



Impacto da invasão microvascular na sobrevida global em 5 anos do câncer de pulmão não pequenas células ressecado

Andreia Salarini Monteiro¹, Sérgio Ricardo de Carvalho Araújo²,
Luiz Henrique Araújo³, Mirian Carvalho de Souza²

1. Seção de Cirurgia Torácica, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Divisão de Pesquisa Populacional, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. Divisão de Pesquisa Clínica, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Recebido: 14 julho 2021.
Aprovado: 7 novembro 2021.

Trabalho realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO

Objetivos: O câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) é um tipo incidental e agressivo de câncer. Embora o tratamento curativo possa ser oferecido, a taxa de recidiva é relativamente alta. A identificação de fatores que têm impacto prognóstico pode orientar mudanças no TNM e recomendações para terapia adjuvante. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da invasão microvascular na sobrevida global (SG) em 5 anos de pacientes com CPNPC ressecado tratados em um centro de referência em câncer. **Métodos:** Este estudo de coorte retrospectivo e observacional incluiu pacientes diagnosticados com CPNPC em estágio inicial (estágios clínicos I-IIIa), tratados com cirurgia com intenção curativa no Instituto Nacional de Câncer entre 2010 e 2016.

Resultados: Foram incluídos 91 pacientes tratados com cirurgia, a maioria mulheres e brancos, com média de idade de 62 anos (variação entre 29-83). Os casos foram distribuídos em estágios I, II e IIIa em 55%, 29% e 16%. Adenocarcinoma foi o subtipo histológico predominante (67%), e a invasão microvascular esteve presente em 25% dos pacientes. A probabilidade de SG em 5 anos foi de 60% (IC 95%, 48,3-68,9). Dentre todas as características analisadas, estágios mais avançados ($p = 0,001$) e a presença de invasão microvascular ($p < 0,001$) foram relacionados a uma pior SG em 5 anos. Após ajustar para faixa etária e estágio patológico, a presença de invasão microvascular foi associada a um aumento de 4 vezes no risco de morte (RR 3,9, IC 95%, 1,9-8,2).

Conclusão: A presença de invasão microvascular foi um fator independente relacionado a uma pior sobrevida e, portanto, deve ser avaliada rotineiramente em espécimes ressecados.

Palavras-chave: câncer de pulmão de células não pequenas, cirurgia torácica, análise de sobrevida, invasão microvascular.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a neoplasia maligna mais frequente entre os homens e a terceira mais frequente entre as mulheres, com estimativa de 2 milhões de novos casos em todo o mundo em 2020.⁽¹⁾ A sobrevida global (SG) em cinco anos é considerada baixa (10-20%), principalmente quando comparada a outros tumores malignos frequentes, como os de cólon (60-69%), de próstata (70-100%) e de mama (85%).⁽²⁾ A gravidade da doença no diagnóstico influencia tanto a decisão do tratamento quanto o prognóstico. Em menos de 20% dos casos, o diagnóstico é realizado quando o tumor ainda está localizado, fato que limita consideravelmente o número de pacientes que podem ser tratados primariamente com cirurgia com intenção curativa.^(3,4) Estima-se que tal percentual aumentará nos próximos anos devido ao aumento do rastreamento do câncer de pulmão.⁽⁵⁾ Mesmo quando um tratamento curativo pode ser oferecido, a taxa de recidiva é relativamente alta (30-70%) e, na maioria dos casos (80%), ocorre nos primeiros 2 anos de acompanhamento.⁽⁶⁾

Algumas características têm sido associadas a um melhor prognóstico, incluindo estágios não avançados da doença, bom performance status (PS), pouca perda ponderal (<5% do peso corporal) e sexo feminino.^(7,8) A identificação de fatores que tenham impacto no prognóstico pode levar a mudanças no estadiamento e nas indicações de terapia adjuvante, melhorando a qualidade do tratamento e o desfecho.⁽⁷⁾ A descrição da invasão microvascular, determinada pela presença de células malignas no interior do lúmen dos vasos, tem sido associada há mais de uma década a menor sobrevida livre de doença e SG de pacientes operados. Alguns autores propuseram terapia adjuvante na presença desse achado, mesmo na ausência de acometimento linfonodal ou tumores primários avançados,⁽⁷⁾ como já é praticado em outros tipos de câncer.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da invasão microvascular na sobrevida global (SG) em 5 anos de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) ressecado atendidos no Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Endereço para correspondência:

Luiz H. Araújo. Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rua André Cavalcanti, 37, 5º andar, prédio anexo, Centro, CEP 20231-050, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Tel.: 55 21 3207-6650. Fax: 55 21 3207-6566. E-mail: luiz.lima@inca.gov.br
Apoio financeiro: Nenhum.

MÉTODOS

Delineamento do Estudo

Este foi um estudo de coorte retrospectivo observacional de pacientes diagnosticados com CPNPC em estágio inicial (estágios clínicos I-IIIa) tratados com cirurgia com intenção curativa no INCA entre janeiro de 2010 e dezembro de 2016. Os critérios de exclusão foram: idade inferior a 18 anos, tratamento prévio em outras instituições, histórico de outros tumores malignos nos últimos 5 anos e com diagnóstico de câncer dos seguintes tipos histológicos: carcinoma sarcomatóide, carcinoma mucoepidermóide, tumores neuroendócrinos e tumores de glândulas salivares. O prontuário hospitalar foi a principal fonte de coleta de dados. A triagem dos pacientes foi realizada por meio do sistema de banco de dados do hospital e do banco de dados de cirurgia torácica. Uma lista de todos os pacientes potencialmente elegíveis foi fornecida pelo registro de câncer da instituição.

Um formulário eletrônico de pesquisa clínica foi criado para anotar todas as informações relevantes, tais como características do paciente e do tumor e os desfechos. O status de ex-tabagista foi definido como pacientes que pararam de fumar pelo menos 1 ano antes do diagnóstico. Foi utilizada a escala de PS do *Eastern Cooperative Oncology Group*.⁽⁹⁾ O valor máximo de captação padronizado (SUV_{máx}) foi selecionado para determinar a avidéz do tumor por meio de tomografia por emissão de pósitrons (PET-TC) de F18-fluorodesoxiglicose (FDG). O estadiamento foi estabelecido de acordo com a sétima edição da UICC/IASLC/AJCC (*Union for International Cancer Control/ International Association for the Study of Lung Cancer/ American Joint Committee on Cancer*).⁽¹⁰⁾ Os laudos cirúrgicos patológicos foram padronizados na rotina da instituição durante o período do estudo, incluindo relatos sistemáticos de invasão microvascular. Resumidamente, os espécimes cirúrgicos foram fixados em formol a 10% e incorporados em parafina. Secções seriadas foram coradas com hematoxilina-eosina (H&E), e a invasão microvascular foi definida como a presença de células malignas no interior dos vasos. A análise foi exclusiva para invasão de vasos sanguíneos, e a invasão linfática não foi anotada rotineiramente.

Análise Estatística

Para descrever a população do estudo, foram elaboradas tabelas com frequências absolutas e relativas. Estatísticas descritivas (mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão) foram calculadas para idade e SUV tumoral. O estadiamento foi usado como uma única variável ao invés de cada descritor TNM para a análise de sobrevida. Para estimar a probabilidade de SG em 5 anos, foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier. A SG foi definida como o intervalo de tempo entre a data da cirurgia e o óbito. O teste de hipótese *log-rank* foi utilizado para determinar a existência de diferenças entre as curvas de sobrevida estimadas. As variáveis que apresentaram valores-p

inferiores a 0,20 neste teste foram incluídas nos modelos de risco proporcional de Cox. Aquelas que representavam menos de dez pacientes não foram apresentadas ou analisadas. Todas as análises foram realizadas no *software* Stata 15 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX, EUA: StataCorp LLC).

Considerações Éticas

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local do INCA. A pesquisa do consentimento informado também foi aprovada, uma vez que nenhuma intervenção foi planejada.

RESULTADOS

Características dos Pacientes e das Amostras

De janeiro de 2010 a dezembro de 2016, um total de 3.489 pacientes foram diagnosticados com câncer de pulmão no INCA. Entre eles, 207 eram casos de pacientes com CPNPC que haviam sido submetidos a ressecção cirúrgica (6%). Trinta e seis pacientes foram excluídos da análise do estudo devido ao estágio da doença (IIIB ou IV), 45 devido ao subtipo histológico, 20 tiveram outras neoplasias nos últimos 5 anos, 2 realizaram tratamento prévio em outras instituições e 13 tinham registros patológicos insuficientes para determinar o status da invasão microvascular (Figura 1).

Noventa e um pacientes foram incluídos no estudo, a maioria do sexo feminino e brancos, com média de idade de 62 anos (variação entre 29-83). Aproximadamente 85% tinham história de tabagismo e, em 70%, a carga tabágica era superior a 40 maços-ano. O PS foi 0 ou 1 em todos os casos, com 64% classificados como levemente sintomáticos (PS de 1). Setenta e nove pacientes foram estadiados por PET-TC, e o SUV_{máx} médio foi de 10. Os casos foram distribuídos em estágios I, II e IIIa em 55%, 29% e 16%. Adenocarcinoma foi o subtipo histológico predominante (67%), e a invasão microvascular esteve presente em 25% dos pacientes (Tabela 1). A presença de invasão microvascular foi associada a um estágio nodal patológico ($p < 0,001$) e estadiamento ($p = 0,003$) mais avançados. As ressecções cirúrgicas incluíram lobectomia em 75 casos (82%), enquanto pneumectomia foi realizada em 9 (10%), bilobectomia em 5 (5%) e segmentectomia ou ressecção em cunha em 1 caso. A quimioterapia foi realizada em 48 pacientes, 10 (11%) como tratamento neoadjuvante e 38 (42%) como tratamento adjuvante.

Análise de Sobrevida

O acompanhamento mediano foi de 83 meses (IC 95%, 54-97 meses), e a probabilidade de SG em 5 anos foi estimada em 60% (IC 95%, 48,3-68,9). Não houve diferença na sobrevida entre as faixas etárias ($p = 0,211$), homens e mulheres ($p = 0,683$) e entre brancos e não brancos ($p = 0,618$). A história de tabagismo, assim como maiores cargas tabágicas, não interferiram na SG em 5 anos ($p = 0,997$ e $p = 0,456$, respectivamente). Não houve diferenças

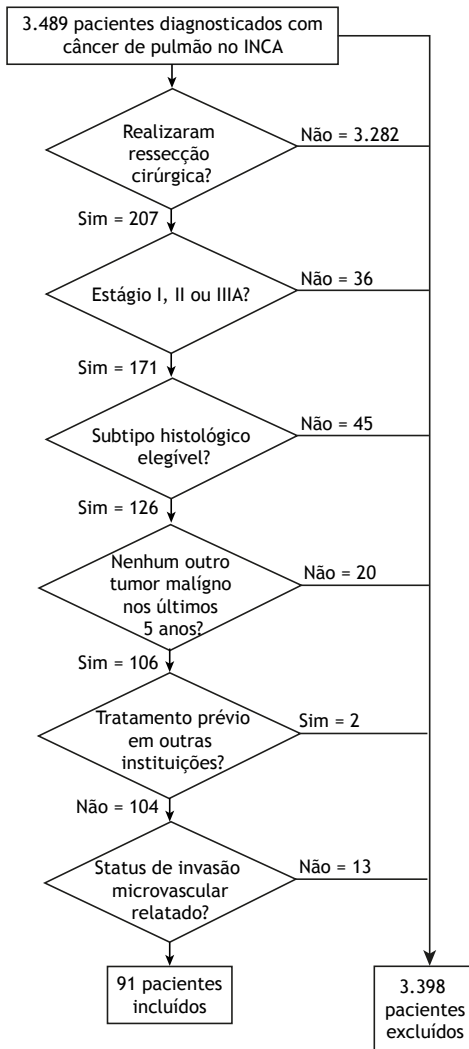


Figura 1. Diagrama de fluxo da seleção e análise dos pacientes.

estatisticamente significativas na SG em 5 anos de acordo com o PS ($p = 0,188$), o SUVmáx ($p = 0,588$), o tamanho do tumor ($p = 0,093$) e o subtipo histológico ($p = 0,878$). Dentre todas as características analisadas, apenas estágios mais avançados ($p = 0,001$) a presença de invasão microvascular ($p < 0,001$) foram associados a uma menor probabilidade de sobrevida em 60 meses (Tabela 2).

À medida que o estágio da doença se torna mais avançado, a probabilidade de sobrevida a longo prazo diminui. A maior diferença na SG em 5 anos foi observada no estágio IIIA quando comparado aos demais grupos de estadiamento e foi mais pronunciada após o primeiro ano de acompanhamento (Figura 2). Os pacientes cujos tumores apresentavam invasão microvascular evoluíram com menor sobrevida em comparação àqueles sem invasão microvascular. Novamente, a magnitude da diferença foi observada principalmente após o segundo ano de acompanhamento (Figura 3).

Os resultados obtidos com o modelo de Cox, ajustado para faixa etária, estágio patológico e a presença de invasão microvascular, indicaram que pacientes com 60 anos ou mais tiveram o dobro do risco de morte em 60 meses quando comparados a pacientes mais jovens (RR 1,9, IC 95%, 0,9-3,9). Indivíduos com doença em estágio patológico IIIA também apresentaram maior risco de morte em 60 meses quando comparados àqueles com tumores em estágio I (RR 2,8, IC 95%, 1,2-6,5), enquanto não foi observada diferença entre os estágios I e II (RR 0,8, IC 95%, 0,3-1,8). A presença de invasão microvascular aumentou em 4 vezes o risco de morte em relação aos pacientes sem invasão microvascular (RR 3,9, IC 95%, 1,9-8,2). A magnitude do risco causado pela presença de invasão microvascular aumentou e manteve a significância estatística após o ajuste no modelo completo (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado para avaliar a influência da invasão microvascular na sobrevida de pacientes submetidos a cirurgia para tratamento de câncer de pulmão. Foram avaliados 91 pacientes operados em nosso hospital e observado que a presença de invasão microvascular reduziu a sobrevida em 5 anos desses pacientes. Foi estimado um risco 4 vezes maior de morte, mesmo após ajuste para idade e estágio patológico.

Embora a cirurgia represente a maior chance de cura, menos de 20% dos casos de CPNPC são ressecáveis ao diagnóstico.⁽⁴⁾ A identificação de fatores prognósticos pode permitir decisões de tratamento mais adequadas, por exemplo, para ajudar a definir se a quimioterapia adjuvante é necessária.⁽¹¹⁾ A presença de invasão microvascular é considerada um forte indicador prognóstico negativo, independente do subtipo histológico.^(7,12-15) Em 2011, uma metanálise mostrou que o risco de recidiva em pacientes com invasão microvascular foi 4 vezes maior em comparação com pacientes sem invasão microvascular, e o risco de morte foi 2 vezes maior.⁽⁷⁾ Além disso, a invasão microvascular também foi relacionada a um risco aumentado de recidiva tardia.^(13,16)

Em 2014, outra metanálise concluiu que a presença de invasão linfovascular aumentava o risco de recidiva e morte, mesmo no estágio I.⁽¹⁷⁾ A invasão microvascular e linfática têm sido descritas como um único fator patológico (invasão linfovascular), mas os dois achados parecem ter pesos diferentes.⁽¹¹⁾ Hishida et al. (2013) analisaram 1.039 pacientes operados nos estágios T1A-3N0M0 e encontraram invasão microvascular e linfática em 34% e 20%, respectivamente.⁽¹⁸⁾ Segundo os autores, pacientes com recidiva e invasão microvascular apresentaram mais metástases à distância do que aqueles apenas com invasão linfática, concluindo que a invasão microvascular tem um impacto pior no prognóstico.⁽¹⁸⁾ Miyoshi et al. (2009) observaram um pior prognóstico em pacientes com invasão microvascular e pleural dentro do mesmo estágio patológico, sugerindo que

Tabela 1. Distribuição dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células tratados cirurgicamente no INCA de 2010 a 2016.

Características	Invasão microvascular				Valor-p	Total	
	Ausente		Presente			N	%
	N	%	N	%			
Total	68	74,7	23	25,3	-	91	100,0
Faixa etária							
< 60 anos	22	32,4	10	43,5	0,334	32	35,2
≥ 60 anos	46	67,6	13	56,5		59	64,8
Sexo							
Masculino	30	44,1	10	43,5	0,957	40	44,0
Feminino	38	55,9	13	56,5		51	56,0
Raça							
Branca	41	60,3	16	69,6	0,427	57	62,6
Não branca	27	39,7	7	30,4		34	37,4
Status tabágico							
Nunca fumou	11	16,2	3	13,0	0,500	14	15,4
Fumante ou ex-fumante	57	83,8	20	87,0		77	84,6
Carga tabágica							
< 40 maços-ano	18	31,6	5	25,0	0,898	23	29,9
40-59 maços-ano	17	29,8	7	35,0		24	31,2
≥ 60 maços-ano	22	38,6	8	40,0		30	39,0
Performance Status (PS)							
0	27	39,7	6	26,1	0,240	33	36,3
1	41	60,3	17	73,9		58	63,7
SUV máximo							
< 10	38	64,4	8	40,0	0,056	46	58,2
≥ 10	21	35,6	12	60,0		33	41,8
Tamanho do tumor							
pT1	21	30,9	4	17,4	0,157	25	27,5
pT2	37	54,4	11	47,8		48	52,7
pT3	8	11,8	6	26,1		14	15,4
pT4	2	2,9	2	8,7		4	4,4
pN							
pN0	61	89,7	12	52,2	< 0,001	73	80,2
pN1	2	2,9	8	34,8		10	11,0
pN2	5	7,4	3	13,0		8	8,8
Estágio patológico							
IA	21	30,9	2	8,7	0,003	23	25,3
IB	24	35,3	3	13,0		27	29,7
IIA	8	11,8	7	30,4		15	16,5
IIB	8	11,8	3	13,0		11	12,1
IIIA	7	10,3	8	34,8		15	16,5
Subtipo histológico							
Adenocarcinoma	46	67,6	15	65,2	0,191	61	67,0
Carcinoma de células escamosas	20	29,4	5	21,7		25	27,5
Outro	2	2,9	3	13,0		5	5,5

Abreviações: N, número de pacientes; SUV, valor de captação padronizado; pN, descritor nodal do estadiamento patológico.

estudos prospectivos devem ser realizados para avaliar a quimioterapia adjuvante para câncer em estágio I com invasão microvascular ou pleural.^(19,20) No presente estudo, a invasão linfática não foi sistematicamente anotada; apenas a invasão microvascular foi avaliada.

Os autores do consenso da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dos Estados Unidos

recomendaram que a quimioterapia adjuvante seja considerada em pacientes de alto risco, mesmo no estágio IB (oitava edição do TNM).⁽²¹⁾ As características consideradas de alto risco incluem tumores pouco diferenciados, invasão microvascular, ressecção em cunha, tumores maiores que 4 cm, envolvimento pleural visceral e status linfonodal desconhecido.⁽²¹⁾

Tabela 2. Probabilidade de sobrevida global em 60 meses em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células tratados cirurgicamente no INCA de 2010 a 2016.

Características	SG 5a	IC _{95%}	Valor-p log-rank
Global	59,4	(48,3-68,9)	n.a.
Faixa etária			
< 60 anos	67,8	(48,1-81,3)	0,211
≥ 60 anos	54,9	(41,1-66,8)	
Sexo			
Masculino	59,4	(42,4-72,9)	0,683
Feminino	59,5	(44,3-71,8)	
Raça			
Branca	62,6	(48,5-73,8)	0,618
Não branca	53,9	(35,2-69,4)	
Status tabágico			
Nunca fumou	64,3	(34,3-83,3)	0,997
Fumante ou ex-fumante	58,7	(46,6-68,9)	
Carga tabágica			
< 40 maços-ano	69,3	(46,1-84,0)	0,456
40-59 maços-ano	47,1	(25,5-66,1)	
≥ 60 maços-ano	59,1	(39,2-74,4)	
Performance Status (PS)			
0	69,3	(50,3-82,2)	0,188
1	53,8	(39,7-65,9)	
SUV máximo			
< 10	62,9	(46,3-75,6)	0,588
≥ 10	60,6	(42,0-74,9)	
Tamanho do tumor			
pT1	59,4	(37,6-75,8)	0,093
pT2	67,4	(51,6-79,0)	
pT3	42,9	(17,7-66,0)	
pN			
pN0	67,5	(55,1-77,1)	0,001
pN1	15,0	(1,0-45,7)	
pN2	37,5	(8,7-67,4)	
Estágio patológico			
I	68,9	(53,5-80,0)	0,001
II	61,0	(39,6-76,9)	
IIIA	25,0	(6,9-48,8)	
Subtipo histológico			
Adenocarcinoma	61,3	(47,5-72,4)	0,878
Carcinoma de células escamosas	58,6	(36,6-75,3)	
Invasão microvascular			
Ausente	70,8	(58,0-80,4)	< 0,001
Presente	26,1	(10,6-44,7)	

Abreviações: SG 5a, sobrevida global em 5 anos; IC, intervalo de confiança; SUV, valor de captação padronizado; pN, descritor nodal do estadiamento patológico.

Vale ressaltar que a oitava edição do TNM, publicada em dezembro de 2016 e atualmente em uso em todo o mundo, não deve ser substituído pela nona edição até 2024.⁽²²⁾

A ocorrência de recidiva em um quinto dos pacientes com estágio inicial, tratados com cirurgia curativa, margens livres e sem doença linfonodal mostra que ainda se pode melhorar a forma como esses pacientes são estadiados e tratados. Há necessidade de melhor estratificação desses casos para que tratamentos mais

agressivos possam ser oferecidos aos subgrupos com maior chance de recidiva. A identificação de fatores de mau prognóstico vai permitir que estratégias diferentes não apenas de tratamento, mas também de seguimento possam ser implementadas. Um exemplo seria monitorar esses pacientes de alto risco com intervalos menores entre consultas, com exames de imagem mais frequentes ou adicionais, talvez incluindo até ressonância magnética do cérebro para pacientes com risco de metástase à distância. Um maior

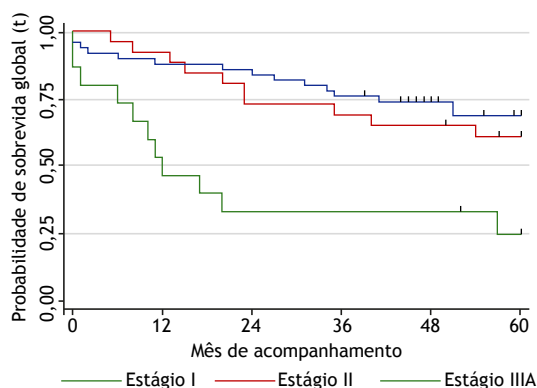


Figura 2. Curvas de probabilidade de sobrevida global de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células tratados cirurgicamente no INCA de 2010 a 2016 de acordo com o estágio patológico.

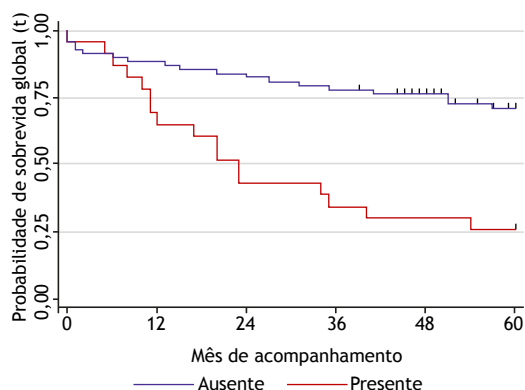


Figura 3. Curvas de probabilidade de sobrevida global de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células tratados cirurgicamente no INCA de 2010 a 2016 de acordo com a presença de invasão microvascular.

Tabela 3. Risco de morte em 60 meses em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células tratados cirurgicamente no INCA de 2010 a 2016.

Características	Razão de Risco (RR)					
	RR	IC _{95%}	Valor-p	RR	IC _{95%}	Valor-p
Faixa etária						
< 60 anos	1,0			1,0		
≥ 60 anos	1,6	(0,8-3,3)	0,217	1,9	(0,9-3,9)	0,101
Estágio patológico						
I	1,0			1,0		
II	1,3	(0,6-2,9)	0,521	0,8	(0,3-1,8)	0,555
IIIA	4,0	(1,8-8,8)	0,001	2,8	(1,2-6,5)	0,017
Invasão microvascular						
Ausente	1,0			1,0		
Presente	3,7	(1,9-7,1)	< 0,001	3,9	(1,9-8,2)	< 0,001

Abreviações: IC, intervalo de confiança.

conhecimento dos fatores prognósticos é essencial para discutir melhorias no atendimento ao paciente, visando torná-lo cada vez mais ajustado e eficiente.

A resposta definitiva de como a invasão microvascular deve ser utilizada na prática requer um grande ensaio clínico, adequadamente projetado, e que analise a invasão microvascular e outros fatores patológicos, e o tratamento adjuvante. Além disso, a invasão microvascular deve ser rotineiramente estudada em ensaios avaliando novas terapias adjuvantes, como o bloqueio de *checkpoints* imunológicos e terapias direcionadas. Tais ensaios clínicos requerem um esforço multicêntrico, que estava além do escopo do presente estudo. Para estimar o impacto da invasão microvascular, os dados aqui coletados foram inseridos no banco de dados do IASLC para construção da nona edição do TNM. Espera-se que esses dados contribuam para provar o papel da invasão microvascular no estadiamento do CPNPC.

Uma limitação deste estudo foi o tamanho relativamente pequeno da amostra, que influenciou o poder estatístico de potenciais fatores prognósticos, incluindo idade mais avançada e presença de sintomas.

No entanto, o número de pacientes ressecados reflete a realidade de como o câncer de pulmão se apresenta em estágios tardios em centros terciários de referência da rede pública de saúde. Como a invasão microvascular foi sistematicamente avaliada na rotina da patologia, as lâminas tumorais não foram revisadas pelos pesquisadores do estudo. Consequentemente, fatores prognósticos contemporâneos, como a disseminação tumoral pelos espaços aéreos⁽²³⁾ e padrões histológicos⁽²⁴⁾ não foram analisados. Ademais, uma quantidade significativa de dados sobre o grau de diferenciação tumoral estava faltando, fato que impactou a análise.

Outra limitação do presente estudo foi a utilização da sétima edição do TNM na análise. Isso ocorreu porque essa era a edição vigente quando a coorte foi tratada. Além disso, a análise foi baseada em dados do mundo real, faltando, assim, o controle de qualidade de um ensaio clínico. No entanto, todos os pacientes foram atendidos na mesma instituição, um centro oncológico de referência na América do Sul, com sólida experiência no cuidado e na pesquisa do câncer de pulmão. É importante ressaltar que o

acompanhamento a longo prazo foi alcançado graças à forte adesão dos pacientes.

Considerando que o CPNPC é um dos tipos de câncer de maior incidência e mais agressivos, com mortalidade elevada mesmo em estágios iniciais, a identificação de fatores prognósticos é de extrema

relevância e deve possibilitar aos profissionais de saúde oferecer um tratamento mais adequado a cada paciente. A presença de invasão microvascular foi um fator independente relacionado a um pior prognóstico e, portanto, deve ser avaliada rotineiramente em espécimes ressecados.

REFERÊNCIAS

- Union for International Cancer Control. 2020 Apr. 12, 2021. GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data. Available from: < <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>>. Accessed on: Apr. 12, 2021.
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Niksic M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-1075. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3).
- NIH National Cancer Institute. 2021 Apr. 14, 2021. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. Available from: < <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>>. Accessed on: Apr. 14, 2021.
- Chen CY, Wu BR, Chen CH, Cheng WC, Chen WC, Liao WC et al. Prognostic Value of Tumor Size in Resected Stage IIIA-N2 Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Med*. 2020;9(5):1307. <https://doi.org/10.3390/jcm9051307>.
- Thornblade LW, Mulligan MS, Odem-Davis K, Hwang B, Waworuntu RL, Wolff EM et al. Challenges in Predicting Recurrence After Resection of Node-Negative Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(5):1460-1467. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.06.022>.
- Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C et al. Survival after recurrent non-small cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(2):409-17; discussion 417-8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.08.046>.
- Wang J, Chen J, Chen X, Wang B, Li K, Bi J. Blood vessel invasion as a strong independent prognostic indicator in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(12):e28844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028844>.
- Kerr KM, Nicolson MC. Prognostic factors in resected lung carcinomas. *EJC Suppl*. 2013;11(2):137-49. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.023>.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55. PMID: 7165009.
- 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;11(1):39-51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
- Okiror L, Harling L, Toufektzian L, King J, Routledge T, Harrison-Phipps K et al. Prognostic factors including lymphovascular invasion on survival for resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(2):785-793. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.02.108>.
- Sung SY, Kwak YK, Lee SW, Jo IY, Park JK, Kim KS et al. Lymphovascular Invasion Increases the Risk of Nodal and Distant Recurrence in Node-Negative Stage I-IIA Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncology*. 2018;95(3):156-162. <https://doi.org/10.1159/000488859>.
- Patel AJ, Daniel G, Naidu B, Bishay E. The significance of microvascular invasion after complete resection of early-stage non-small-cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22(1):101-5. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw287>.
- Yun JK, Lee HP, Lee GD, Kim HR, Kim YH, Kim DK et al. Recent Trends in Demographics, Surgery, and Prognosis of Patients with Surgically Resected Lung Cancer in a Single Institution from Korea. *J Korean Med Sci*. 2019;34(45):e291. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e291>.
- Tao H, Hayashi T, Sano F, Takahagi A, Tanaka T, Matsuda E et al. Prognostic impact of lymphovascular invasion compared with that of visceral pleural invasion in patients with pN0 non-small-cell lung cancer and a tumor diameter of 2 cm or smaller. *J Surg Res*. 2013;185(1):250-4. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.05.104>.
- Maeda R, Yoshida J, Hishida T, Aokage K, Nishimura M, Nishiwaki Y et al. Late recurrence of non-small cell lung cancer more than 5 years after complete resection: incidence and clinical implications in patient follow-up. *Chest* 2010;138(1):145-50 doi 10.1378/chest.09.2361.
- Mollberg NM, Bennette C, Howell E, Backhus L, Devine B, Ferguson MK. Lymphovascular invasion as a prognostic indicator in stage I non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(3):965-71. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.11.002>.
- Hishida T, Yoshida J, Maeda R, Ishii G, Aokage K, Nishimura M et al. Prognostic impact of intratumoral microvascular invasion and microlymphatic permeation on node-negative non-small-cell lung cancer: which indicator is the stronger prognostic factor? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(4):772-7. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs396>.
- Miyoshi K, Moriyama S, Kunitomo T, Nawa S. Prognostic impact of intratumoral vessel invasion in completely resected pathologic stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(2):429-34. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.07.007>.
- Moon Y, Choi SY, Park JK, Lee KY. Prognostic factors in stage IB non-small cell lung cancer according to the 8th edition of the TNM staging system after curative resection. *J Thorac Dis*. 2019;11(12):5352-5361. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.11.71>.
- National Comprehensive Cancer Network. 2021 Apr. 12, 2021. Non-small cell lung cancer (version 4.2021). Available from: < https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf>. Accessed on: Apr. 12, 2021.
- Ruffini E, Fang W, Guerrero F, Huang J, Okumura M, Kim DK et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Thymic Tumors Staging Project: The Impact of the Eighth Edition of the Union for International Cancer Control and American Joint Committee on Cancer TNM Stage Classification of Thymic Tumors. *J Thorac Oncol*. 2020;15(3):436-447. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.11.013>.
- Kadota K, Nitadori JI, Sima CS, Ujii H, Rizk NP, Jones DR et al. Tumor Spread through Air Spaces is an Important Pattern of Invasion and Impacts the Frequency and Location of Recurrences after Limited Resection for Small Stage I Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):806-814. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000486>.
- Moreira AL, Ocampo PSS, Xia Y, Zhong H, Russell PA, Minami Y et al. A Grading System for Invasive Pulmonary Adenocarcinoma: A Proposal from the International Association for the Study of Lung Cancer Pathology Committee. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1599-1610. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.001>.