo quando este é confirmado através de um estadiamento cirúrgico adequado, é fundamental na definição do prognóstico. A 9ª edição do TNM demonstra que não só a localização dos linfonodos (intrapulmonar, hilar, mediastinal ou supraclavicular) tem impacto direto sobre a sobrevida, mas o número de cadeias mediastinais comprometidas também, tanto no estadiamento clínico (cN) como no estadiamento patológico (pN)⁵². Dissertando especificamente sobre o risco de recidiva, o estudo de Hung et al.⁴⁸ também demonstra que os pacientes cN2 apresentam taxas que chegam aos 50-70%. Significativamente maiores do que aqueles clinicamente estadiados como cN0, que apresentaram recidivas em até 30% após 5 anos de acompanhamento. Demonstrado o contraste da literatura mencionada pode-se procurar justificativas para a ausência, neste estudo, de correlação esperada entre o estágio N e recidiva. O baixo número de pacientes cN1 e cN2, além de uma possível falha no estadiamento clínico do N, traduzido por um pequeno percentual de pacientes submetidos ao estadiamento invasivo mediastinal, por exemplo, são algumas hipóteses de destaque.

Quando observadas as variáveis relacionadas à recidiva precoce, listadas na tabela 5 e objetos do maior interesse nesta dissertação, observa-se o maior risco de recorrência da neoplasia nos 12 primeiros meses na população masculina. Publicações que já avaliaram o sexo como fator prognóstico independente tendem a favorecer a população feminina. Pitz et al.⁵³ em sua coorte retrospectiva de base populacional (Manitoba Cancer Registry) composta por pacientes com CPNPC diagnosticados e tratados entre os anos de 1985 e 2004 identificou o sexo masculino como fator de risco para sobrevida, incluindo aqueles submetidos a tratamento cirúrgico (HR 1.26 [95% CI 1.13-1.40]; $p < 0.001$). Dados mais recentes são conflitantes. Watanabe et al.⁵⁴ identificou que homens e mulheres apresentam padrões diferentes de recidiva após a ressecção cirúrgica. Com tempo mediano de seguimento de 68,6 meses, 34% dos 829 pacientes dos pacientes operados apresentaram recidiva, sendo 199 homens e 84 mulheres. Ao comparar este evento entre homens e mulheres, o gráfico é claro em ilustrar um pico de grande incidência da recorrência na população masculina logo nos primeiros 12 meses após o procedimento. Neste mesmo gráfico a recidiva dentre as mulheres é representada por uma linha cujas curvas apresentam ápices mais amplos, que se distribuem entre o segundo e terceiro ano de seguimento, cerca de 16 meses após a recidiva masculina. Este comportamento favorecendo

as mulheres manteve-se em análises de subgrupos de acordo com o tipo histológico, estágio patológico e o relato de tabagismo. Dados suecos publicados em 2020 por Sachs et al.⁵⁵ também demonstram que mulheres tendem a um menor risco de morte (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.67-0.79). A diferença absoluta de sobrevida em favor das mulheres em 1, 5 e 10 anos após a ressecção foi de 3.0% (95% CI, 2.2%-3.8%), 10% (95% CI, 7.0%-12%) e 12% (95% CI, 8.5%-15%), respectivamente. E assim como na publicação de Watanabe et al.⁵⁴ os achados foram consistentes na análise de vários dos subgrupos analisados. Por outro lado, o estudo de Dutta et al.⁵⁶, publicado em 2025 concluiu que não há diferença entre os sexos em relação a recidiva do câncer de pulmão após a ressecção cirúrgica. A pesquisa envolveu 252 pacientes diagnosticados com CPNPC que se submeteram a cirurgia com intenção curativa entre 2010 e 2019. Desses, 114 (45,24%) eram mulheres e 138 (54,76%) homens, com uma idade média de 69,62 anos. A taxa de recidiva foi de 24,64% entre os homens e 24,56% entre as mulheres ($p=0,98$). O tempo médio até o evento foi de 852,15 dias para os homens e 889,69 dias para as mulheres, também sem diferença significativa.

A variável cT também se mostrou um fator de risco para recidiva precoce. Tumores classificados como T3 ou T4 apresentam um risco de aproximadamente duas vezes quando comparados com aqueles classificados como T1 ou T2. Não existe na literatura atual uma definição uniforme do que poderia ser considerada uma recidiva precoce. Existem artigos que a classificam como aquela que acontece num tempo inferior a 12 meses a partir da cirurgia^{57 58}. Outros autores consideram precoce o tempo inferior a 24 meses⁵⁹. Muitos estudos não se atêm em distinguir recidivas em precoces ou tardias. Conforme revisão sistemática e metanálise publicada por Rajaram et al., que compilou 471 estudos somando os dados de 61.695 pacientes com CPNPC estágios I-III tratados com cirurgia, neoplasias de maior tamanho, consequentemente maiores cT, foram associadas a menores intervalos livres de doença e pior prognóstico, sem classificar as recorrências conforme o intervalo de tempo a partir da data da cirurgia. O estadiamento conforme os grupos não se mostraram fator de risco para recidiva precoce.

Ao que parece, o papel que o tipo histológico exerce sobre o risco de recidiva está atrelado ao estágio. Maeda et al.⁶¹ identificaram que nas lesões mais iniciais, especificamente no estágio IA, os carcinomas espinocelulares podem estar associados a um risco discretamente maior de recidiva, porém, essa tendência não se mantém nos estágios IB e II⁶¹. Yun et al.⁶², após analisar os dados de 2155 pacientes com ressecção completa nos estágios II e III, concluíram que o adenocarcinoma apresenta risco de recidiva superior à histologia escamosa. Um ponto interessante é que, neste mesmo estudo, os autores avaliaram o pico de incidência da

recorrência para cada tipo histológico, concluindo que os tumores escamosos apresentam um pico mais precoce, aproximadamente aos 9 meses de seguimento, quando comparados aos adenocarcinomas, que tendem a apresentá-lo ao redor dos 15 meses. Diferentemente do que foi apontado acima, o presente estudo não se ateve em estratificar o risco de recidiva relacionado ao tipo histológico com base no estadiamento. A histologia escamosa mostrou-se fator de risco para recidiva nos primeiros 12 meses de seguimento, mas não a recidiva de maneira geral, onde apresentou risco discretamente menor em relação aos adenocarcinomas, porém, sem significância estatística.

O risco de recidiva precoce após a ressecção cirúrgica do câncer de pulmão é multifatorial. Além dos fatores demonstrados no presente estudo, existem outros relatados na literatura, que podem ser utilizados na avaliação e planejamento pré-operatório. Cito, por exemplo, os valores elevados de captação na tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), sobretudo o SUVmax (Maximum Standardized Uptake Value), que são considerados fatores de risco independentes para recidiva. Diversos trabalhos evidenciam que pacientes com SUVmax elevado apresentam maior risco de recorrência, tanto em adenocarcinomas quanto em carcinomas escamosos de pulmão ^{64 65}. O SUVmax elevado está associado a características tumorais de maior agressividade, como tamanho, pouca diferenciação celular, invasão linfovascular e pleural ⁶⁴.

Heiden et al.⁶⁶ publicaram um estudo que demonstrou que o atraso, além de 12 semanas, entre o diagnóstico radiológico e a cirurgia estão relacionados a pior sobrevida e maiores chance de recidiva, demonstrando que até questões administrativas e fluxos de atendimento ineficiente impactam sobre o prognóstico dos pacientes.

Por fim, diversos biomarcadores têm sido identificado como preditores em potencial. Pasternack et al.⁶⁷ investigaram assinaturas moleculares em adenocarcinomas de pulmão que estivessem associadas à recorrência precoce (≤ 12 meses) após tratamento cirúrgico. Dos 174 participantes, 30 apresentaram recidiva dentro dos 12 primeiros meses de seguimento. Os autores identificaram genes diferencialmente expressos entre recidiva precoce e tardia, incluindo grupos relacionados a proliferação celular, a resposta imune inata e inflamação. Esses perfis distintos sugerem que tumores com recidiva precoce apresentam maior atividade proliferativa e menor resposta imune antitumoral efetiva. O padrão de expressão gênica associado a recidiva precoce foi confirmado em coortes externas (The Cancer Genome Atlas – TCGA). Genes como CCNB1 (Ciclina B1) e MCM2 (Minichromosome Maintenance Complex Component 2) estavam significativamente superexpressos nos tumores de recidiva precoce. Futuramente, a incorporação destas ferramentas a prática clínica, poderão auxiliar na

estratificação do risco de recidiva, selecionando aqueles mais se beneficiam de tratamentos adjuvantes, além da elaboração de estratégias de seguimento mais personalizadas.

O estadiamento clínico realizado adequadamente mantém-se como a principal ferramenta utilizada na seleção de pacientes candidatos à ressecção cirúrgica do câncer de pulmão. É crescente a expectativa da utilização de biomarcadores e testes moleculares como ferramentas prognósticas. Sua utilização deverá agregar benefícios ao papel já bem estabelecido dos métodos de imagem. Por ora, alterações moleculares, por si, identificadas no pré-operatórios não deverão ser utilizadas isoladamente para se contraindicar a ressecção cirúrgica, o padrão de tratamento das neoplasias pulmonares iniciais em pacientes com condição clínicas adequadas. A contribuição maior será auxiliar o médico assistente a eleger dentre seus pacientes aqueles que realmente se beneficiarão de esquemas neo ou adjuvantes, além da escolhas de esquemas personalizados de seguimento oncológico. Lembramos, que somadas às variáveis pré-operatórias, a análise anatomopatológica do espécime ressecado traz informações valiosas quando ao prognóstico e o risco de recidiva, porém, não é o tema central deste estudo.

Ademais, estudos prospectivos são necessários para o esclarecimento das condições que levam os tumores esquerdos a um maior risco de recorrência, sejam eles de natureza anatômica, molecular ou de técnica operatória. A pior sobrevida dos homens em comparação às mulheres no câncer, não apenas nas histologias pulmonares, é multifatorial e bem documentada na literatura. Diversos estudos populacionais e análises de coortes internacionais demonstram que homens apresentam risco aumentado de mortalidade, mesmo após ajuste para fatores prognósticos clássicos como idade, estágio ao diagnóstico, histologia, comorbidades, status tabágico e tratamento recebido.

O Registro Brasileiro de Câncer de Pulmão é uma base de dados consolidada que tem como objetivo oferecer um panorama contemporâneo do perfil dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico do câncer de pulmão no Brasil. Muitas das instituições que participam ativamente e alimentam esta base são referências estaduais e nacionais no tratamento oncológico. Talvez essas informações compiladas não sejam um reflexo fiel da realidade de todo o país, sobretudo do interior de estados da região norte e nordeste, onde permanecem alarmantes as dificuldades de acesso a exames diagnósticos e a atenção médica e multiprofissional especializada no tratamento do câncer. Confere limitações a este estudo a maneira retrospectiva em que os dados são registrados, sendo sujeitos ao erros de preenchimento e falta padronização. Não é possível claramente distinguir, no banco, novas neoplasias primárias de recidivas propriamente ditas. Outro aspecto a ser explorado é a diferença de acesso aos recursos necessários ao diagnóstico, estadiamento e tratamento

adequado e o impacto sobre os desfechos. Diferentes fontes pagadoras (SUS ou medicina privada), diferenças regionais ou entre centros acadêmicos ou comunitários, entre outros exemplos. Enfatizamos que o perfil molecular dos tumores não foi avaliado e nem sempre se encontravam documentados. Esta variável, assim como o impacto da realização do estadiamento invasivo do mediastino, status do tabagismo são fatores com potencial impacto sobre a recidiva e podem ser explorados e estudos futuros. Em suma, podemos afirmar que o objetivo deste estudo foi cumprido no sentido de identificar condições pré-operatórias preditoras do risco de recidiva precoce. Reforçamos o papel fundamental de um bom estadiamento clínico. Concluímos que o futuro as tomadas de decisão na escolha do tratamento do câncer de pulmão serão cada vez mais baseadas no entendimento do perfil molecular, comportamento biológico, avaliação de doença residual mínima e assinaturas genéticas tumorais e não apenas nos critérios anatômicos nos quais se baseiam o principal sistema de estadiamento atual.

6 CONCLUSÃO

Foram identificadas como preditoras de recidiva do câncer de pulmão não pequenas células estágios I ao III submetidos a ressecção completa as seguintes variáveis: Categoria T do estadiamento clínico, localização esquerda do tumor primário e estágio clínico conforme os grupamentos do sistema TNM. Para recidiva precoce, até 12 meses após a data da cirurgia, sexo masculino, histologia escamosa e categoria T do estadiamento clínico demonstraram-se como preditores independentes.

7 REFERÊNCIAS

1. Global Cancer Observatory: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>. Acesso em: 01 jul /2024.
2. Instituto Nacional do Câncer (INCA): Estimativa 2023, Rio de Janeiro, Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa>. Acesso em: 01 jul /2024.
3. Zamboni M. Epidemiologia do câncer de pulmão. J Bras Pneumol. 2002 jan;28(1):41-7.
4. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: a preliminary report. Br Med J. 1954;1:1451-5.
5. US Health Services, Smoking and Health. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Center of Disease Control, DHEW Publication 1103: Washington, DC, 1964.
6. Ministério da Saúde. Inqueritos de saúde: vigitel. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svsa/inqueritos-de-saude/vigitel>. Acesso em: 27 mar 2025.
7. Duma N, Santana-Davila R, Molina J. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2019;94(8):1623-1640.
8. Doria-Rose VP, Szabo E. Screening and prevention of lung cancer. In: Kernstine KH, Reckamp KL, eds. Lung cancer: a multidisciplinary approach to diagnosis and management. New York: Demos Medical Pub; 2010:53-72.
9. The National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011 Aug 4;365(5):395-409.

10. De Koning H, 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. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):503-513.

11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Lung Cancer Version 3.2022. 2022 Mar 16; National Comprehensive Cancer Network. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Acesso em: 10 jul 2025.

12. Richards TB, Soman A, Thomas CC, van Frank B, Henley SJ, Gallaway MS, et al. Screening for Lung Cancer - 10 States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Feb 28;69(8):201-206.

13. Lee SH, Jo EJ, Eom JS, Mok JH, Kim MH, Lee K, et al. Predictors of recurrence after curative resection in patients with early-stage non-small cell lung cancer. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015 Oct;78(4):341-8.

14. Morellato, JBF, Guimarães MD, Medeiros MLL, Carneiro HA, Oliveira AD, Medici JPO, et al. Routine follow-up after surgical treatment of lung cancer: is chest CT useful? *J Bras Pneumol*. 2021 Aug 11;47(4):e20210025.

15. 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 Dec;10(12):1675-84.

16. Wang Y, Zheng D, Zheng J, Huang Q, Han B, Zhang J, et al. Predictors of recurrence and survival of pathological T1N0M0 invasive adenocarcinoma following lobectomy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Jun;144(6):1015-1023.

17. Sawabata N, Nakamura T, Kawaguchi T, Watanabe T, Ouji NS, Ito T, et al. Circulating tumor cells detected only after surgery for non-small cell lung cancer: is it a predictor of recurrence? *J Thorac Dis* 2020 Sep;12(9):4623-4632.

18. Tamura M, Matsumoto I, Tanaka Y, Saito D, Yoshida S, Takata M. Predicting recurrence of non-small cell lung cancer based on mean computed tomography value. *J Cardiothorac Surg*. 2021 May 12;16(1):128.
19. Pereira LFF, Santos RS, Bonomi DO, Franceschini J, Santoro IL, Miotto A, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Cirurgia Torácica, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem para o rastreamento do câncer de pulmão no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2024;50(1):e20230233.
20. Fonseca IB, Ribeiro JHA, Nicioli J, Gross JL. Estadiamento invasivo do mediastino em pacientes com câncer de pulmão ressecável. Fundação Antônio Prudente. 2022.
21. Sun D, Hu J, Li X, He J, Xu L, Fu X, et al. Real-world surgical treatment patterns and clinical outcomes in patients with stages IA-IIIa non-small cell lung cancer: a retrospective multicentric observational study involving 11,958 patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023 Sep;149(11):8213-8223.
22. Ollila H, Tidjani A, Park BJ, Jones DR, Adusumilli PS. Nonagenarians: outcomes after lung cancer surgery. *Lung Cancer*. 2025 Aug;206:108632.
23. Varlotto JM, Yao AN, DeCamp MM, Ramakrishna S, Recht A, Flickinger J, et al. Nodal stage of surgically resected non-small cell lung cancer and its effect on recurrence patterns and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Mar 15;91(4):765-73.
24. Akamine T, Takenaka T, Yano T, Okamoto T, Yamazaki K, Hamatake M, et al. Impact of timing and initial recurrence site on post-recurrence survival in resected non-small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2024 Sep;50(9):108374.
25. Sonobe M, Yamada T, Sato M, Menju T, Aoyama A, Sato T, Chen F, et al. Identification of subsets of patients with favorable prognosis after recurrence in completely resected non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014 Aug;21(8):2546-54.

26. West H, Hu X, Chirovsky D, Walker MS, Wang Y, Kaushiva A, et al. Clinical and economic impact of recurrence in early-stage non-small-cell lung cancer following complete resection. *Future Oncol.* 2023 Jun;19(20):1415-1427.
27. Expert Consensus Panel; Kidane B, Bott M, Spicer J, Backhus L, Chaff J, et al. The American Association for Thoracic Surgery (AATS) 2023 Expert Consensus Document: Staging and multidisciplinary management of patients with early-stage non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023 Sep;166(3):637-654.
28. Expert Panel on Thoracic Imaging; Madan R, El Alam RH, Walker CM, Bang TJ, Bartel TB, Batra K, et al. ACR Appropriateness Criteria® Lung Cancer-Surveillance After Therapy. *J Am Coll Radiol.* 2025 May;22(5S):S319-S342.
29. Potter AL, Costantino CL, Suliman RA, Haridas CS, Senthil P, Kumar A, et al. Recurrence After Complete Resection for Non-Small Cell Lung Cancer in the National Lung Screening Trial. *Ann Thorac Surg.* 2023 Oct;116(4):684-692.
30. Rajaram R, Huang Q, Li RZ, Chandran U, Zhang Y, Amos TB, et al. Recurrence-Free survival in patients with surgically resected non-small cell lung cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Chest.* 2024 May;165(5):1260-1270.
31. Altorki N, Wang X, Damman B, Jones DR, Wigle D, Port J, et al. Recurrence of non-small cell lung cancer with visceral pleural invasion: a secondary analysis of a randomized clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2024 Sep 1;10(9):1179-1186.
32. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson comorbidity index: a critical review of clinimetric properties. *Psychother Psychosom.* 2022;91(1):8-35.
33. Kim S, Park J, Kwon JH, Oh AR, Gook J, Yang K, et al. The Charlson Comorbidity Index is associated with risk of 30-day mortality in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery. *Sci Rep.* 2021 Sep 23;11(1):18933.

34. Birim O, Kappetein AP, Bogers AJ. Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Nov;28(5):759-62.
35. Birim O, Maat AP, Kappetein AP, van Meerbeeck JP, Damhuis RA, Bogers AJ. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Jan;23(1):30-4.
36. Nabi W, Aziz N, Khatun M, et al. Comparative survival outcomes among histological subtypes of non-small cell lung cancer in the United States. *J Clin Oncol*. 2025;43(Suppl 16):e20072. In: 2025 ASCO Annual Meeting I, 30 de maio a 03 de junho de 2025, Chicago, Illinois.
37. Gao Y, Dong Y, Zhou Y, Chen G, Hong X, Zhang Q. Peripheral tumor location predicts a favorable prognosis in patients with resected small cell lung cancer. *Int J Clin Pract*. 2022 Nov 25;2022:4183326.
38. Xie N, Meng X, Wu C, Lian Y, Wang C, Yu M, et al. Both left upper lobectomy and left pneumonectomy are risk factors for postoperative stroke. *Sci Rep*. 2019 Jul 18;9(1):10432.
39. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer*. 2005 Jul;49(1):25-33.
40. Leschber G, Holinka G, Linder A. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)--a method for systematic mediastinal lymph node dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Aug;24(2):192-5.
41. Wo Y, Li H, Zhang Y, Peng Y, Wu Z, Liu P, et al. The impact of station 4L lymph node dissection on short-term and long-term outcomes in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2022 Aug;170:141-147.

42. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, 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 Jan;11(1):39-51.
43. Van Schil PE, Detterbeck F, Nicholson AG, Rami-Porta R, Asamura H, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T-Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2024 May;19(5):749-765.
44. Zhang Y, Sun Y, Chen H. Effect of tumor size on prognosis of node-negative lung cancer with sufficient lymph node examination and no disease extension. *Onco Targets Ther*. 2016 Feb 5;9:649-53.
45. Ahn SY, Park CM, Jeon YK, Kim H, Lee JH, Hwang EJ, et al. Predictive CT Features of Visceral Pleural Invasion by T1-Sized Peripheral Pulmonary Adenocarcinomas Manifesting as Subsolid Nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Sep;209(3):561-566.
46. Yang Y, Xie Z, Hu H, Yang G, Zhu X, Yang D, et al. Using CT imaging features to predict visceral pleural invasion of non-small-cell lung cancer. *Clin Radiol*. 2023 Dec;78(12):e909-e917.
47. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1573-88.
48. Hung Hung JJ, Yeh YC, Jeng WJ, Wu KJ, Huang BS, Wu YC, Chou TY, Hsu WH. Predictive value of the international association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification of lung adenocarcinoma in tumor recurrence and patient survival. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 1;32(22):2357-64.
49. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. PET-CT no estadiamento do câncer pulmonar de células não pequenas. Brasília; CONITEC; 2014.

Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/relatorio_pet_estadiamentocpulmonar-final.pdf. Acesso em: 01 jul 2024.

50. Mathias C, Prado GF, Mascarenhas E, Ugalde PA, Zimmer Gelatti AC, et al. Lung cancer in Brazil. *J Thorac Oncol*. 2020 Feb;15(2):170-175.
51. Cerci JJ, Takagaki TY, Trindade E, Morgado R, Morabito F, Musolino RS, et al. 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron-emission tomography is cost-effective in the initial staging of non-small cell lung cancer patients in Brazil. *Radiol Bras*. 2014;47(6):339-46.
52. Huang J, Osarogiagbon RU, Giroux DJ, Nishimura KK, Bille A, Cardillo G, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project for Lung Cancer: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Ninth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2024 May;19(5):766-785.
53. Pitz MW, Musto G, Navaratnam S. Sex as an independent prognostic factor in a population-based non-small cell lung cancer cohort. *Can Respir J*. 2013 Jan-Feb;20(1):30-4.
54. Watanabe K, Sakamaki K, Nishii T, Yamamoto T, Maehara T, Nakayama H, et al. Gender Differences in the Recurrence Timing of Patients Undergoing Resection for Non-Small Cell Lung Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Mar 27;19(3):719-724.
55. Sachs E, Sartipy U, Jackson V. Sex and survival after surgery for lung cancer: a Swedish Nationwide Cohort. *Chest*. 2021 May;159(5):2029-2039.
56. Dutta J, Mayurun S, Faccenda D, McMillan A, Win T. The influence of sex on post-surgical lung cancer recurrence. *Lung Cancer*. 2025 Feb 28;200(Suppl 1):108352.
57. Kawachi R, Tsukada H, Nakazato Y, Takei H, Furuyashiki G, Koshi-ishi Y, et al. Early recurrence after surgical resection in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Dec;57(8):472-5.

58. Ekeke CN, Mitchell C, Schuchert M, Dhupar R, Luketich JD, Okusanya OT. Early distant recurrence in patients with resected stage I lung cancer: a case series of "Blast Metastasis. *Clin Lung Cancer*. 2021 Jan;22(1):e132-e135.
59. Qian J, Xu J, Wang S, Yang W, Qian F, Zhang B, et al. Risk factors associated with early vs late recurrence in stage I lung adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl. 2):ii20 - ii21. In: European Lung Cancer Conference, 5 a 8 de maio de 2017, Geneva-Switzerland.
60. Rajaram R, Huang Q, Li RZ, Chandran U, Zhang Y, Amos TB, et al. Recurrence-free survival in patients with surgically resected non-small cell lung cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Chest*. 2024 May;165(5):1260-1270.
61. Maeda R, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K. Prognostic impact of histology on early-stage non-small cell lung cancer. *Chest*. 2011 Jul;140(1):135-145.
62. Yun JK, Kwon Y, Kim J, Lee GD, Choi S, Kim HR, et al. Clinical impact of histologic type on survival and recurrence in patients with surgically resected stage II and III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2023 Feb;176:24-30.
63. Kelsey CR, Marks LB, Hollis D, Hubbs JL, Ready NE, D'Amico TA, et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: an 11-year experience with 975 patients. *Cancer*. 2009 Nov 15;115(22):5218-27.
64. Blumenthaler AN, Hofstetter WL, Mehran RJ, Rajaram R, Rice DC, Roth JA, et al. Preoperative Maximum Standardized Uptake Value Associated With Recurrence Risk in Early Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2022 Jun;113(6):1835-1844.
65. Nitadori J, Bograd AJ, Morales EA, Rizk NP, Dunphy MP, Sima CS, et al. Preoperative consolidation-to-tumor ratio and SUVmax stratify the risk of recurrence in patients undergoing limited resection for lung adenocarcinoma ≤ 2 cm. *Ann Surg Oncol*. 2013 Dec;20(13):4282-8.

66. Heiden BT, Eaton DB Jr, Engelhardt KE, Chang SH, Yan Y, Patel MR, et al. Analysis of Delayed Surgical Treatment and Oncologic Outcomes in Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e2111613.
67. Pasternack H, Kuempers C, Deng M, Watermann I, Olchers T, Kuehnel M, et al. Identification of molecular signatures associated with early relapse after complete resection of lung adenocarcinomas. *Sci Rep*. 2021 May 5;11(1):9532.