

José Corrêa Lima Netto

**EFICÁCIA DA SUBLOBECTOMIA COMPARADA À
LOBECTOMIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE
PULMÃO DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS EM ESTÁDIOS
INICIAIS. METÁNALISE PROPORCIONAL DE SÉRIE DE
CASOS**

**Tese apresentada à Universidade
Estadual Paulista – UNESP Faculdade
de Medicina de Botucatu para obtenção
do título de Doutor em Bases Gerais da
Cirurgia**

Orientador: Prof. Dr. Antonio José Maria Cataneo

Botucatu – SP

2013

DEDICATÓRIA

Aos meus pais José Corrêa (in memorian) e Carlota,

A minha Esposa Priscilla,

A minha irmã Carolina e seu esposo Gustavo,

Ao meu sobrinho e afilhado Luis Gustavo,

A toda minha grande família e todos que sempre me apoiaram .

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Antonio José Maria Cataneo, pela sua dedicação e paciência, e por ser o pilar central desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Fernando Westphal, mestre e amigo, sem o qual seria impossível esta realização.

A Prof. Dra. Regina El Dib, cujo o trabalho e seus ensinamentos foram de extrema importância para a realização da tese.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos de Lima, chefe do serviço de cirurgia geral e de cirurgia torácica do Hospital Universitário Getúlio Vargas, que o seu apoio foi crucial para a realização de nossos objetivos.

À todos professores da Faculdade de Medicina de Botucatu que ministraram aulas no Dinter em Manaus.

À todos funcionários do departamento de ensino e pesquisa do HUGV.

À todos os colegas do projeto Dinter, que foram companheiros e incentivadores nessa batalha.

Às bibliotecárias da Biblioteca do Campus de Botucatu da UNESP pelo auxílio em nossa pesquisa e a confecção da ficha catalográfica desta tese.

Aos funcionários da pós graduação e do departamento de cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Ao Prof. Dr. Edson Andrade, presidente da FCECON, que deu total apoio para realização de nosso trabalho.

Aos colegas da FCECON Dra. Tatiana Catebeke e Dr. André Luiz, que me deram suporte, sem o qual não haveria êxito nesta jornada.

Epígrafe

***“Se eu vi mais longe, foi por estar em pé
sobre ombros de gigantes...”***

Sir Issac Newton

RESUMO

RESUMO

Introdução: A ressecção pulmonar é o tratamento de escolha no carcinoma brônquico, sendo a lobectomia o tipo de cirurgia de eleição nesta situação. A sublobectomia é um tipo de ressecção menos invasiva com maior preservação de parênquima pulmonar e pode ser uma alternativa à lobectomia em estágios iniciais da doença. Na literatura existe apenas um estudo clínico randomizado comparando as duas intervenções, e vários estudos de série de casos. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da sublobectomia como tratamento cirúrgico no câncer de pulmão tipo carcinoma de não-pequenas células em estádios iniciais quando comparada com a lobectomia. **Método:** Revisão e metanálise proporcional de série de casos em artigos que comparam os resultados da sublobectomia com os da lobectomia no tratamento do carcinoma de pulmão de não-pequenas células. Os estudos foram identificados na base de dados MEDLINE via PubMed, Embase e Lilacs. Referências bibliográficas também foram pesquisadas para encontrar estudos não indexados. A análise estatística foi realizada através do programa StatsDirect 2.7.9. **Resultados:** Foram selecionados 21 artigos para essa metanálise, incluindo 19678 pacientes, sendo 17397 submetidos à lobectomia e 2281, à sublobectomia. Não houve diferença estatística na sobrevida em cinco anos entre os dois tipos de ressecção. A mortalidade pós-operatória analisada em 15 estudos também não apresentou diferença significativa entre os dois tipos de ressecção. A recorrência local e a distância possíveis de serem avaliadas em nove artigos também não mostraram diferença estatisticamente significativa, mas uma tendência da recorrência local ser maior na sublobectomia. **Conclusão:** A sublobectomia apresentou, nesta metanálise resultados que não diferem da lobectomia quanto à sobrevida, recorrência e à mortalidade, portanto apesar do baixo nível de evidência, no momento atual a sublobectomia pode ser considerada uma técnica válida no tratamento de pacientes com carcinoma de não pequenas células em estágio inicial.

Palavras-Chaves: Carcinoma de pulmão não-pequenas células, lobectomia, ressecção limitada, ressecção sublobar, sublobectomia.

ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction: Pulmonary resection is the treatment of choice in bronchogenic carcinoma, lobectomy being the type of surgery of choice in this situation, the sublobectomy is a type of resection less invasive with greater preservation of lung parenchyma and can be an alternative to lobectomy for stage initial disease. In the literature there is only one randomized clinical trial comparing the two interventions, and several case series studies. **Objective:** To evaluate the effectiveness of sublobectomy as surgical treatment in non-small cell lung carcinoma in the early stages when compared with lobectomy. **Method:** A review and meta-analysis proportional of cases series studies comparing the results with those of sublobectomy and lobectomy in the treatment of non-small cell lung carcinoma. Studies were identified in MEDLINE, Embase and Lilacs. References were also searched to find studies not indexed. Statistical analysis was performed using the program StatsDirect 2.7.9. **Results:** 21 articles were selected for this meta-analysis, including 19678 patients, 17397 in lobectomy and 2281 in sublobectomy. There was no statistical difference in five-year survival between the two types of resection. The postoperative mortality analyzed in 15 studies also showed no significant difference between the two types of resection. The local and distant recurrence were able to be evaluated in nine studies showed no statistically significant difference, but a tendency of local recurrence was higher in sublobectomy. **Conclusion:** This meta-analysis sublobectomy presented results do not differ from lobectomy on survival, recurrence and mortality, so despite the low level of evidence, at present the sublobectomy can be considered a valid technique for the treatment of patients with non-small cell lung cancer in early stage.

Key Words: non-small cell lung carcinoma, lobectomy, limited resection, sublobar resection, sublobectomy.

LISTA DE QUADROS

LISTA DE QUADROS

Quadro I: Estratégia de busca

Quadro II: Trabalhos excluídos, autor, ano de publicação e razão da exclusão

Quadro III: Estudos incluídos, autor, ano de publicação, total de pacientes (N), submetidos à lobectomia (N_1), submetidos à sublobectomia (N_2), local do estudo, indicação da sublobectomia e subgrupo com tumores menores que dois centímetros

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Fig. 1 -** Gráfico de floresta - sobrevida em cinco anos para os grupos lobectomia e sublobectomia. Metanálise proporcional de séries de casos
- Fig. 2 -** Interpretação da metanálise da fig. 1. Pela sobreposição dos IC não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos
- Fig. 3 -** Gráfico em funil para sobrevida em cinco anos no grupo lobectomia.....
- Fig. 4 -** Gráfico em funil para sobrevida em cinco anos no grupo sublobectomia...
- Fig. 5 -** Gráfico de floresta para sobrevida em cinco anos, para os grupos lobectomia e sublobectomia, retirando-se o estudo de base de dados (Whitson,2011). Metanálise proporcional de séries de casos
- Fig. 6 -** Interpretação da metanálise da fig. 5. Pela sobreposição dos IC não existe diferença significativa entre os grupos.....
- Fig. 7 -** Gráfico de floresta para a mortalidade pós-operatória para os grupos lobectomia e sublobectomia. Análise proporcional de séries de casos.....
- Fig. 8 -** Interpretação da metanálise da figura 11. Pela sobreposição dos IC não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos.....
- Fig. 9 -** Gráfico de floresta para a sobrevida em cinco anos para os grupos lobectomia e sublobectomia para tumores menores que dois centímetros. Metanálise proporcional de séries de casos
- Fig. 10 -** Interpretação da metanálise da sublobectomia da figura 7. Pela sobreposição dos IC não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos
- Fig. 11 -** Gráfico de floresta para a sobrevida em cinco anos para os grupos lobectomia e sublobectomia para tumores menores que dois centímetros, retirando-se o estudo de base de dados (Whitson, 2011). Metanálise proporcional de séries de casos.....

- Fig. 12** - Interpretação da metanálise da figura 9. Pela sobreposição dos IC não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos.....
- Fig. 13** - Gráfico de floresta para a sobrevida no subgrupo com indicação intencional da sublobectomia para os grupos lobectomia e sublobectomia. Metanálise proporcional de séries de casos
- Fig. 14** - Interpretação da metanálise. Pela sobreposição dos IC não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos
- Fig. 15** - Gráfico de floresta para a mortalidade no subgrupo com indicação intencional da sublobectomia para os grupos lobectomia (A) e sublobectomia (B). Metanálise proporcional de séries de casos.....
- Fig. 16** - Interpretação da metanálise. Pela sobreposição dos IC não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
- Fig.17** - Gráfico de floresta para a recorrência locorregional para os grupos lobectomia e sublobectomia. Análise proporcional de séries de casos.....
- Fig.18** - Interpretação da metanálise da Fig 17. Pela sobreposição dos IC não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos.....
- Fig.19** - Gráfico de floresta para a recorrência a distância para os grupos lobectomia e sublobectomia. Análise proporcional de séries de casos.
- Fig. 20** - Interpretação da metanálise. Pela sobreposição dos IC não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos
- Fig. 21** - Publicações de ressecções econômicas nos últimos 30 anos distribuídas em períodos de 5 anos.....

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE QUADROS

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1 – INTRODUÇÃO	
2 – OBJETIVO	
3 – MÉTODO	
3.1 - Tipos de estudo	
3.2 - Critérios de inclusão	
3.3 - Desfechos	
3.4 - Seleção dos estudos	
3.5 - Análise estatística	
4 – RESULTADOS	
4.1 - Estudos Incluídos	
4.2 - Sobrevida em cinco anos.....	
4.2.1 - Análise de Sensibilidade	
4.3 - Mortalidade.....	
4.4 - Sobrevida na análise de subgrupo com tumores menores que dois centímetros	
4.4.1 - Análise de sensibilidade	
4.5 - Sobrevida na análise de subgrupo quando a indicação da sublobectomia foi intencional.....	
4.6 - Mortalidade na análise de subgrupo quando a indicação da sublobectomia foi intencional	
4.7 - Recorrência.....	
4.7.1 - Locorregional.....	
4.7.2 - À distância	
5 – DISCUSSÃO	

6 – CONCLUSÃO	
7 – REFERÊNCIAS	
APÊNDICES	
ANEXO	

INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

A partir da publicação de Graham e Singer, em 1933, a pneumonectomia foi considerada a menor ressecção oncológica correta para o tratamento do câncer de pulmão, independentemente do tamanho ou localização do tumor. Alguns anos depois pela alta taxa de mortalidade da pneumonectomia, muitos cirurgiões passaram a realizar uma cirurgia mais econômica, a lobectomia. Churchill et al. (1951) mostraram que os pacientes submetidos à lobectomia tinham a mesma sobrevida que aqueles submetidos à pneumonectomia, mas com menor morbimortalidade. Cirurgiões de renome na época criticaram a lobectomia para tratamento do câncer, dizendo que ela só deveria ser realizada em pacientes sem reserva funcional para suportar uma pneumonectomia. Thomas (1955) foi para o lado oposto desses críticos e introduziu a broncoplastia para o tratamento do câncer de pulmão para que os tumores de localização central pudessem ser extirpados por lobectomia em manga, evitando-se a pneumonectomia.

Mesmo a lobectomia se tornou crítica para os pacientes sem reserva funcional, e os cirurgiões se viram obrigados a realizar cirurgias mais econômicas nesses pacientes, a sublobectomia com indicação funcional, isto é aquela indicada quando o paciente não tem função para suportar uma lobectomia. Pelos bons resultados conseguidos, alguns cirurgiões arrojados passaram também a fazer a indicação intencional da sublobectomia, isto é aquela realizada em pacientes que suportavam uma lobectomia. Assim, ressurgiu a controvérsia que existia entre pneumonectomia e lobectomia, agora entre lobectomia e sublobectomia.

Jensik (1973) publicou uma série de 68 pacientes, aumentada para 168 pacientes em 1979, com indicação intencional de sublobectomia, relatando sobrevida em cinco anos de 53%, resultados reproduzidos por Weisberg (1993) 14 anos depois com 170 pacientes.

Ginsberg e Rubinstein (1995) esfriaram os ânimos daqueles que acreditavam na sublobectomia intencional quando publicaram estudo clínico randomizado (ECR) comparativo entre ressecção limitada e lobectomia. Os resultados mostraram que não havia diferença significativa na mortalidade imediata entre os grupos após o procedimento, e apesar da sobrevida ter sido maior no grupo lobectomia, esta diferença não foi significativa, mas a recorrência loco-regional foi significativamente menor no grupo lobectomia o que levou os autores a concluir que a lobectomia é

uma técnica mais segura, devendo ser realizada no tratamento cirúrgico sempre que possível.

Vários outros estudos de série de casos atestando a eficácia da sublobectomia foram publicados (Read,1990), mas não foi realizado nenhum outro ECR, permanecendo a controvérsia quanto à eficácia da sublobectomia no tratamento desta moléstia.

Para responder a esta pergunta, foi iniciado estudo clínico randomizado multicêntrico no Japão, reunindo 71 instituições. Foi estimado um número de 550 pacientes, por grupo, portadores de tumor periférico menor ou igual a dois centímetros, com acompanhamento mínimo de cinco anos após a cirurgia (Nakamura et al, 2010). Este ECR poderá finalmente comprovar se a sublobectomia intencional pode ser considerada como tratamento eficaz no câncer de pulmão, fato já observado em alguns estudos, mas com níveis de evidência inferiores. Como o tempo estimado para a avaliação dos desfechos será longo, e só temos um ECR até o momento, mas várias séries de casos que comparam as duas técnicas, uma metanálise proporcional pode nos mostrar se realmente existe possibilidade da utilização com segurança da sublobectomia, que possa ser aplicada no momento atual. Com essa mesma preocupação, Nakamura (2005) e Fang (2011) realizaram metanálise das séries de casos, ambos utilizando metanálise para ECR. Com esta metodologia, a interpretação dos dados fica prejudicada, pois foram incluídos estudos de série de casos em uma metanálise para ECR, tanto é que a revisão sistemática da Cochrane que trata do assunto só incluiu o ECR de Ginsberg e Rubinstein (1995) em sua revisão (Manser et al, 2008). A utilização de uma metodologia adequada para análise de série de casos pode dar uma resposta mais precisa para a pergunta (El Dib et al, 2012).

OBJETIVO

2 - OBJETIVO

Avaliar a eficácia da sublobectomia quando comparada à lobectomia no tratamento cirúrgico do carcinoma de pulmão de não pequenas células em estádios iniciais através de uma metanálise proporcional de série de casos.

MÉTODOS

3 - MÉTODOS

3.1 - Tipos de estudo

Revisão e metanálise proporcional de série de casos (El Dib et al 2012) cujos artigos contemplem tanto a lobectomia como a sublobectomia para o tratamento do câncer de pulmão de não-pequenas células em estádios iniciais. Não houve restrição quanto ao idioma. Como apenas existe um ECR sobre o assunto propusemos apresentar uma abordagem alternativa com os demais estudos disponíveis na literatura. Os estudos foram obtidos das seguintes fontes: US National Library of Medicine (MEDLINE; 1966 – 2013), Excerpta Medica database (EMBASE; 1980 – 2013) e Literatura Latino - Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS; 1982 – 2011) para identificar todas as séries de casos que relataram os desfechos considerados neste estudo tanto para a sublobectomia como também para a lobectomia. Foi utilizado para pesquisa na base de dados uma estratégia de busca para neoplasia pulmonar, sublobectomia e lobectomia com termos Mesh e palavras chaves, sendo incluindo sinônimos. (Quadro 1) A estratégia de busca foi adaptada para cada uma das bases de dados para aumentar a sensibilidade. As referências bibliográficas dos artigos da revisão foram também examinadas à procura de artigos elegíveis.

3.2 - Critérios de inclusão

Foram incluídos somente estudos de série de casos que compararam a lobectomia ou bilobectomia versus sublobectomia para tratamento de pacientes com carcinoma de pulmão não-pequenas células em estádios iniciais. Consideramos como intervenção de interesse a sublobectomia com indicação funcional ou intencional não importando se a ressecção era anatômica ou em cunha. Foram considerados somente artigos que traziam no mínimo 10 casos para cada uma das intervenções.

3.3 - Desfechos

Foram analisadas como desfechos a sobrevida em cinco anos recorrência locorregional e à distância e mortalidade peri-operatória. Série de casos com dados incompletos foram excluídos do estudo. Foi feita análise de subgrupos dos tumores menores que dois centímetros, e daqueles cuja indicação da sublobectomia foi intencional.

3.4 - Seleção dos estudos

Dois pesquisadores (JCLN, AJMC) foram responsáveis pela seleção dos artigos após pesquisa na literatura, realizando extração de dados. Discrepâncias dos estudos foram resolvidas por discussão. Títulos e resumos de trabalhos identificados através da estratégia descrita anteriormente foram analisados, independentemente, por dois revisores para a identificação e seleção dos estudos que obedeceram aos critérios de inclusão dessa revisão. Se houvesse dúvida entre os revisores, um terceiro revisor seria consultado para resolver a discórdia. A concordância foi alcançada pelo consenso, após a avaliação do texto completo do trabalho. Os revisores avaliaram os títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca, classificando-os em estudos selecionados para análise, dos quais se solicitou cópias do artigo na íntegra para avaliá-lo. Um formulário comum foi usado para extração dos seguintes dados: Autor, ano de publicação, número de participantes, tipo de cirurgia realizada, sobrevida em cinco anos e mortalidade peri-operatória (Anexo 1).

3.5 - Análise estatística

A análise estatística foi feita através do programa StatsDirect software 2.7.9. Os desfechos de sobrevida em cinco anos e mortalidade peri-operatória e complicações foram tratados como variáveis dicotômicas com intervalo de confiança de 95%. As inconsistências entre estudos somados em uma metanálise foram quantificadas, utilizando-se o teste de heterogeneidade $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$, sendo Q o qui-quadrado e, df (*degree of freedom*) o grau de liberdade. Consideramos presença de heterogeneidade substancial quando $I^2 > 75\%$.

Devido à clara diferença entre os estudos incluídos e suas variáveis, usamos o modelo de efeito randômico para realizar a metanálise proporcional. Utilizamos gráfico de floresta para representar os dados. Cada linha horizontal no gráfico de floresta representa uma série de casos incluída na metanálise. O comprimento da linha corresponde ao intervalo de confiança de 95% ao efeito estimado da série de casos. O efeito estimado foi marcado como um quadrado sólido negro e seu tamanho representa o peso proporcional do estudo na metanálise. O efeito proporcional estimado é marcado com um diamante no final do gráfico. O intervalo de confiança do efeito proporcional estimado pela combinação de todos os estudos é marcado com uma linha horizontal do diamante. Esta linha pode estar contida dentro do diamante se o intervalo de confiança for estreito. A significância estatística entre as duas intervenções é definida quando não

ocorre sobreposição da combinação dos ICs 95% entre as duas intervenções (El Dib et al 2012).

Quadro I: Estratégia de busca

(Non Small Cell Lung Carcinoma OR Non small Cell Lung Cancer OR NSCLC)
AND (Wedge resection OR Limited resection OR sublobar resection OR
Segmentectomy OR Lobectomy)

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 – Estudos Incluídos

A busca realizada no dia 19 de julho de 2013 identificou 1722 títulos na base Medline, 1235 na base Embase e 5 artigos no Lilacs. Após retirada dos artigos duplicados sobraram 1900 artigos. Pela avaliação dos títulos e resumos foram obtidas cópias de 41 artigos. Destes, foram inicialmente incluídos na revisão 27 estudos que apresentavam comparação entre lobectomia e sublobectomia. Os 14 restantes foram excluídos por não apresentarem comparação entre as duas técnicas cirúrgicas ou serem artigos de revisão. Entretanto, após leitura mais acurada foram excluídos seis estudos, apresentados no quadro II com as respectivas razões para exclusão.

Quadro II: Trabalhos excluídos, autor, ano de publicação e razão da exclusão.

Autor, ano	Razão da exclusão
Kadri, 1991	Numero reduzidos de sublobectomias, inclusão de estádios avançados
Miller, 1994	Inclusão de N2
Ginsberg, 1995	Estudo clinico randomizado
Robert, 1997	Não relaciona tipo de cirurgia a mortalidade e sobrevida
Birdas, 2006	Segmentectomia associada com braquiterapia.
Ikeda, 2007	Inclusão estádios avançados

Sete destes 21 trabalhos incluídos apresentavam análise de pacientes com tumores menores que dois centímetros e 15 apresentavam análise da mortalidade pós-operatória. Em um dos estudos incluídos, (Whitson et al, 2011) foi feito levantamento em uma base de dados dos Estados Unidos , SEER(Surveillance, Epidemiology and End Results) que compreende 28% da população americana. Com o intuito de evitar duplicidade de informações referente aos dados de desfechos/participantes foi feito um cruzamento da região abrangida por este estudo (Whitson et al, 2011) com aquelas dos demais estudos incluídos e realizados nos EUA e estes nos pareceram estudos independentes por terem sido realizados em outras regiões norte-americanas, mas mesmo assim realizamos uma análise de sensibilidade excluindo-se o trabalho de Whitson et al. (2011). Foram incluídos no estudo 19678 pacientes, destes 17397 foram submetidos à lobectomia e 2281 à sublobectomia. Os estudos incluídos encontram-se no quadro III.

Quadro III: - Estudos incluídos, autor, ano de publicação, total de pacientes (N), submetidos à lobectomia (N₁), submetidos à sublobectomia (N₂), local do estudo, indicação da sublobectomia e subgrupo com tumores menores que dois centímetros.

Autor, ano	N	N1 Lobect	N2 Sublobec	Local do estudo	Indicação sublob.	Subgrupo <2cm
Hoffman, 1980	145	112	33	Louisville(EUA)	Funcional	
Read,1990	238	131	107	Chicago(EUA)	Intencional	
Pastorino, 1991	472	411	61	Milão(Itália)	Funcional	
Warren, 1994	169	103	66	Chicago(EUA)	Funcional	sim
Harpole, 1995	267	192	75	Durham(EUA)	Funcional	
Kodama, 1996	140	77	63	Osaka(Japão)	Intencional	
Landreneu, 1997	219	117	102	Multicêntrico(EUA)	Funcional	
Miller, 2002	100	75	25	Rochester(EUA)	Funcional	sim
Koike, 2003	233	159	74	Niigata(Japão)	Intencional	
Schneider,2004	20	10	10	Porto Alegre(BRA)	Intencional	
Watanabe, 2005	91	57	34	Niigata(Japão)	Intencional	
Okada, 2006	313	243	70	Hyogo(Japão)	Intencional	sim
El Sherrif, 2006	784	577	207	Boston(EUA)	Funcional	
Schuchert, 2007	438	256	182	Boston(EUA)	Funcional	
Kraeve, 2007	289	215	74	Portland(EUA)	Não reportado	sim
Kilic, 2009	184	106	78	Pittsburgh(EUA)	Não reportado	
Giacomo, 2009	152	116	36	Roma(Italia)	Funcional	sim
Whitson, 2011	14473	13892	581	SEER*(EUA)	Funcional	sim
Wolf, 2011	238	84	154	Boston(EUA)	Funcional	sim
Carr, 2012	424	246	178	Pittsburgh(EUA)	Funcional	sim
Delamore, 2013	289	218	71	Multicentrico(Itália)	Funcional	
TOTAL	19678	17397	2281			

4.2 - Sobrevida em cinco anos

A sobrevida em cinco anos no grupo lobectomia foi 67%(95%CI 0,61-0,74) com heterogeneidade substancial ($I^2 = 96,7\%$) ($P < 0,0001$) e no grupo sublobectomia 65%(95%CI 0,56-0,74), com heterogeneidade substancial ($I^2 = 94,9\%$) ($P < 0,0001$) (figs. 1, 2, 3 e 4)

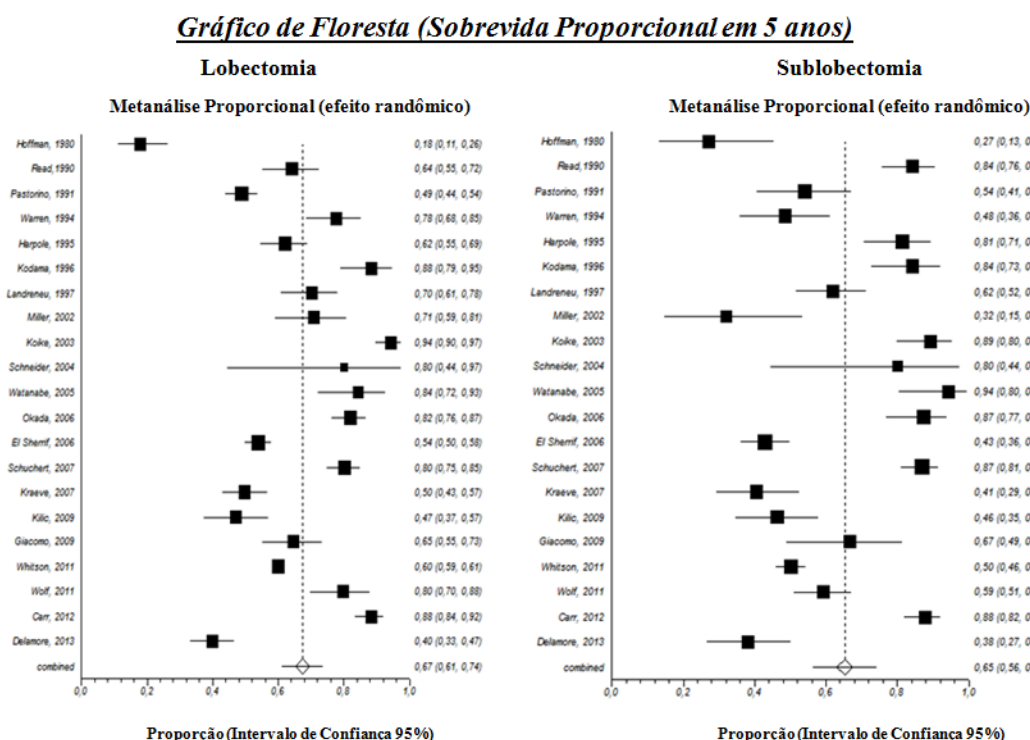


Fig. 1 – Gráfico de floresta - sobrevida em cinco anos para os grupos lobectomia e sublobectomia. Metanálise proporcional de séries de casos.

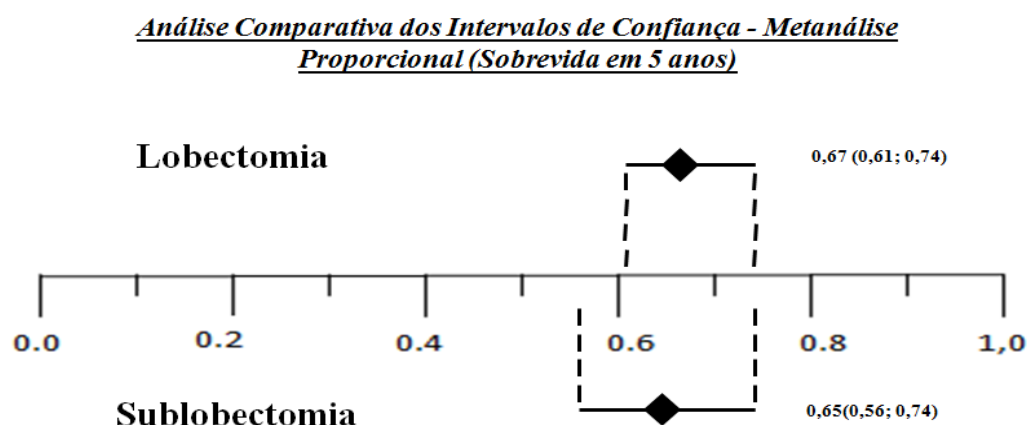


Fig. 2 – Interpretação da metanálise da fig. 1. Pela sobreposição dos IC não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Gráfico de Funil - Viés de Publicação Lobectomia

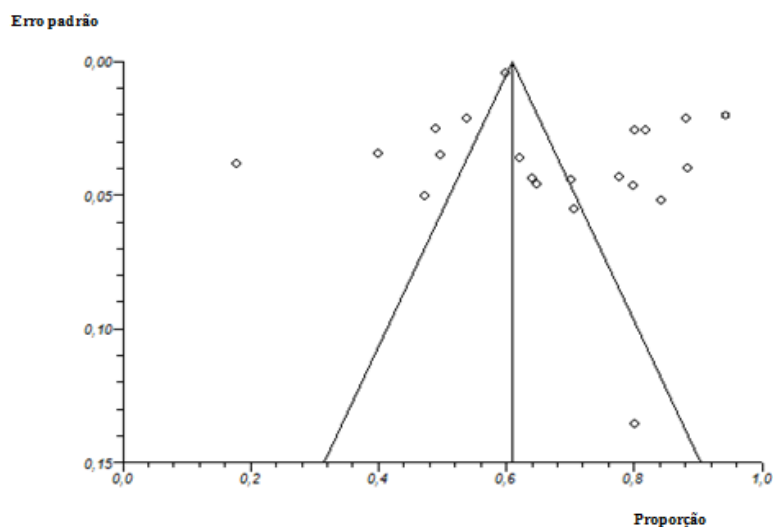


Fig. 3 – Gráfico em funil para sobrevida em cinco anos no grupo lobectomia.

Gráfico de Funil - Viés de Publicação Sublobectomia

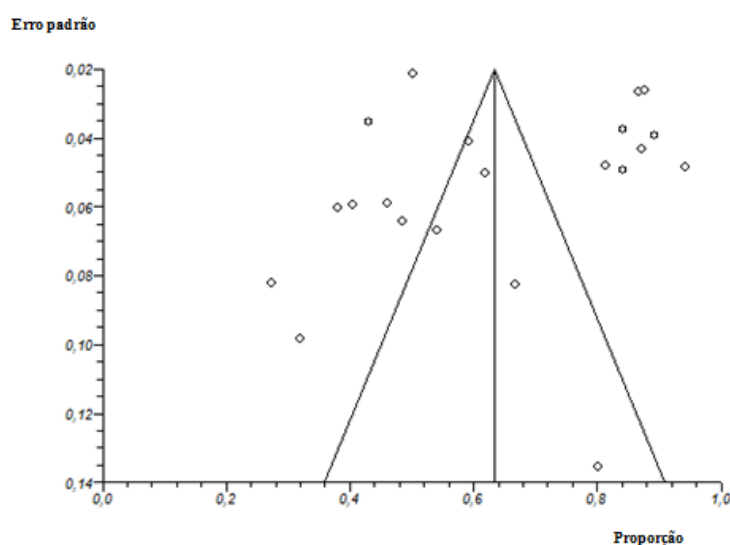


Fig. 4 – Gráfico em funil para sobrevida em cinco anos no grupo sublobectomia

4.2.1 - Análise de Sensibilidade

Com a exclusão do estudo de Whitson(2011), que abrigava mais de 14 mil pacientes de uma base de dados, o total de participantes ficou reduzido a 5205, sendo 3505 lobectomias e 1700 sublobectomias. A sobrevida em cinco anos no grupo lobectomia passou para 68%(95%CI 0,59-0,76) com heterogeneidade substancial ($I^2 = 96,7\%$)($P < 0,0001$) e na sublobectomia para 66%(94,6%CI 0,56-0,75), com heterogeneidade substancial ($I^2 = 94,4\%$)($P < 0,0001$) (figs. 5 e 6)

Gráfico de Floresta (Sobrevida Proporcional em 5 anos)

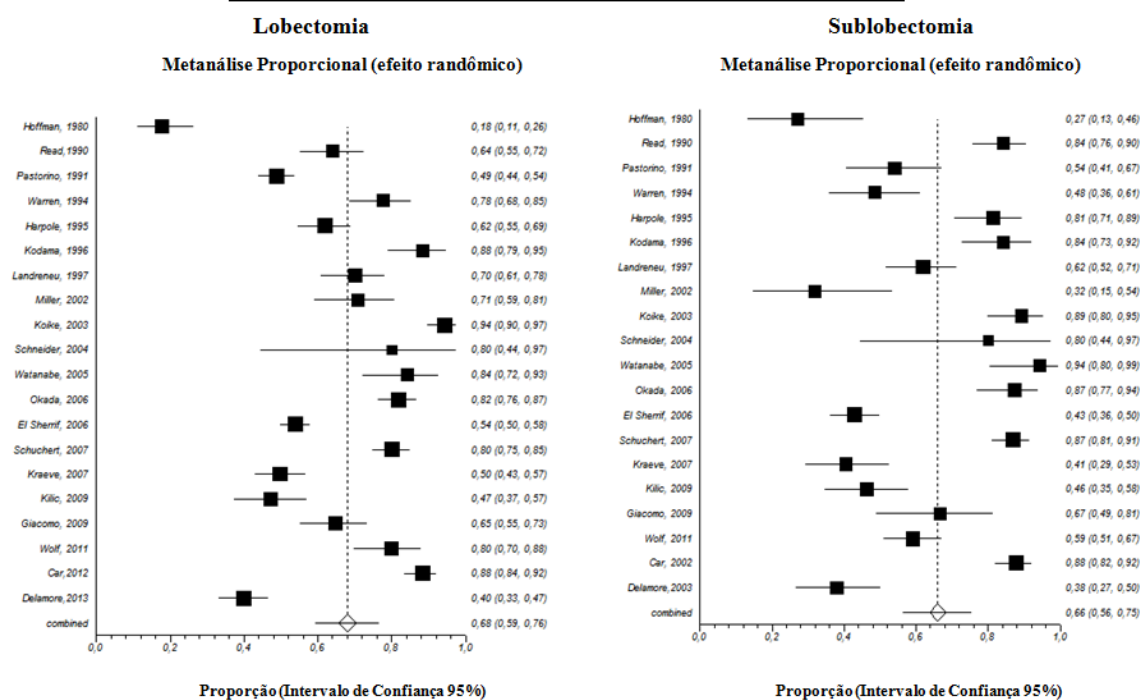


Fig. 5 – Gráfico de floresta para sobrevida em cinco anos, para os grupos lobectomia e sublobectomia, retirando-se o estudo de base de dados (Whitson,2011). Metanálise proporcional de séries de casos.

Análise Comparativa dos Intervalos de Confiança - Metanálise Proporcional (Sobrevida em 5 anos)

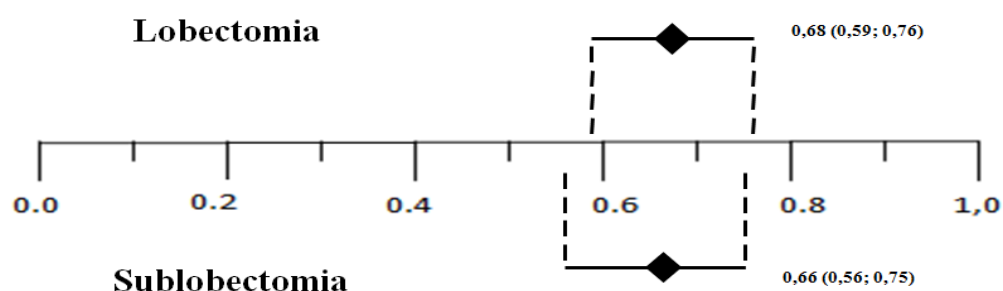


Fig. 6 – Interpretação da metanálise da fig. 5. Pela sobreposição dos IC não existe diferença significativa entre os grupos.

4.3 - Mortalidade

Nos 15 estudos que analisaram o desfecho mortalidade pós-operatória, haviam 3176 pacientes, sendo 2181 no grupo lobectomia e 995 no grupo sublobectomia. A mortalidade pós-operatória no grupo lobectomia foi de 2,77%(95% CI 0,0183-0,0390), com heterogeneidade não substancial ($I^2 = 51,4\%$)($P=0,01234$ e nas sublobectomias 1,87%(95%CI 0,0102-0,0296), com heterogeneidade não substancial ($I^2 = 25,3\%$)($P=0,1816$). (figs. 11 e 12)

Gráfico de Floresta (Mortalidade)

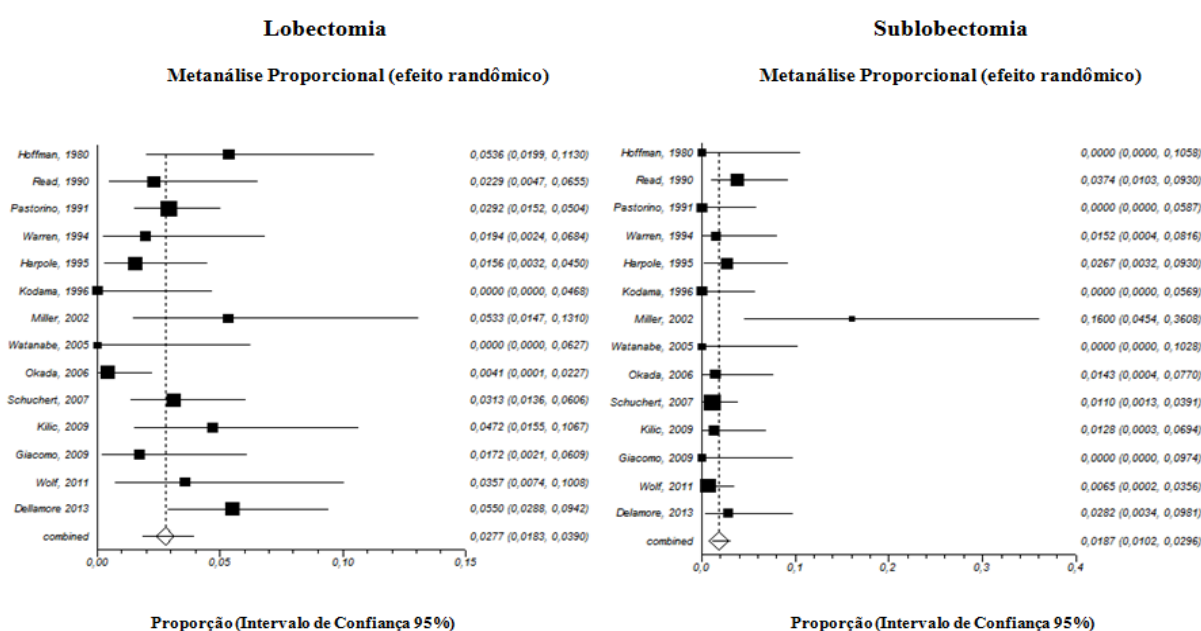


Fig. 7 - Gráfico de floresta para a mortalidade pós-operatória para os grupos lobectomia e sublobectomia. Análise proporcional de séries de casos.

Análise Comparativa dos Intervalos de Confiança - Metanálise Proporcional (Mortalidade)

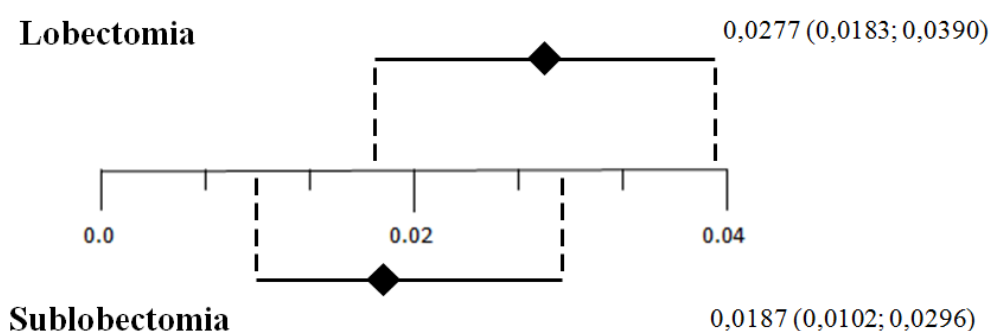


Fig. 8 – Interpretação da metanálise da figura 11. Pela sobreposição dos IC não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

4.4 – Sobrevida na análise de subgrupo com tumores menores que dois centímetros

Os sete estudos que relataram pacientes com tumores menores que dois centímetros contavam com 5800 pacientes, sendo 5171 submetidos à lobectomia e 629 submetidos à sublobectomia. A sobrevida em cinco anos proporcional agrupada foi de 77%(95%CI 0,72-0,82) na lobectomia com heterogeneidade não substancial ($I^2=58,9\%$)($P=0,0237$) e 65%(95%CI 0,53-0,77) na sublobectomia, com heterogeneidade substancial ($I^2 = 92,9\%$)($P<0,0001$) (figs. 7 e 8).

Gráfico de Floresta (Sobrevida Proporcional em 5 anos)

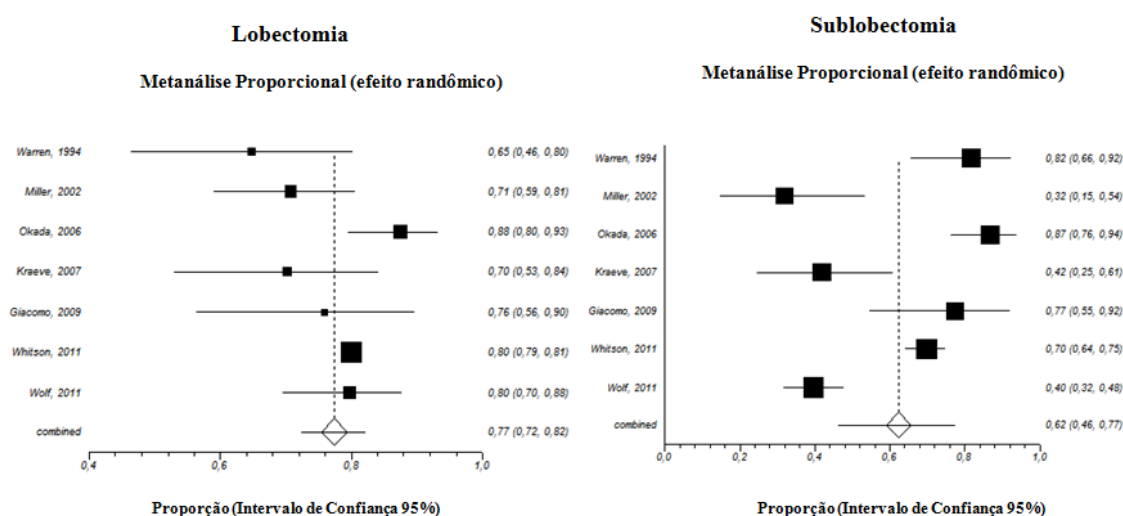


Fig. 9 – Gráfico de floresta para a sobrevida em cinco anos para os grupos lobectomia e sublobectomia para tumores menores que dois centímetros. Metanálise proporcional de séries de casos.

Análise Comparativa dos Intervalos de Confiança - Metanálise Proporcional (Sobrevida em 5 anos)

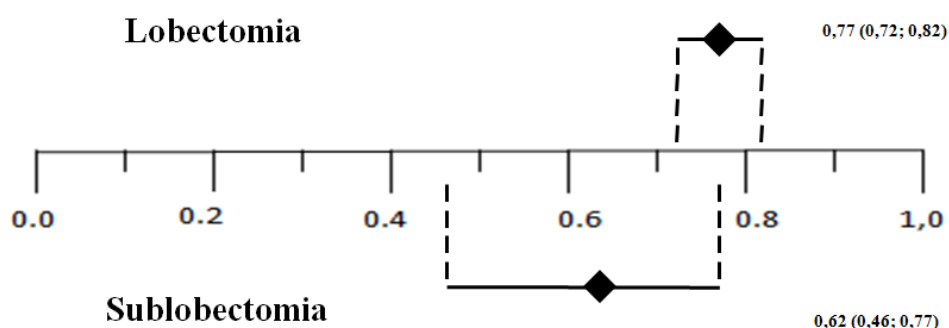


Fig. 10 – Interpretação da metanálise da sublobectomia da figura 7. Pela sobreposição dos IC não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

4.4.1 – Análise de sensibilidade

Com a exclusão do levantamento de Whitson(2011), os outros seis estudos contavam com 701 pacientes (363 lobectomias e 338 sublobectomias). A sobrevida em cinco anos proporcional agrupada foi de 76%(95%CI 0,68-0,83) com heterogeneidade não substancial ($I^2 = 62,4\%$)($P=0,0208$) nas lobectomias e 61%(95% 0,39-0,81), com heterogeneidade substancial ($I^2 = 93,2\%$)($P<0,0001$) nas sublobectomias.(figs. 9 e 10)

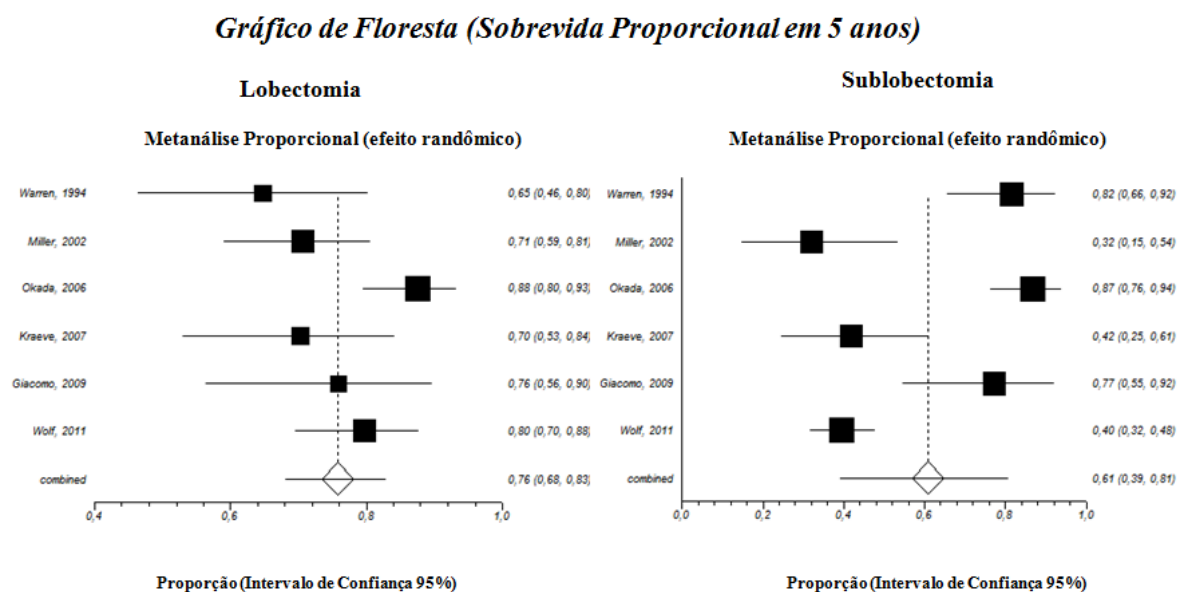


Fig. 11 – Gráfico de floresta para a sobrevida em cinco anos para os grupos lobectomia e sublobectomia para tumores menores que dois centímetros, retirando-se o estudo de base de dados (Whitson, 2011). Metanálise proporcional de séries de casos.

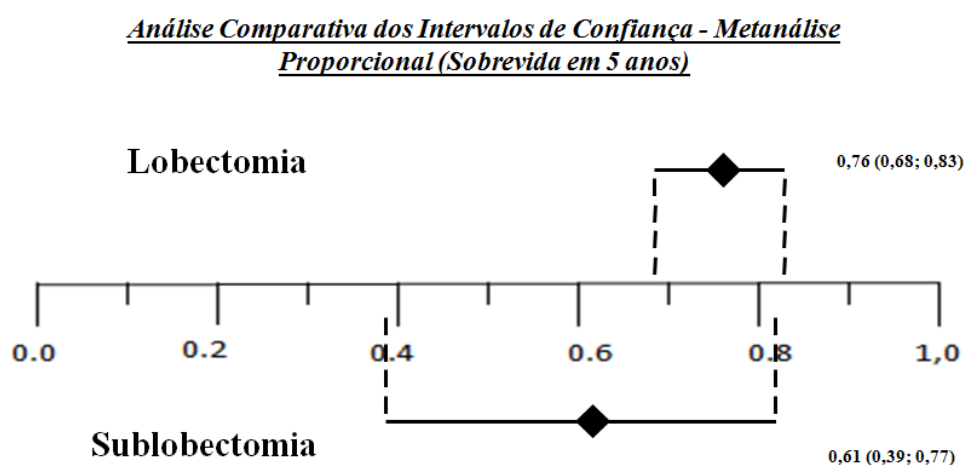


Fig. 12 - Interpretação da metanálise da figura 9. Pela sobreposição dos IC não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

4.5 – Sobrevida na análise de subgrupo quando a indicação da sublobectomia foi intencional.

Seis artigos, somando 1035 pacientes, fizeram indicação intencional da sublobectomia. No grupo lobectomia foram analisados 677 pacientes e no grupo sublobectomia, 358. A sobrevida proporcional no grupo lobectomia foi de 81% (95% CI 0,72 - 0,91), com heterogeneidade substancial ($I^2=89,5\%$) ($P<0,0001$) e no grupo sublobectomia foi de 86% (95% CI 0,82 – 0,90), com heterogeneidade não substancial $I^2 = 0\%$ ($P=0,613$). (figs. 13 e 14).

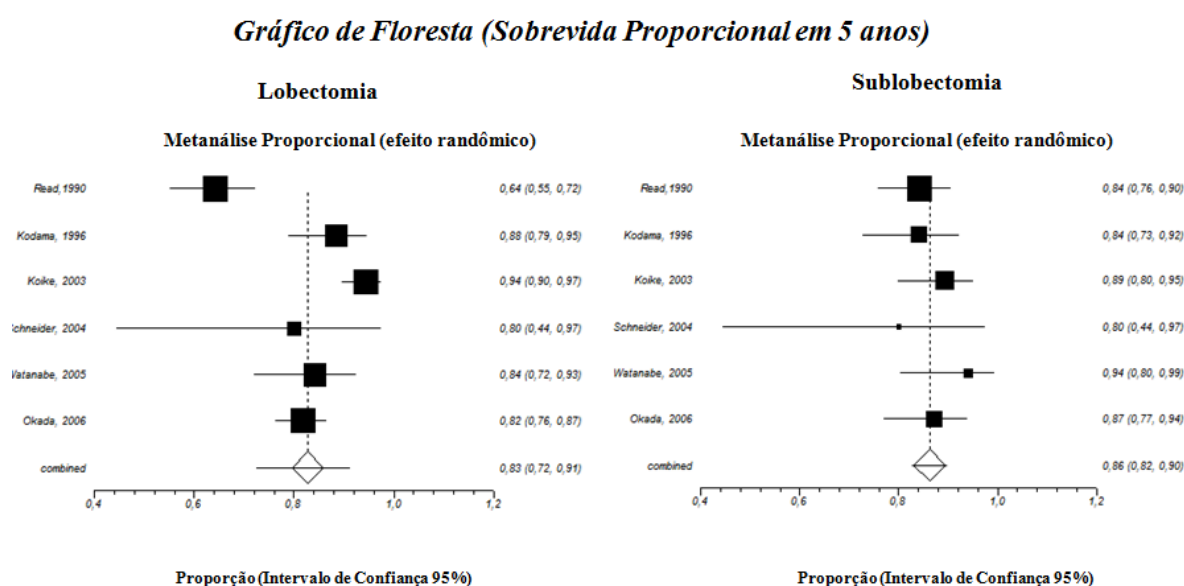


Fig. 13 – Gráfico de floresta para a sobrevida no subgrupo com indicação intencional da sublobectomia para os grupos lobectomia e sublobectomia. Metanálise proporcional de séries de casos.

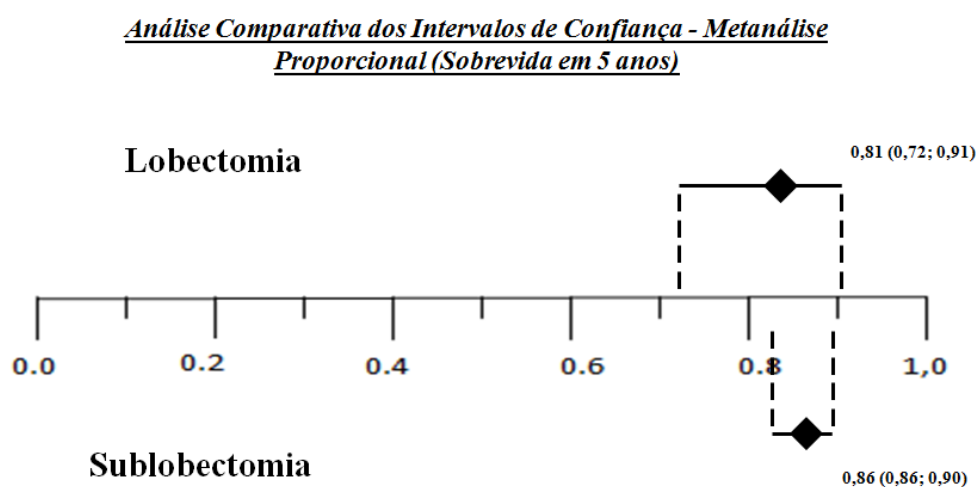


Fig. 14 – Interpretação da metanálise. Pela sobreposição dos IC não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

4.6 – Mortalidade na análise de subgrupo quando a indicação da sublobectomia foi intencional.

Quatro destes artigos analisaram, também, a mortalidade pós-operatória, num total de 782 pacientes, sendo que 508 sofreram lobectomia e 274 sublobectomia intencional. A mortalidade no grupo lobectomia foi de 0,9% (95% CI 0,0023 – 0,0202), com heterogeneidade não significativa ($I^2 = 5\%$) ($P=0,3731$) e no grupo sublobectomia foi de 1,88% (95% CI 0,0049 – 0,0414), com heterogeneidade não significativa ($I^2 = 3,8\%$) ($P=0,3851$) (figs. 15 e 16)

Gráfico de Floresta (Mortalidade)

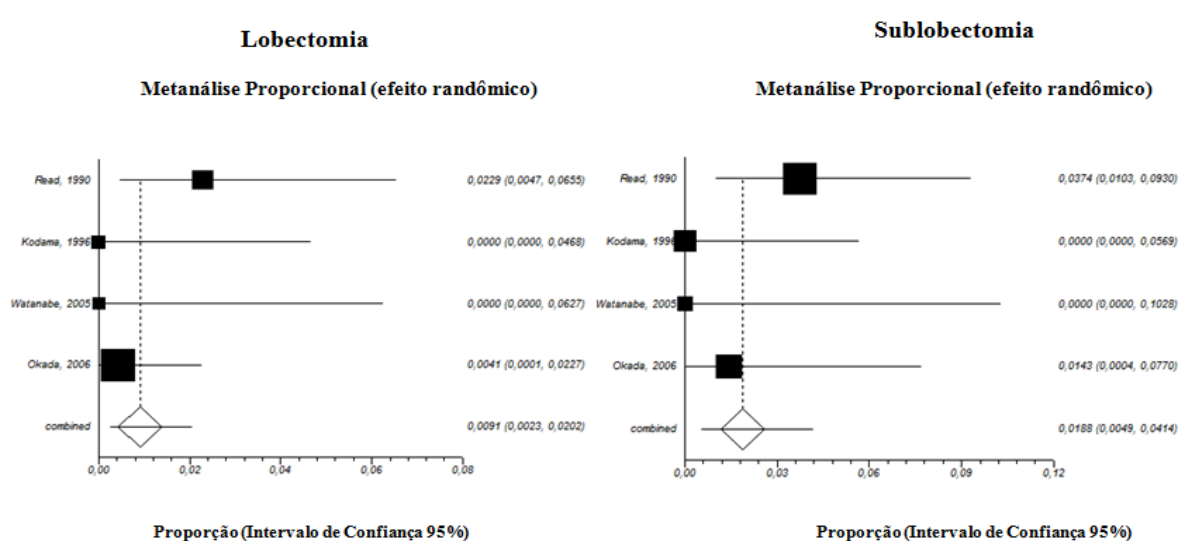


Fig. 15 – Gráfico de floresta para a mortalidade no subgrupo com indicação intencional da sublobectomia para os grupos lobectomia (A) e sublobectomia (B). Metanálise proporcional de séries de casos.

Análise Comparativa dos Intervalos de Confiança - Metanálise Proporcional (Mortalidade)

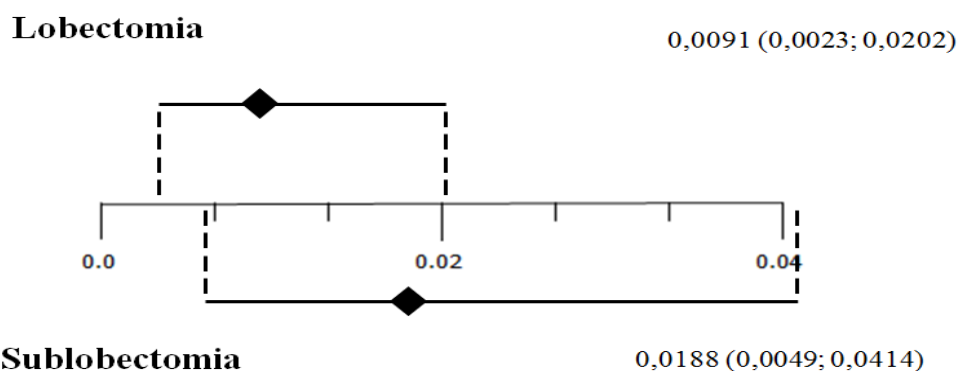


Fig. 16 - Interpretação da metanálise. Pela sobreposição dos IC não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

4.7 – Recorrência

4.7.1 – Locorregional

Nos 9 estudos que analisaram o desfecho recorrência, haviam 3126 pacientes, sendo 2024 no grupo lobectomia e 1102 no grupo sublobectomia. A recorrência locorregional no grupo lobectomia foi de 5,7%(95% IC 0,042 - 0,074), com heterogeneidade não-substancial ($I^2 = 55,5\%$)($P=0,0215$) e nas sublobectomias 10,8%(95%CI 0,071-0,151), com heterogeneidade substancial ($I^2 = 78\%$)($P<0,0001$). (Fig 17 e 18)

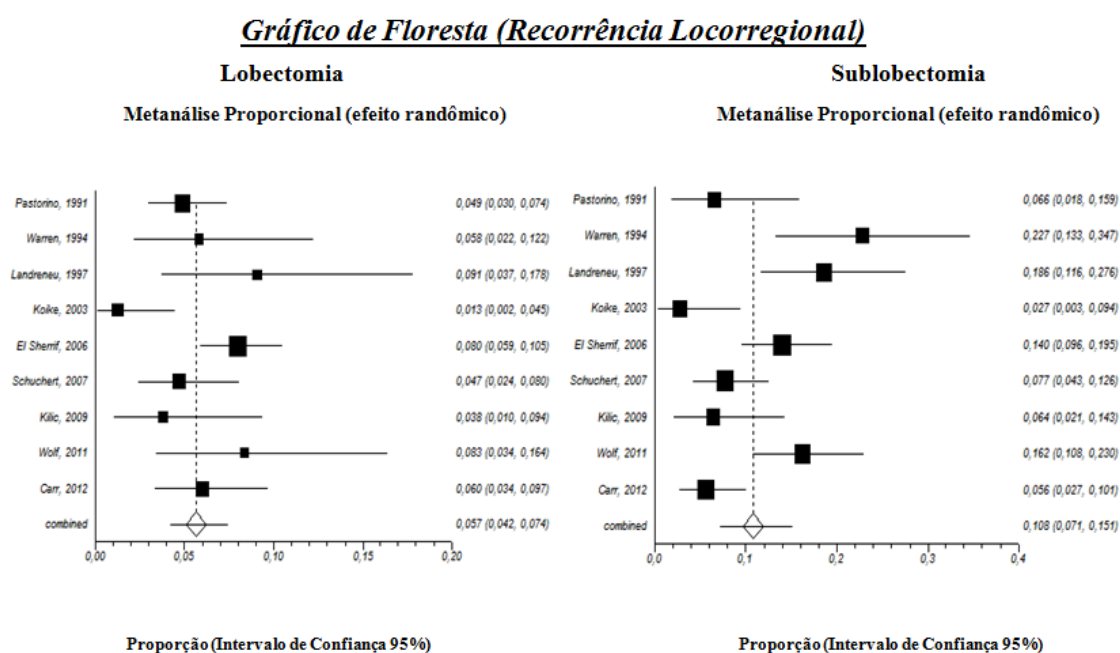


Fig. 17 - Gráfico de floresta para a recorrência locorregional para os grupos lobectomia e sublobectomia. Análise proporcional de séries de casos.

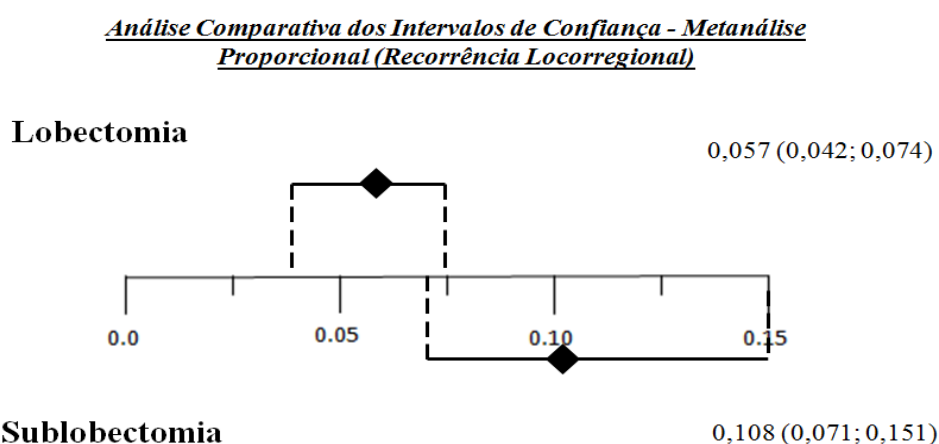


Fig. 18 - Interpretação da metanálise da Fig 17. Pela sobreposição dos IC não existe diferença estatisticamente significante entre os grupos.

4.7.2 – À distância

A recorrência a distância no grupo lobectomia foi de 14%(95% IC 0,090 - 0,198), com heterogeneidade não-substancial ($I^2 = 91,6\%$)($P<0,0001$) e nas sublobectomias 11,4%(95%CI 0,079-0,154), com heterogeneidade não substancial ($I^2 = 74,1\%$)($P=0,0001$). (Fig. 19 e 20)

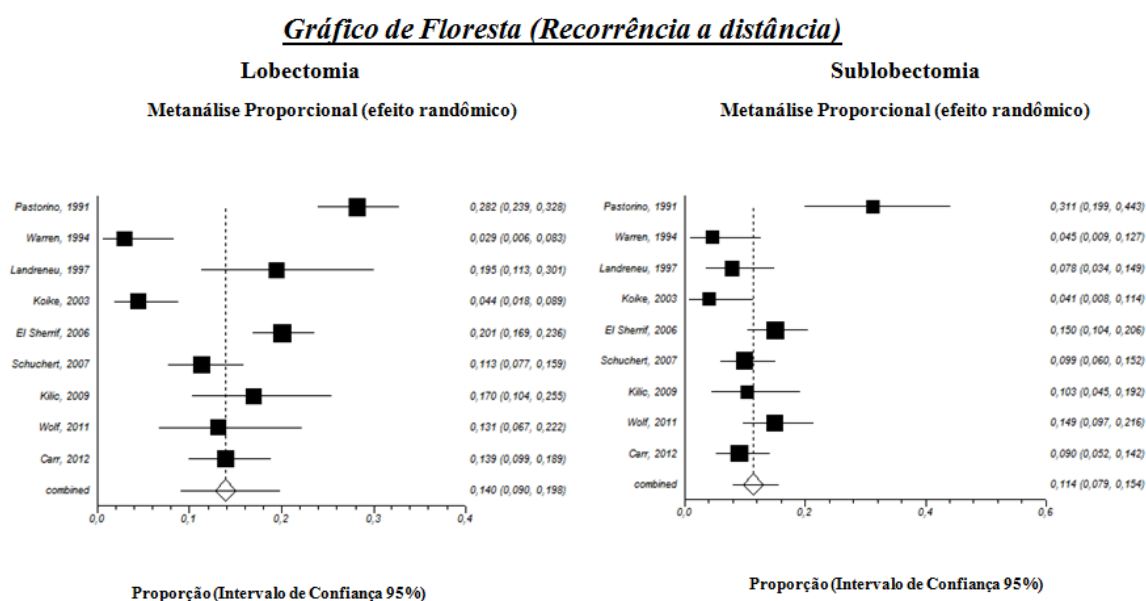


Fig. 19 - Gráfico de floresta para a recorrência a distância para os grupos lobectomia e sublobectomia. Análise proporcional de séries de casos.

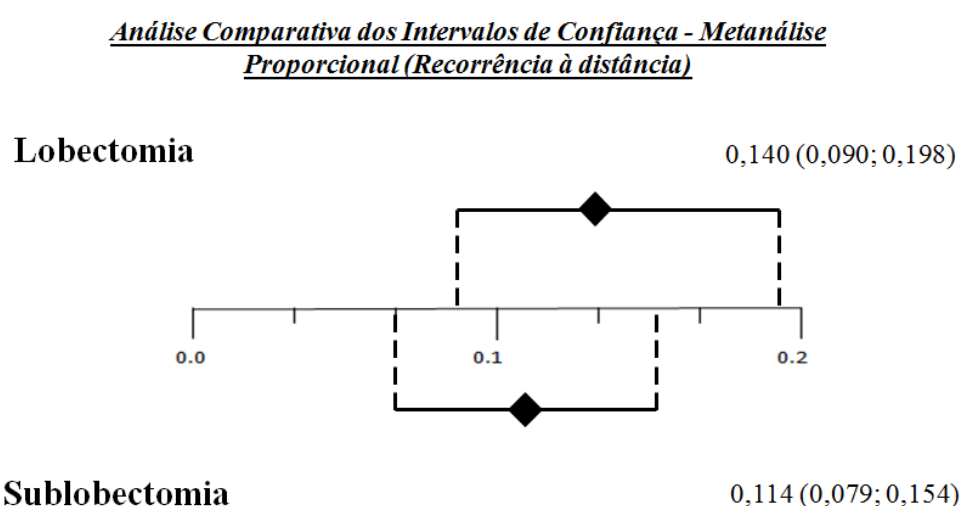


Fig. 20 – Interpretação da metanálise. Pela sobreposição dos IC não existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

No final do Século XX e início do Século XXI, a ressecção pulmonar limitada tornou-se uma obsessão para o cirurgião frente aos métodos modernos de imagem, os quais mostram lesões cada vez menores. A lobectomia tornou-se um desperdício de tecido pulmonar, tanto para o paciente que já tenha um déficit funcional respiratório como também pensando na história natural da moléstia, que pode incidir novamente no indivíduo, em outro lobo ou em outro pulmão. Este fato tem levado os pesquisadores a publicarem cada vez mais artigos a respeito de ressecções econômicas, sendo que enquanto na década de 1980 num período de cinco anos foram publicados 13 artigos sobre o assunto, na década de 2000 também em cinco anos foram publicados 261 artigos, com um aumento gradativo em progressão geométrica nesse período (Fig. 21).

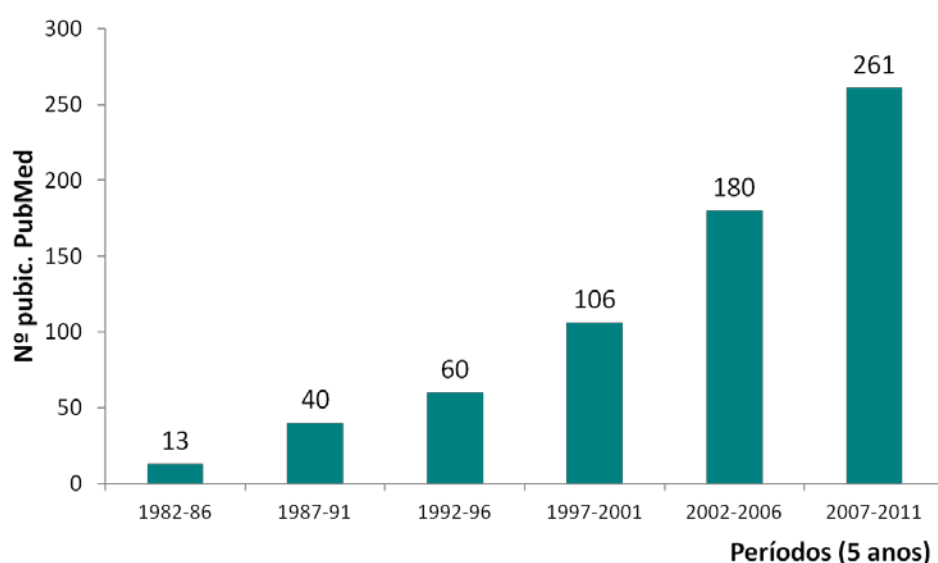


Fig. 21 - Publicações de ressecções econômicas nos últimos 30 anos distribuídas em períodos de 5 anos.

Várias revisões também têm sido feitas sobre o assunto, sendo a mais racional a de Rami Porta e Tsuboi (2009) que, sem aplicar metanálise, analisaram os níveis de evidência existentes na literatura sobre este tipo de ressecção. Sabe-se que a melhor evidência para a tomada de decisões terapêuticas é a revisão sistemática de ECR com metanálise. A grande dificuldade de obtermos ECR na área cirúrgica faz com que haja limitações nas decisões baseadas nas melhores evidências, não sendo possível responder a maioria das perguntas sobre intervenção através de altos níveis de evidência.

A revisão da Cochrane traz somente o ECR de Ginsberg e Rubinstein (1995), que não acrescenta nenhum conhecimento novo. Duas outras revisões (Nakamura et al. 2005, Fan et al. 2011) que utilizaram, respectivamente, 14 e 24 artigos na metanálise aplicaram um método para ECR inserindo junto com o estudo de Ginsberg e Rubinstein (1995) várias séries de casos retrospectivos que comparavam as duas intervenções, sem se preocuparem com o método que não é apropriado para série de casos. Não existe na literatura nenhuma metanálise de série de casos com metodologia apropriada. A metanálise proporcional de série de casos pode ser aplicada tanto para artigos que analisam somente os desfechos de uma das intervenções, como para aquelas que analisam a comparação entre as duas. Para evitar o viés de publicação, não consideramos artigos que publicavam os resultados somente de uma das intervenções, diminuindo, com isso, a tendenciosidade do autor de mostrar bons resultados pela preferência por um dos tratamentos.

Pelos resultados encontrados na metanálise, vimos que não existe diferença significativa na sobrevida em cinco anos entre as duas intervenções, que pode ser avaliada em todos os artigos incluídos. Após a análise de sensibilidade pela retirada do estudo de Whitson et al (2011), com mais de 14 mil casos, observamos que não houve mudança nos resultados encontrados, o que reforça a hipótese de que não existe diferença significativa na sobrevida entre a lobectomia e sublobectomia.

Após a separação para análise do subgrupo de tumores menores que dois centímetros observada em sete artigos, encontramos uma média de sobrevida maior nas lobectomias, mas, pelo amplo IC principalmente na sublobectomia, esta diferença não foi significativa. Quando fizemos a análise de sensibilidade excluindo o estudo e Whitson et al (2011) com mais de 5.000 casos, observamos resultados semelhantes, somente com ICs mais amplos devido a redução do número de casos. Comparando os resultados encontrados na análise dos tumores menores que dois centímetros com a análise global, vemos que houve aumento da média de sobrevida nas lobectomias, mantendo-se a média nas sublobectomias, o que pode ser explicado pela função cardiorrespiratória destes pacientes, pois a indicação funcional nos submetidos à sublobectomia nesses sete artigos, foi maior que no total de artigos, sobrando para lobectomia os pacientes com boa função pulmonar. Sendo assim, a sobrevida dos pacientes submetidos à lobectomia pode ter sido maior devido a melhor performance

clínica, principalmente cardiorrespiratória, que poderia justificar esta tendência dos tumores menores apresentarem maior sobrevida na lobectomia.

Na análise de subgrupos com indicação intencional da sublobectomia, encontrada em seis artigos, observamos não existir diferença significativa entre os grupos, mas a sobrevida apresentou maior média que na análise total dos artigos, tanto nas lobectomias como nas sublobectomias. Este fato pode ser explicado porque a maioria destes seis artigos foram os que apresentaram as melhores médias de sobrevida (Kodama, 1996; Koike, 2003; Watanabe, 2005; Okada, 2006).

Quando analisada a recorrência locorregional, apesar de não ter sido encontrada diferença significativa entre os grupos, pode ser observada uma forte tendência dela ser maior na sublobectomia, tendência esta não encontrada na recorrência a distância. Comparando-se com o ECR de Ginsberg e Rubinstein (1995), vemos que este foi o único desfecho estatisticamente significativo favorecendo a lobectomia. Os autores deste ECR observaram que a recidiva do câncer à distância não foi afetada pelo tratamento, mas a locorregional foi três vezes maior no grupo da sublobectomia, portanto deveriam estar sobrando células neoplásicas locorregionalmente após a sublobectomia. Apesar da randomização deste ECR não ter sido feita para este fim, observaram que a recorrência locorregional ocorreu duas vezes mais na sublobectomia em cunha, que é extra-anatômica, quando comparada com a segmentectomia, a qual é anatômica, sugerindo que a probabilidade de sobra de células neoplásicas na ressecção em cunha é maior que na segmentectomia. Nesta metanálise de série de casos, pela alta heterogeneidade encontrada, pode-se concluir que havia grande diferença entre os pacientes estudados em cada artigo, desde a apresentação da doença, com tipos histológicos e tamanhos distintos, até o tipo de ressecção, anatômica ou não-anatômica, ampliada ou não, com esvaziamento linfonodal ou não, provavelmente sendo estas diferenças muito mais expressivas do que aquelas do ECR de Ginsberg e Rubinstein. O que dificulta a análise deste desfecho é a falta de informações para que possamos realizar análise de subgrupos, considerando estas variáveis.

Quanto à mortalidade pós-operatória, observamos que apesar da média ser maior no grupo lobectomia, esta diferença não foi significativa devido ao amplo IC em ambas intervenções. Quando analisamos apenas os artigos com indicação intencional da sublobectomia, observamos uma tendência inversa, com a média se mantendo no grupo

sublobectomia e reduzindo bastante no grupo lobectomia. Portanto, na sublobectomia mesmo na indicação intencional onde a função respiratória é boa, a mortalidade não é menor que aquela encontrada na lobectomia, deixando o cirurgião à vontade para indicar o tipo de ressecção que achar mais conveniente, desde que a indicação da sublobectomia não seja funcional.

A heterogeneidade substancial encontrada nas metanálises se deve basicamente ao fato dos resultados dos estudos incluídos serem bastante diferentes, um exemplo é a sobrevida que no estudo Hoffman et al (1980) foi de 20% e no de Car et al (2012) foi de 90%. Estes números são facilmente explicados pelo desenvolvimento da cirurgia torácica no período de tempo que separam esses dois artigos, sendo de grande relevância o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico mais apuradas, levando a melhor precisão no estadiamento e melhora da sobrevida, mas não podemos deixar de considerar as diferenças entre os pacientes de cada artigo já comentado anteriormente.

Apesar da função pulmonar pré-operatória ser de extrema importância na escolha da intervenção cirúrgica na ressecção pulmonar, não encontramos, nos estudos incluídos, dados suficientes da função pulmonar no pós-operatório para realização da metanálise, porém a função pulmonar foi fator decisivo na escolha da sublobectomia em mais da metade dos estudos analisados.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Apesar do baixo nível de evidência, podemos concluir que a sublobectomia é uma alternativa viável no tratamento do carcinoma de pulmão não pequenas células em estágio inicial, mesmo em pacientes com função pulmonar normal, pois a metanálise proporcional de série de casos não mostrou diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre lobectomia e sublobectomia, como também não existe diferença estatisticamente significativa na mortalidade pós-operatória entre as duas intervenções, parecendo não aumentar o risco quando a preferência do cirurgião foi pela lobectomia.

BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

- 1 - Graham EA, Singer JJ: Successful removal of an entire lung for carcinoma of the bronchus. JAMA 1933; 101:1371.
- 2 - Churchill ED, Sweet RH, Sutter L, Scannell JG: The surgical management of carcinoma of the lung: A study of cases treated at the Massachusetts General Hospital from 1930–1950. J Thorac Cardiovasc Surg 1950; 20:349-365.
- 3 - Thomas PC. Conservative resection of the bronchial tree. J R Coll Surg Edin 1955;1:169–86.
- 4 - Jensik RJ, Faber LP, Milloy FJ, Monson D. Segmental resection for lung cancer. A fifteen-year experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1973; 66: 563–572.
- 5 - Jensik RJ, Faber LP, Kittle CF. Segmental resection for bronchogenic carcinoma. Ann Thorac Surg 1979; 28: 475–483.
- 6 - Weisberg D, Straehley CJ, Scully NM, Margulies DR. Less than lobar resections for bronchogenic carcinoma. Scand J Thor Cardiovasc Surg 1993; 27: 121–126.
- 7 - Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg. 1995;60:615–22; discussion 622–3.
- 8 - Read RC, Yoder G and Schaeffer RC. Survival After Conservative Resection for T1 N0 M0 Non-Small Cell Lung Cancer Ann Thorac Surg 1990;49:391-400
- 9 - Nakamura K, Saji H, Nakajima R, Okada M, Asamura H, Shibata T, Nakamura S, Tada H and Tsuboi M. A Phase III Randomized Trial of Lobectomy Versus Limited Resection for Small-sized Peripheral Non-small Cell Lung Cancer (JCOG0802/WJOG4607L) Jpn J Clin Oncol 2010;40(3):271–274
- 10 - Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M and Kabasawa K. Survival following lobectomy vs limited resection for stage I lung cancer: a meta-analysis British Journal of Cancer (2005) 92, 1033 – 1037
- 11 - Fan J, Wang L, Jiang GN, Gao W. Sublobectomy Versus Lobectomy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer, A Meta-Analysis of Published Studies. Ann Surg Oncol (2012) 19:661–668

- 12 - Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Cirugía para el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio temprano. La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2
- 13 - El Dib R , Touma NJ and Kapoor A Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: a metaanalysis of case series studies [BJU Int.](#) 2012 Aug;110(4):510-6.
- 14 - Kadri MA, Dussek JE. Survival and prognosis following resection of primary non small cell bronchogenic carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg. 1991;5(3):132-6.
- 15 - Miller DL, McManus KG, Allen MS, Ilstrup DM, Deschamps C, Trastek VF, Daly RC, Pairolero PC Results of surgical resection in patients with N2 non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 1994 May;57(5):1095-100
- 16 - Robert J, Mathey P, Mermillod B, Egeli RA, Mégevand R, Spiliopoulos [Surgical resection of primary lung cancer. A 13-year experience in Geneva]. A Ann Chir. 1997;51(7):682-8.
- 17 - Ikeda N, Hayashi A, Iwasaki K, Kajiwarra N, Uchida O, Kato H. Surgical strategy for non-small cell lung cancer in octogenarians. Respirology. 2007 Sep;12(5):712-8.
- 18 - Hoffmann T, Ransdell H (1980) Comparison of lobectomy and wedge resection for carcinoma of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 79: 211–217
- 19 - Pastorino U, Valente M, Bedini V, Infante M, Tavecchio L, Ravasi G (1991) Limited resection for Stage I lung cancer. Eur JSurg Oncol 17: 42–46
- 20 - Warren W, Faber L (1994) Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence. J Thorac Cardiovasc Surg 107: 1087–1093; discussion 1093–1094
- 21 - Harpole D, Herndon J, Young W, Wolfe W, Sabiston D (1995) Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. Cancer 76: 787 –796

-
- 22 - Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H (1997) Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer: a single-institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114: 347–353
- 23 - Landreneau RJ. Wedge resection versus lobectomy for stage I (T₁N₀M₀) Non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:691-700
- 24 - Miller DL, Rowland CM, Deschamps C, Allen MS, Trastek VF, Pairolero PC Surgical Treatment of Non–Small Cell Lung Cancer 1 cm or Less in Diameter. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1545–51
- 25 - Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Shimoyama T and R Suzuki Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small-sized lung cancer *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:924-928
- 26 - Schneider A, Kriese PR, Costa LA, Refosco TJ, Buzzatti C. Estudo comparativo entre lobectomia e segmentectomia estendida para o tratamento do carcinoma brônquico não de pequenas células em estágios iniciais. *J. bras. pneumol.* [serial on the Internet]. 2004 Oct; 30(5):433-438.
- 27- Watanabe T, Okada A, Imakiire T, Koike T, Hirono T. Intentional Limited Resection for Small Periheral Lung Cancer Based on Intraoperative Pathologic Exploration. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53: 29-35
- 28 - Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, Tsubota N. Is Segmentectomy With Lymph Node Assessment an Alternative to Lobectomy for Non–Small Cell Lung Cancer of 2 cm or Smaller? *Ann Thorac Surg* 2001;71:956–61
- 29 - El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, Pettiford BL, Ferson PF, Fernando HC, Urda SJ, Luketich JD, Landreneau RJ. Outcomes of Sublobar Resection Versus Lobectomy for Stage I Non–Small Cell Lung Cancer: A 13-Year Analysis *Ann Thorac Surg* 2006;82:408 –16
- 30 - Schuchert MJ, Pettiford BL, Keeley S, D’Amato TA, Kilic A, Close J, Pennathur A, Santos R, Fernando HC, Landreneau JR, Luketich JD, Landreneau RJ. Anatomic Segmentectomy in the Treatment of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer *Ann Thorac Surg* 2007;84:926 –33

-
- 31 - Kraev A, Rassias D, Vetto J, Torosoff M, Ravichandran P, Clement C, Kadri A, Ilves R. Wedge Resection vs Lobectomy 10-Year Survival in Stage I Primary Lung Cancer. *CHEST* 2007; 131:136–140
- 32 - Kilic A, Schuchert MJ, Brian L, Pettiford BL, Pennathur A, Landreneau JR, Landreneau JP, Luketich JD, Landreneau RJ. Anatomic Segmentectomy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer in the Elderly *Ann Thorac Surg* 2009;87:1662– 8
- 33 - Giacomo T, Di Stasio M, Diso D, Anile M, Venuta F, Coloni GF. Sub-Lobar lung resection of peripheral T1N0M0 NSCLC does not affect local recurrence rate. *Scandinavian Journal of Surgery* 98: 225–228, 2009
- 34 - Whitson BA, Groth SS, Andrade RS, Maddaus MA, Habermann EB, D’Cunha J. Survival After Lobectomy Versus Segmentectomy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer: A Population-Based Analysis *Ann Thorac Surg* 2011;92:1943–50
- 35 - Wolf AS, Richards WG, Jaklitsch MT, Gill R, Chirieac LR, Colson YL, Mohiuddin K, Mentzer SJ, Bueno R, Sugarbaker DJ, Swanson SJ. Lobectomy Versus Sublobar Resection for Small (2 cm or Less) Non-Small Cell Lung Cancers *Ann Thorac Surg* 2011;92:1819 –25
- 36 - Carr SR, Schuchert MJ, Pennathur A, Wilson DO, Siegfried JM, Luketich JD, Landreneau RJ. Impact of tumor size on outcomes after anatomic lung resection for stage 1A non-small cell lung cancer based on the current staging System *J Thorac Card Surg* 2012;143:390-7
- 37 - Dell’Amore A, Monteverde M, Martuccic N, Sannab S, Carolia G, Stella F, Dell’Amore D, Roccoc G. Early and long-term results of pulmonary resection for non-small-cell lung cancer in patients over 75 years of age: a multi-institutional study *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 16 (2013) 250–256

APÊNDICE

APÊNDICE 1

Sobrevida (em cinco anos)

Total (N)= 19678

Lobectomy (N1) = 17397

Sublobectomy (N2) = 2281

Sobrevida proporcional Lobectomy – 0,67(0,61-0,74) $I^2=96,7\%$ (P < 0,0001)

Sobrevida proporcional Sublobectomy - 0,65(0,56-0,74) $I^2= 94,9 \%$ (P< 0,0001)

Dados:

Lobectomy

	A	B	C
1	Study ID Lobectomy	N	Sobrevida em 5 anos
2	Hoffman, 1980	112	20
3	Read, 1990	131	84
4	Pastorino, 1991	411	201
5	Warren, 1994	103	80
6	Harpole, 1995	192	119
7	Kodama, 1996	77	68
8	Landreneu, 1997	117	82
9	Miller, 2002	75	53
10	Koike, 2003	159	150
11	Schneider, 2004	10	8
12	Watanabe, 2005	57	48
13	Okada, 2006	243	199
14	El Sherrif, 2006	577	311
15	Schuchert, 2007	256	205
16	Kraeve, 2007	215	107
17	Kilic, 2009	106	50
18	Giacomo, 2009	116	75
19	Whitson, 2011	13892	8335
20	Wolf, 2011	84	67
21	Carr, 2012	246	217
22	Delamore, 2013	218	87

Sublobectomy

	A	B	C
1	Study ID Sublobectomy	N	Sobrevida em 5 anos
2	Hoffman, 1980	33	9
3	Read, 1990	107	90
4	Pastorino, 1991	61	33
5	Warren, 1994	66	32
6	Harpole, 1995	75	61
7	Kodama, 1996	63	53
8	Landreneu, 1997	102	63
9	Miller, 2002	25	8
10	Koike, 2003	74	66
11	Schneider, 2004	10	8
12	Watanabe, 2005	34	32
13	Okada, 2006	70	61
14	El Sherrif, 2006	207	89
15	Schuchert, 2007	182	158
16	Kraeve, 2007	74	30
17	Kilic, 2009	78	36
18	Giacomo, 2009	36	24
19	Whitson, 2011	581	291
20	Wolf, 2011	154	91
21	Carr, 2012	178	156
22	Delamore, 2013	71	27

APÊNDICE 2

Análise de sensibilidade

Sobrevida (em cinco anos) sem Whitson (2011)

Total (N)= 5205

Lobectomy (N1) = 3505

Sublobect. (N2) = 1700

Sobrevida proporcional Lobectomy – 0,68(0,59-0,76) $I^2 = 96,7\%$ (P<0,0001)

Sobrevida proporcional Sublobect - 0,66(0,56-0,75) $I^2 = 94,4\%$ (P<0,0001)

Dados:

Lobectomy

	A	B	C
1	Study ID Lobectomy	N	Sobrevida em 5 anos
2	Hoffman, 1980	112	20
3	Read, 1990	131	84
4	Pastorino, 1991	411	201
5	Warren, 1994	103	80
6	Harpole, 1995	192	119
7	Kodama, 1996	77	68
8	Landreneu, 1997	117	82
9	Miller, 2002	75	53
10	Koike, 2003	159	150
11	Schneider, 2004	10	8
12	Watanabe, 2005	57	48
13	Okada, 2006	243	199
14	El Sherrif, 2006	577	311
15	Schuchert, 2007	256	205
16	Kraeve, 2007	215	107
17	Kilic, 2009	106	50
18	Giacomo, 2009	116	75
19	Wolf, 2011	84	67
20	Car, 2012	246	217
21	Delamore, 2013	218	87

Sublobectomy

	A	B	C
1	Study ID Sublobectomy	N	Sobrevida em 5 anos
2	Hoffman, 1980	33	9
3	Read, 1990	107	90
4	Pastorino, 1991	61	33
5	Warren, 1994	66	32
6	Harpole, 1995	75	61
7	Kodama, 1996	63	53
8	Landreneu, 1997	102	63
9	Miller, 2002	25	8
10	Koike, 2003	74	66
11	Schneider, 2004	10	8
12	Watanabe, 2005	34	32
13	Okada, 2006	70	61
14	El Sherrif, 2006	207	89
15	Schuchert, 2007	182	158
16	Kraeve, 2007	74	30
17	Kilic, 2009	78	36
18	Giacomo, 2009	36	24
19	Wolf, 2011	154	91
20	Car, 2012	178	156
21	Delamore, 2013	71	27

APÊNDICE 3

Mortalidade pós-operatória

Total (N) = 3176

Lobectomy (N1) = 2181

Sublobectomy (N2) = 995

Mortalidade proporcional Lobectomy – 0,0277(0,0183-0,0390) $I^2 = 51,4\%$ (P=0,01234)

Mortalidade proporcional Sublobectomy - 0,0187(0,0102-0,0296) $I^2 = 25,3\%$ (P=0,1816).

Dados:

Lobectomy

	A	B	C
1	Study ID Lobectomy	N	Mortalidade
2	Hoffman, 1980	112	6
3	Read, 1990	131	3
4	Pastorino, 1991	411	12
5	Warren, 1994	103	2
6	Harpole, 1995	192	3
7	Kodama, 1996	77	0
8	Miller, 2002	75	4
9	Watanabe, 2005	57	0
10	Okada, 2006	243	1
11	Schuchert, 2007	256	8
12	Kilic, 2009	106	5
13	Giacomo, 2009	116	2
14	Wolf, 2011	84	3
15	Dellamore 2013	218	12

Sublobectomy

	A	B	C
1	Study ID Sublobectomy	N	Mortalidade
2	Hoffman, 1980	33	0
3	Read, 1990	107	4
4	Pastorino, 1991	61	0
5	Warren, 1994	66	1
6	Harpole, 1995	75	2
7	Kodama, 1996	63	0
8	Miller, 2002	25	4
9	Watanabe, 2005	34	0
10	Okada, 2006	70	1
11	Schuchert, 2007	182	2
12	Kilic, 2009	78	1
13	Giacomo, 2009	36	0
14	Wolf, 2011	154	1
15	Delamore, 2013	71	2

APÊNDICE 4

Análise de Subgrupo

Sobrevida em cinco anos em tumores <2cm

Total (N) = 5800

Lobectomy (N1) = 5171

Sublobectomy (N2) = 629

Sobrevida proporcional Lobectomy – 0,77(0,72-0,82) $I^2=58,9\%$ (P=0,0237)

Sobrevida proporcional Sublobectomy - 0,62(0,40-0,77) $I^2= 92,9\%$ (P<0,0001)

Dados:

Lobectomy

	A	B	C
1	Study ID Lobectomy	N	Sobrevida
2	Warren, 1994	34	22
3	Miller, 2002	75	53
4	Okada, 2006	104	91
5	Kraeve, 2007	37	26
6	Giacomo, 2009	29	22
7	Whitson, 2011	4808	3846
8	Wolf, 2011	84	67

Sublobectomy

	A	B	C
1	Study ID Sublobectomy	N	Sobrevida
2	Warren, 1994	38	31
3	Miller, 2002	25	8
4	Okada, 2006	68	59
5	Kraeve, 2007	31	13
6	Giacomo, 2009	22	17
7	Whitson, 2011	291	203
8	Wolf, 2011	154	61

APÊNDICE 5

Análise de Sensibilidade

Sobrevida em cinco anos em tumores <2cm sem Whitson (2011)

Total (N) = 701

Lobectomy (N1) = 363

Sublobectomy (N2) = 338

Sobrevida proporcional Lobectomy – 0,76(0,68-0,83) $I^2=62,4\%$ (P=0,0208)

Sobrevida proporcional Sublobectomy - 0,61(0,39-0,81) $I^2= 93,2\%$ (P<0,0001)

Dados:

Lobectomy

	A	B	C
1	Study ID Lobectomy	N	Sobrevida
2	Warren, 1994	34	22
3	Miller, 2002	75	53
4	Okada, 2006	104	91
5	Kraeve, 2007	37	26
6	Giacomo, 2009	29	22
7	Wolf, 2011	84	67

Sublobectomy

	A	B	C
1	Study ID Sublobectomy	N	Sobrevida
2	Warren, 1994	38	31
3	Miller, 2002	25	8
4	Okada, 2006	68	59
5	Kraeve, 2007	31	13
6	Giacomo, 2009	22	17
7	Wolf, 2011	154	61

APÊNDICE 6

Análise de subgrupo com sublobectomia intencional

Sobrevida Sublobectomia Intencional

Total (N) = 1035

Lobectomia (N1) = 677

Sublobectomia (N2) = 358

Sobrevida proporcional Lobectomia – 0,81(0,72-0,91) $I^2=89,5\%$ ($P<0,0001$)

Sobrevida proporcional Sublobectomia - 0,86(0,82-0,90) $I^2 = 0\%$ ($P=0,613$)

Dados:

Lobectomia

	A	B	C
1	Study ID Lobectomy	N	Sobrevida em 5 anos
2	Read, 1990	131	84
3	Kodama, 1996	77	68
4	Koike, 2003	159	150
5	Schneider, 2004	10	8
6	Watanabe, 2005	57	48
7	Okada, 2006	243	199

Sublobectomia

	A	B	C
1	Study ID Lobectomy	N	Sobrevida em 5 anos
2	Read, 1990	107	90
3	Kodama, 1996	63	53
4	Koike, 2003	74	66
5	Schneider, 2004	10	8
6	Watanabe, 2005	34	32
7	Okada, 2006	70	61

APÊNDICE 7

Mortalidade pós-operatória quando sublobectomia foi intencional

Total (N) = 782

Lobectomy (N1) = 508

Sublobect (N2) = 274

Mortalidade proporcional Lobectomy 0,9% (95% CI 0,0023 – 0,0202) ($I^2 = 5\%$) (P=0,3731)

Mortalidade proporcional Sublobectomy 1,88% (95% CI 0,0049 – 0,0414) ($I^2 = 3,8\%$) (P=0,3851)

Dados:

Lobectomy

	A	B	C
1	Study ID Lobectomy	N	Mortalidade
2	Read, 1990	131	3
3	Kodama, 1996	77	0
4	Watanabe, 2005	57	0
5	Okada, 2006	243	1

Sublobectomy

	A	B	C
1	Study ID Sublobectomy	N	Mortalidade
2	Read, 1990	107	4
3	Kodama, 1996	63	0
4	Watanabe, 2005	34	0
5	Okada, 2006	70	1

APÊNDICE 8

Recorrência locorregional e a distância

Total (N) = 3126

Lobectomy (N1) = 2024

Sublobect (N2) = 1102

Recorrência locorregional Lobectomy 5,7%(95% IC 0,042 - 0,074) ($I^2 = 55,5\%$)($P=0,0215$)

Recorrência locorregional Sublobectomy 10,8%(95%CI 0,071-0,151) ($I^2 = 78\%$)($P<0,0001$)

Recorrência a distância Lobectomy 14%(95% IC 0,090 - 0,198) ($I^2 = 91,6\%$)($P<0,0001$)

Recorrência a distância Sublobectomy 11,4%(95%CI 0,079-0,154) ($I^2 = 74,1\%$)($P=0,0001$)

Dados

Lobectomy

	A	B	C	D
1	Study ID Lobectomy	N	locorregional	distancia
2	Pastorino, 1991	411	20	116
3	Warren, 1994	103	6	3
4	Landreneu, 1997	77	7	15
5	Koike, 2003	159	2	7
6	El Sherrif, 2006	577	46	116
7	Schuchert, 2007	256	12	29
8	Kilic, 2009	106	4	18
9	Wolf, 2011	84	7	11
10	Carr, 2012	251	15	35

Sublobectomy

	A	B	C	D	E
1	Study ID SubLobectomy	N	locorregional	distancia	total
2	Pastorino, 1991	61	4	19	25
3	Warren, 1994	66	15	3	18
4	Landreneu, 1997	102	19	8	27
5	Koike, 2003	74	2	3	5
6	El Sherrif, 2006	207	29	31	60
7	Schuchert, 2007	182	14	18	32
8	Kilic, 2009	78	5	8	13
9	Wolf, 2011	154	25	23	48
10	Carr, 2012	178	10	16	26

ANEXO

Anexo 1

Autor e Ano de Publicação	
Número de Participantes	
Sexo	
Feminino	
Masculino	
Idade Média (Anos)	
Tempo de acompanhamento (Meses)	
Desfechos	
Mortalidade	
Sobrevida (5anos)	
Recorrência	
Outros	

	Sexo	Idade	Adenocarcinoma	Escamocelular	Outros tipos
Sublobectomy					
Lobectomy					
	VEF1	CVF	Tu. <2cm		
Sublobectomy					
Lobectomy					

	Mortalidade	Recorrência	Sobrevida	Complicações	
Sublobectomy					
Lobectomy					