

UNIVERSIDADE PAULISTA

LARISSA ALVES BOSCO

**IMPACTO DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NO PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE
PULMÃO**

**GOIÂNIA
2025**

NOTA FINAL = 9,3

LARISSA ALVES BOSCO

IMPACTO DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NO PROGNÓSTICO DO CANCÊR DE
PULMÃO

Trabalho de conclusão de curso para
obtenção do título de graduação em
Biomedicina apresentado à Universidade
Paulista – UNIP.

Orientadora: Dra: Caroline Castro de Araújo

GOIÂNIA

2025

CIP - Catalogação na Publicação

Impacto do diagnóstico precoce no prognóstico do câncer de pulmão /
Larissa Bosco ...[et al.]. - 2025.
2300 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) apresentado ao Instituto
de Ciência da Saúde da Universidade Paulista, GOIÂNIA, 2025.

Área de Concentração: análises clínicas.

Orientador: Prof. Caroline Castro.

1. Câncer de pulmão. 2. Diagnóstico precoce . 3. Estágio inicial e tardio.
4. Prognóstico bem-sucedido. 5. Biomarcadores . I. Bosco , Larissa. II.
Castro, Caroline (orientador).

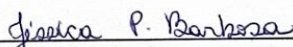
LARISSA ALVES BOSCO

IMPACTO DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NO PROGNÓSTICO DO CANCÊR DE
PULMÃO

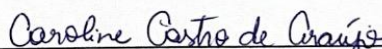
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto de Ciências da Saúde da
Universidade Paulista, *Campus* Flamboyant,
como requisito para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 10 / 12 / 2025

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Jéssica Pereira Barbosa
Universidade Paulista - UNIP



Profa. Dra. Caroline Castro de Araújo
Universidade Paulista - UNIP



Prof. Dr. Milton Camplesi Júnior
Universidade Paulista – UNIP

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha orientadora, pela dedicação, paciência e por cada ensinamento compartilhado ao longo deste trabalho.

À professora responsável pelo TCC, minha gratidão pelo apoio, orientação e incentivo contínuo.

RESUMO

Avaliar se o diagnóstico precoce contribui para um melhor prognóstico e sobrevivência de pacientes com câncer de pulmão. O presente trabalho será uma revisão integrativa da literatura, composta por artigos nos idiomas inglês e português publicados nos últimos dez anos na base de dados U.S. National Library of Medicine (PubMed) e SciELO. Os resultados da pesquisa foram divididos em onde os estudos foram realizados, tipos de biomarcadores, o quanto a presença dos biomarcadores ajudou ou não na melhora do câncer de pulmão, e se foi descoberto em um estágio tardio ou inicial, e por fim as características das amostras que foram avaliadas

Palavras-chave: Câncer de pulmão; Diagnóstico precoce; Biomarcadores; Melhor prognóstico.

ABSTRACT

To evaluate whether early diagnosis contributes to a better prognosis and survival of patients with lung cancer. The present study will be an integrative literature review, composed of articles in English and Portuguese published in the last ten years in the U.S. National Library of Medicine (PubMed) and SciELO databases. The research results were divided into where the studies were conducted, types of biomarkers, how much the presence of biomarkers helped or did not help improve lung cancer, whether it was discovered at a late or early stage, and finally, the characteristics of the samples that were evaluated.

Keywords: Lung cancer - Early diagnosis - Biomarkers - Better prognosis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
2.1 Conceito do câncer de pulmão	10
2.2 Epidemiologia do câncer de pulmão: mortalidade, incidência, fatores de risco.....	10
2.3 Tipos de câncer de pulmão	11
2.4 MiRNA e exossomos como biomarcadores do câncer de pulmão	11
2.5 Biópsia líquida para câncer de pulmão	12
2.6 Inteligência artificial no diagnóstico do câncer de pulmão	13
2.7 Tratamento bem-sucedido do câncer de pulmão por intervenções endo brônquicas multimodais	13
3 METODOLOGIA	14
4 RESULTADOS	15
5 DISCUSSÃO	16
6 CONCLUSÃO	18
REFERÊNCIAS.....	19

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão tem sido uma das principais causas de morte por câncer no mundo, representando um grave problema da saúde pública. Esta patologia se caracteriza pelo seu crescimento desordenado e descontrolados de células malignas no tecido pulmonar, podendo se espalhar pelo corpo rapidamente. O maior desafio com esta doença é de que, na maioria das vezes ela é diagnosticada em um estágio mais avançado, quando chances de cura já são baixas (Siegel et al., 2022).

Nos Estados Unidos aproximadamente cerca de 350 mortes por dia, por câncer de pulmão. Devido os casos serem identificados em um estágio tardio, a taxa de sobrevivida para quem é diagnosticado com câncer de pulmão é bem baixa, sendo 75% identificados em estágio tardio. Vários estudos usando TC de baixa dose mostraram a capacidade de detectar o câncer de pulmão precocemente e um benefício de sobrevivida para aqueles rastreados. (Bray et al., 2024).

Existem vários fatores de risco para o câncer de pulmão como exposição a poluentes, substância tóxicas como o amianto, porém o principal deles é o tabagismo, pois o contato é direto (Toumazis et al., 2020). Um diagnóstico precoce não vai impedir que há um desenvolvimento de câncer de pulmão, porém irá aumentar significativamente as chances de ter mais sucesso no decorrer do tratamento e de cura. Quando identificado em estágios mais inicial, antes de se espalhar para as outras partes do corpo, é possível utilizar abordagens menos invasivas, como a biópsia líquida.

A biópsia líquida é uma abordagem minimamente invasiva para determinar biomarcadores de fluidos corporais, como sangue, urina, escarro e saliva. As células tumorais liberam cfDNA, ctDNA, exossomos, miRNAs, circRNAs, CTCs e fragmentos metilados de DNA, entre outros, que podem ser usados com sucesso como biomarcadores para diagnóstico, prognóstico e previsão da resposta ao tratamento (Casagrande et al., 2023).

Diferente da biópsia tecidual tradicional, que vão exigir procedimentos mais invasivos e que nem sempre é possível em pacientes que tem tumores inacessíveis, a biópsia líquida irá oferecer maior agilidade nos resultados e segurança. A inovação das intervenções torácicas, como ultrassom endo brônquico e ablação fotodinâmica,

mudou o manejo intervencionista do câncer de pulmão. O tratamento endo brônquico multimodal cura o câncer de pulmão sem toracotomia (Nakajima et al., 2014).

A inteligência artificial vem se tornando uma aliada para o diagnóstico do câncer de pulmão. Esta revisão resume vários tipos de aplicações de algoritmos de IA no câncer de pulmão, incluindo processamento de linguagem natural (NLP), aprendizado de máquina e aprendizado profundo e aprendizado por reforço. Além disso a inteligência artificial pode integrar informações genéticas, moleculares e clínicas. Estes sistemas conseguem identificar nódulos suspeitos e classificar lesões devido a sua alta sensibilidade e especificidade. (Chen et al., 2023)

Os exossomos são vesículas extracelulares que liberam vários tipos de células, que carregam uma variedade de componentes moleculares, como por exemplo proteínas e lipídios. Assim, diferentes componentes moleculares de exossomos derivados de soro/plasma foram testados e mostraram diferentes níveis em pacientes com câncer de pulmão e indivíduos saudáveis, e teve resultados promissor, mesmo não sendo validado. Vários estudos provaram que os exossomos estão envolvidos em múltiplos processos cancerígenos, como proliferação celular, metástase, transição epitelial-mesenquimal (EMT), angiogênese e o microambiente tumoral no câncer de pulmão (Xu et al., 2021).

Para uma detecção de miRNAs associados ao exossomos circulantes nos fluidos corporais, vão apresentar uma abordagem altamente sensível para identificar alterações moleculares relacionadas ao câncer de pulmão. Esta estratégia é bem usada pois oferece uma ajuda poderosa não só para o diagnóstico precoce, mas também para um prognóstico da doença (Lobera et al., 2023).

Diante de um cenário onde que o câncer de pulmão é umas das neoplasias mais letais do mundo, e que em quase todos os casos são diagnosticados em um estágio mais tardio, o diagnóstico precoce surge como uma estratégia essencial para melhorar o prognóstico da doença. Esta pesquisa vai se propor para investigar o impacto do diagnóstico precoce e ajudar os pesquisadores a encontrarem as lagunas do tema estudado, que em consequência irá permitir intervenções mais eficazes e menos invasivas e com maior probabilidade da taxa de sobrevida.

O objetivo deste trabalho foi analisar e investigar de que forma um diagnóstico precoce irá influenciar no prognóstico do câncer de pulmão, onde vai avaliar a escolha terapêutica usada, os efeitos da taxa de sobrevida, e os resultados clínicos dos pacientes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Conceito do câncer de pulmão

O câncer de pulmão é uma das principais causas de morte por câncer nos Estados Unidos e no mundo, com a maioria dos casos de câncer de pulmão atribuíveis ao tabagismo. Dado o alto custo social e pessoal de um diagnóstico de câncer de pulmão, incluindo que a maioria dos casos de câncer de pulmão quando diagnosticados são encontrados em um estágio tardio, o trabalho nos últimos 40 anos tem como objetivo detectar o câncer de pulmão mais cedo, quando o tratamento curativo é possível. Ensaios de triagem usando radiografia de tórax e escarro não conseguiram mostrar uma redução na mortalidade por câncer de pulmão, no entanto, vários estudos usando TC de baixa dose mostraram a capacidade de detectar o câncer de pulmão precocemente e um benefício de sobrevida para aqueles rastreados (Siegel et al., 2022). Esta revisão discutirá a história do rastreamento do câncer de pulmão, as recomendações atuais e as diretrizes de rastreamento e a implementação e os componentes de um programa de rastreamento do câncer de pulmão

2.2 Epidemiologia do câncer de pulmão: mortalidade, incidência, fatores de risco

Em 2022, 1.918.030 novos casos de câncer e 609.360 mortes por câncer devem ocorrer nos Estados Unidos, incluindo aproximadamente 350 mortes por dia por câncer de pulmão, a principal causa da morte por câncer. O câncer de pulmão (CP) é a causa mais comum de morte por câncer em todo o mundo, principalmente devido à baixa taxa de sobrevida: 75% dos casos são identificados em estágios avançados.

Cerca de 2 milhões de novos casos e 1,76 milhão de mortes por ano. As taxas brutas e ajustadas de incidência e mortalidade por câncer de pulmão estão aumentando, principalmente entre as mulheres (Siegel et al., 2022). Pessoas fumantes, exposição a fumaça, campos de petróleo, locais ocupacionais tóxicos, histórico familiar, genética, tem a maior probabilidade de adquirir o câncer de pulmão.

2.3 Tipos de câncer de pulmão

Os tipos de câncer de pulmão conhecidos são carcinoma de células escamosas, câncer de pulmão de células não pequenas não escamosas, carcinoide e carcinoma de pequenas células (Bray et al., 2024)

2.4 MiRNA e exossomos como biomarcadores do câncer de pulmão

O câncer do pulmão tem uma elevada prevalência e mortalidade devido ao seu diagnóstico tardio e tratamento limitado, pelo que é essencial encontrar biomarcadores que permitam um diagnóstico mais rápido e melhorem a sobrevivência destes doentes. Nesse sentido, os biomarcadores baseados em miRNAs têm suposto um avanço considerável (Wang et al., 2022). Os miRNAs, que são pequenas sequências de RNA, podem regular a expressão gênica, por isso desempenham um papel essencial não apenas como biomarcador diagnóstico, mas também terapêutico e prognóstico. Além disso, os biomarcadores de miRNA podem ser obtidos a partir de biópsias líquidas, que são menos intrusivas do que as biópsias pulmonares, e têm melhor acessibilidade, segurança e repetibilidade, o que permite o uso desses biomarcadores tanto para diagnóstico quanto para monitoramento de pacientes. Nesta revisão, destacamos a importância dos miRNAs e coletamos as evidências existentes de sua relação com o câncer de pulmão.

Uma fonte emergente de biomarcadores de câncer são os exossomos e outros tipos de vesículas extracelulares que circulam nos fluidos corporais. Assim, diferentes componentes moleculares de exossomos derivados de soro/plasma foram testados e mostraram diferentes níveis em pacientes com câncer de pulmão e indivíduos saudáveis. Vários estudos se concentraram no componente miRNA dessas vesículas. As assinaturas propostas de miRNA de exossomos tiveram valor diagnóstico promissor, embora nenhuma delas tenha sido clinicamente validada. Essas assinaturas envolveram algumas dezenas de espécies de miRNA em geral, incluindo algumas espécies que se repetiram em assinaturas diferentes. Vale ressaltar que todas essas espécies de miRNAs têm funções relacionadas ao câncer e têm sido associadas à progressão do câncer de pulmão (Lobera et al., 2023).

Como um dos principais modos de comunicação intercelular, eles podem fornecer múltiplas biomoléculas funcionais, como DNA, microRNAs, RNA mensageiro

(mRNA), RNA longo não codificante e proteínas, e os eventos mencionados acima afetam diferentes processos fisiológicos das células receptoras. Foi relatado que os exossomos estão envolvidos em diferentes tipos de câncer, incluindo câncer de pulmão. Vários estudos provaram que os exossomos estão envolvidos em múltiplos processos cancerígenos, como proliferação celular, metástase, transição epitelial-mesenquimal (EMT), angiogênese e o microambiente tumoral no câncer de pulmão (Xu et al., 2021).

Neste estudo, a lista de biomarcadores úteis para fazer um diagnóstico precoce usando biópsias líquidas foi expandida. Um total de 30 amostras de CL foram analisadas para definir potenciais biomarcadores de miRNA em biópsias líquidas para LC. Os biomarcadores foram identificados em redes de interação miRNA-mRNA. Os biomarcadores potenciais foram então validados em grandes coortes. Um total de 15 miRNAs candidatos, que regulam a repressão de 30 mRNAs, foram identificados como uma rede de interação funcional específica para carcinoma escamoso, enquanto a rede de interação funcional específica do adenocarcinoma consiste em quatro miRNAs candidatos que parecem lidar com a repressão de cinco mRNA (Lobera et al., 2023).

2.5 Biópsia líquida para câncer de pulmão

A biópsia líquida é uma abordagem minimamente invasiva para determinar biomarcadores de fluidos corporais, como sangue, urina, escarro e saliva. As células tumorais liberam cfDNA, ctDNA, exossomos, miRNAs, circRNAs, CTCs e fragmentos metilados de DNA, entre outros, que podem ser usados com sucesso como biomarcadores para diagnóstico, prognóstico e previsão da resposta ao tratamento (Casagrande et al., 2023).

Atualmente, a detecção da mutação EGFR p. (Tyr790Met) em amostras de plasma de pacientes com câncer de pulmão tem sido usada para prever a resposta e monitorar pacientes tratados com inibidores da tirosina quinase (TKi) com câncer de pulmão. Além disso, muitos esforços continuam a trazer tecnologias mais sensíveis para melhorar a detecção de biomarcadores clinicamente relevantes para o câncer de pulmão. Além disso, a biópsia líquida pode diminuir drasticamente o tempo de resposta dos laudos laboratoriais, acelerando o início do tratamento e melhorando a sobrevida global dos pacientes com câncer de pulmão. Aqui, resumimos todas as

abordagens disponíveis e emergentes de técnicas de biópsia líquida, moléculas e tipo de amostra para câncer de pulmão.

2.6 Inteligência artificial no diagnóstico do câncer de pulmão

Com abordagens de inteligência artificial (IA) amplamente aplicadas no câncer de pulmão, o diagnóstico precoce e a previsão alcançaram excelente desempenho nos últimos anos. Esta revisão resume vários tipos de aplicações de algoritmos de IA no câncer de pulmão, incluindo processamento de linguagem natural (NLP), aprendizado de máquina e aprendizado profundo e aprendizado por reforço. Além disso, fornecemos evidências sobre a aplicação da IA no diagnóstico e prognóstico clínico do câncer de pulmão (Chen et al., 2023). Esta revisão tem como objetivo elucidar o valor da IA no diagnóstico e prognóstico do câncer de pulmão como a nova tomada de decisão de triagem para o tratamento preciso de pacientes com câncer de pulmão (Chen et al., 2023).

Os recursos randômicos podem ser aproveitados e usados em um paradigma de inteligência artificial para estratificar o risco dos pacientes e prever achados histológicos e moleculares e medidas de resultados clínicos, facilitando assim a medicina de precisão para melhorar o atendimento ao paciente.

2.7 Tratamento bem-sucedido do câncer de pulmão por intervenções endo brônquicas multimodais

A inovação das intervenções torácicas, como ultrassom endo brônquico e ablação fotodinâmica, mudou o manejo intervencionista do câncer de pulmão. O tratamento endo brônquico multimodal curou o câncer de pulmão sem toracotomia. A função pulmonar estava bem preservada e nenhuma recidiva foi encontrada por mais de 5 anos. Mesmo na presença de um tumor endo brônquico volumoso, se não houver evidência clara de invasão extra luminal por tomografia computadorizada, um estadiamento broncoscópico local da doença é obrigatório (Nakajima et al., 2014).

3 METODOLOGIA

O presente trabalho foi uma revisão integrativa da literatura, composta por artigos nos idiomas inglês e português publicados nos últimos cinco anos na base de dados *U.S. National Library of Medicine* (PubMed) e SciELO. A partir de buscas realizadas nos descritores de busca *MeSH terms* da *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), as palavras-chave que melhor descrevem o tema e serão utilizadas como estratégias de busca são “*Lung Neoplasms*”, “*Small Cell Lung Carcinoma*”, “*Non-Small-Cell Lung Carcinoma*”, “*Early Diagnosis*”, “*Early Detection of Cancer*”, em inglês, e “Câncer de pulmão”, “Diagnóstico precoce”, “Neoplasias Pulmonares”, “Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão”, “Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas”, em português, combinados pelos operadores booleanos *AND* e *OR*.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram estudos do tipo de corte, caso-controle. Artigos que não contenham seleção de dados originais, como revisões de literatura, relatos de caso, nota técnica, editorial e estudos que correlacionem o câncer com o diagnóstico precoce, serão excluídos durante a busca bibliográfica.

Inicialmente, a seleção dos artigos foi realizada por meio de pesquisa com os termos (“*Lung Neoplasms*”, “*Small Cell Lung Carcinoma*” “*Early Detection of Cancer*”), em seguida foram filtradas com nos últimos 5 anos, e filtradas com estudos clínicos e triagem clínica, logo após feito a leitura do título, seguida do resumo, e texto por completo. Os textos selecionados terão seus resultados lidos e caso se enquadrem nos critérios de inclusão preestabelecidos serão selecionados para a leitura na íntegra. Os artigos que não se encaixarem no delineamento da pesquisa, serão excluídos. A partir da leitura dos textos elegíveis, foi realizada uma análise qualitativa dos dados apresentados para a obtenção dos resultados.

4 RESULTADOS

As buscas foram feitas com duas bases de dados, sendo elas PubMed e SciELO, tendo um total de 11 artigos dentre eles 3 na SciELO e 8 na PubMed. Dos artigos que foram selecionados 55% eram de 2023 enquanto os outros 45% consistiam em artigos de outros anos. Os estudos foram realizados (n=3) no Brasil, (n=3) na China, (n=1) em Israel, (n=1) em Portugal, (n=2) Reino Unido, (n=1) Polônia.

Em relação aos biomarcadores do câncer de pulmão citados nos artigos, destacou-se a biópsia líquida e biópsia líquida baseada na metilação do DNA; DNA tumoral circulante e DNA do microbiano circulante; MicroRNA; Cirurgia torácica (n=2); Inteligência artificial; Proteínas plasmáticas; Exossomos.

Após a presença dos biomarcadores do estudo realizados, observou-se que cerca de 38% apresentaram uma melhora significativa no prognóstico da doença. Dos artigos selecionados, em 60% deles, o diagnóstico foram em um estágio tardio, e 40% diagnosticado em estágio inicial. Em relação as características de amostra, 100% dos artigos incluíram ambos os sexos, adultos e fumantes.

5 DISCUSSÃO

Ao analisar os estudos selecionados, ficou evidente que, o diagnóstico precoce exerce um papel importante no prognóstico do câncer de pulmão. De um modo geral, os resultados demonstram que a detecção antecipada da doença está diretamente associada ao aumento das taxas de sobrevivência dos pacientes. Entre as pesquisas analisadas, Raimundo et. al. (2025) mostra que a inteligência artificial é um aliado importante para a detecção de um prognóstico precoce, contribuindo de forma significativa para a identificação do câncer ainda em estágios iniciais.

Os biomarcadores também se tornaram elementos promissores na detecção precoce da doença, estudos Qiyao Xiao et. al. (2023) e Chris Abbost et. al. (2024), abordaram o uso de exossomos e DNA tumoral circulantes, que permitem identificar alterações no organismo mesmo antes do surgimento de sintomas clínicos.

Outro método em destaque foi a biópsia líquida e biópsia líquida baseada na metilação do DNA Shafira Shai et al. (2023) e Peilong Li et. al. (2022), a técnica apresenta um elevado desempenho de precisão, demonstrando-se ser uma técnica menos invasiva, rápida e eficaz para o monitoramento e rastreamento do câncer de pulmão.

Os estudos de Schettini Soares et. al. (2021) e Pereira et. al. (2023) evidenciaram uma boa relevância da tomografia computadorizada de baixa dosagem, associada a cirurgia torácica na detecção de tumores pulmonares em estágios iniciais e tardios, especialmente em indivíduos de ambos os sexos e de grupos de risco, como fumantes e ex-fumantes.

Já o estudo de Frydrychowicz et. al. (2023) apresentou resultados menos satisfatórios no uso de microRNAs, sem impacto significativo na sobrevivência dos pacientes, embora os biomarcadores apresentem potencial diagnóstico, sua efetividade ainda depende de maior padronização e validação clínica. Principalmente em casos de doenças mais avançadas. De acordo com Haiming Chen et. al. (2024) o biomarcador de DNA do microbioma circulante teve uma melhoria em tumores HC de 98% e em tumores LC de 97%.

Na pesquisa analisada de Michael PA. Davies et. al. (2023) investigou o papel de proteínas plasmáticas, esses achados reforçam a hipótese de que alterações no perfil proteico do plasma podem refletir mudanças biológicas iniciais associadas à formação de tumores pulmonares, antes mesmo de manifestações clínicas evidentes.

De forma que, a análise proteômica surge como uma ferramenta promissora na detecção precoce da doença, permitindo identificar indivíduos em risco e possibilitando intervenções mais rápidas e eficazes.

Diante do exposto verificou-se que, ainda são necessárias mais pesquisas para concluir que os biomarcadores sejam eficazes em um prognóstico precoce do câncer de pulmão. É necessário mais estudos uma vez que se observou uma limitação a infraestrutura e a viabilidade clínica, pois muitos dos métodos utilizados, como a análise de exossomos e algoritmos de IA, exigem equipamentos de alto custo e mão de obra especializadas e padronizadas. Outro ponto em que os artigos selecionados avaliaram os pacientes em caráter experimental. Ainda não se pode concluir que os biomarcadores tenham uma eficácia grande, pois foram realizadas em um número amostral muito pequeno.

6 CONCLUSÃO

Com base dos dados analisados, observou-se que o diagnóstico precoce do câncer de pulmão, exerce um impacto direto sobre o prognóstico e sobrevida dos pacientes. Os estudos incluídos nessa revisão demonstraram que, quando um tumor é identificado na sua fase inicial, há um aumento significativo das possibilidades terapêuticas, uma maior taxa de cura, e uma redução da mortalidade, isso acontece, pois, as intervenções podem ser realizadas antes que processo neoplásico evolua para um processo metastáticos.

REFERÊNCIAS

1. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2019; 5:1749–1768. 2. Yang CY, Yang JC, Yang PC. Precision management of advanced non-small cell lung cancer. *Annu Rev Med.* 2020; 71:117–136
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941–53. 2. Hong Y, Kim WJ. DNA methylation markers in lung cancer. *Curr Genom.* 2021;22(2):79–87. 3. Liang W, Zhao Y, Huang W, Gao Y, Xu W, Tao J, et al. Non-invasive diagnosis of early-stage lung cancer using high-throughput targeted DNA methylation sequencing of circulating tumor DNA (ctDNA). *Theranostics.* 2019;9(7):2056–70.
3. 1. Mountzios, G. et al. (2023) Immune-checkpoint inhibition for resectable non-small-cell lung cancer—opportunities and challenges. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 20, 664–677 2. Connolly, K.A. et al. (2021) A reservoir of stem-like CD8(+) T cells in the tumor-draining lymph node preserves the ongoing antitumor immune response. *Sci. Immunol.* 6, eabg7836 3. Fransen, M.F. et al. (2018) Tumor-draining lymph nodes are pivotal in PD-1/PD-L1 checkpoint therapy. *JCI Insight* 3, e124507
4. Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E., and Jemal, A. (2021). *Cancer Statistics, 2021.* *CA. Cancer J. Clin.* 71, 7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>. 2. Chansky, K., Detterbeck, F.C., Nicholson, A.G., Rusch, V.W., Vallières, E., Groome, P., Kennedy, C., Krasnik, M., Peake, M., Shemanski, L., et al. (2017). The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 12, 1109–1121. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.011>. 3. Blandin Knight, S., Crosbie, P.A., Balata, H., Chudziak, J., Hussell, T., and Dive, C. (2017). Progress and

- prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol* 7, 170070. <https://doi.org/10.1098/rsob.170070>.
5. Wolpaw DR. Early detection in lung cancer. Case finding and screening. *Med Clin North Am.* 1996;80(1):63-82. 2. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol.* 2003;4(1):45-55. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2003;4(7):396. 3. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):320-32.
 6. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(5):523-529. <https://doi.org/10.1164/rccm.200504-531OE>
 2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC) [homepage on the Internet]. Lyon: IARC; c2018 [updated 2018 Dec 12; cited 2019 Mar 1]. New Global Cancer Data: GLOBOCAN. 2018. Available from: <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018~:text=Geneva%2C%20Switzerland%2C%202012%20September%202018, and%209.6%20million%20cancer%20deaths>
 7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. 2 Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(5):363-385.
 8. Ferlay, J.; Ervik, M.; Lam, F.; Laversanne, M.; Colombet, M.; Mery, L.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Soerjomataram, I.; Bray, F. Global Cancer Observatory (GCO) Cancer Today. Available online: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/15-trachea-bronchus-and-lung-fact-sheet.pdf> (accessed on 2 April 2024). Yang, C.-Y.; Lin, Y.-T.; Lin, L.-J.; Chang, Y.-H.; Chen, H.-Y.; Wang, Y.-P.; Shih, J.-Y.; Yu, C.-J.; Yang, P.-C. Stage Shift Improves Lung Cancer Survival: Real-World Evidence. *J. Thorac. Oncol.* 2022, 18, 47–56. [CrossRef]
 9. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229–63.

2. Jacobsen MM, Silverstein SC, Quinn M, Waterston LB, Thomas CA, Benneyan JC, Han PKJ. Timeliness of access to lung cancer diagnosis and treatment: a scoping literature review. *Lung Cancer*. 2017;112:156–64.
10. Knight SB, Crosbie PA, Balata H, et al. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol*. 2017. <https://doi.org/10.1098/RSOB.170070>.
2. American Cancer Society (ACS). Cancer Facts & Figures 2019. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html>. Accessed 23 Oct 2019