



**ARTIGO AVALIA  
POTENCIAL DO USO  
DA BIÓPSIA LÍQUIDA  
NO DIAGNÓSTICO DE  
NÓDULOS PULMONARES  
MALIGNOS**

## COMISSÃO CIENTÍFICA



**Carlos Gil**  
*Oncologista Clínica*  
*Oncoclínicas RJ*



**Clarissa Mathias**  
*Oncologista Clínica*  
*Oncoclínicas BA*



**Mariana Laloni**  
*Oncologista Clínica*  
*Oncoclínicas SP*

COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



**Mariano Zalis**  
*Diretor de Denômica  
Oncoclínicas SP*



**Rodrigo Dienstmann**  
*Oncologista e Diretor do Laboratório  
OC Precision Medicine  
Oncoclínicas SP*

## ARTIGO AVALIA POTENCIAL DO USO DA BIÓPSIA LÍQUIDA NO DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS PULMONARES MALIGNOS

***Sensibilidade e especificidade da biópsia líquida ainda precisam de aprimoramento para distinguir nódulos malignos de benignos.***

A biópsia líquida, teste feito em uma amostra de sangue para buscar células cancerígenas ou fragmentos de DNA de um tumor, tem tido um papel crescente no tratamento do câncer. No caso do câncer de pulmão, a biópsia líquida já é utilizada de forma rotineira para selecionar as melhores opções de drogas de acordo com as mutações encontradas em cada paciente. Estudos recentes também têm avaliado o potencial da biópsia líquida para distinguir nódulos pulmonares malignos de benignos no processo de diagnóstico da doença.

Para essa aplicação ser viável, porém, ainda é necessário melhorar a sensibilidade e a especificidade da técnica, de acordo com uma revisão publicada em abril no periódico *Thoracic Cancer*.

Os autores observam que uma das razões para a alta mortalidade associada ao câncer de pulmão é a ausência de sintomas clínicos nos estágios iniciais da doença, o que leva a um diagnóstico tardio. A mais recente orientação para rastreamento de câncer de pulmão da Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos (USPSTF, na sigla em inglês), publicada em março deste ano, recomenda que fumantes de 50 a 80 anos (que tenham fumado um maço de cigarro por dia durante 20 anos) façam anualmente uma tomografia computadorizada de tórax com baixa dose de radiação (TCBD).

O problema, segundo os autores da revisão, é que o estágio inicial do câncer de pulmão geralmente se manifesta como nódulos pulmonares pequenos, com diâmetro menor

que 3 centímetros. Esse tipo de lesão não é um sinal exclusivo de câncer, podendo estar relacionado a doenças benignas. O grande desafio é distinguir nódulos pulmonares pequenos benignos de malignos detectados pela TCBD. É aí que entra o potencial de utilizar a biópsia líquida como uma ferramenta adicional no diagnóstico.

Segundo Rodrigo Dienstmann, médico oncologista e diretor do Laboratório OC Precision Medicine, do Grupo Oncoclínicas, o fato de a TCBD poder detectar muitos achados incidentais que não são câncer – lesões que podem resultar, por exemplo, de tuberculose ou outras doenças infecciosas – pode limitar seu uso como ferramenta isolada de rastreamento no Brasil. “Embora existam diretrizes, não há uma implementação estruturada de um programa de rastreamento nacional do ponto de vista da saúde pública, e as iniciativas na prática privada são fragmentadas”, afirma o médico.

No futuro, o rastreamento para câncer de pulmão deve envolver uma combinação de procedimentos diagnósticos, segundo Dienstmann. Por exemplo, a detecção da lesão por tomografia a partir de exames sequenciais

ao longo do tempo, e não apenas por um exame isolado, muitas vezes será combinada com um procedimento menos invasivo para aumentar a acurácia diagnóstica, que poderá ser a biópsia líquida. “É o mais promissor para ajudar a diferenciar se aquilo é ou não câncer”, afirma.

Atualmente, o uso da biópsia líquida para esse fim ainda apresenta muitos desafios, segundo o artigo. Seus autores revisaram as evidências relacionadas ao uso de diferentes biomarcadores para detectar a malignidade de um nódulo: DNA livre circulante (cfDNA), alterações epigenéticas em cfDNA (perfil de metilação), microRNA, células tumorais circulantes e autoanticorpos.

Uma das conclusões foi que, na fase inicial do câncer de pulmão, a concentração desses biomarcadores é muito baixa, o que poderia levar a resultados falso-negativos. Outro fator que pode contribuir para falso-negativos é o fato de os biomarcadores não cobrirem todos os espectros de alterações relacionadas aos tumores de pulmão, que apresentam diferentes tipos histológicos. Além disso, os biomarcadores não são suficientemente específicos para câncer de pulmão. Eles também aparecem em doenças como bronquite, fibrose e pneumonia, o que poderia levar a falso-positivos.

## Diferentes aplicações da biópsia líquida

Além do potencial de utilizar a biópsia líquida no contexto do diagnóstico, existem duas outras situações em que esse tipo de teste pode ser aplicado no câncer de pulmão. Uma delas é em pacientes com doença avançada, com câncer ativo, para definir a tratamento em casos de falha ou indisponibilidade de material para realizar um painel de sequenciamento em tecido. Também é possível, quando o paciente desenvolve resistência a terapia alvo-molecular de primeira geração, testar via biópsia líquida se ele apresenta mutações acionáveis com outras drogas, de segunda ou terceira geração.

“Hoje, a biópsia líquida para estratificação molecular e determinação do tratamento no câncer de pulmão, principalmente o de não pequenas células, é uma rotina bastante aceitável, principalmente porque você pode evitar fazer uma biópsia tradicional ou lavado broncoalveolar”, diz Mariano Zalis, diretor de genômica do Grupo Oncoclínicas.

Dienstmann observa que esse tipo de teste é cada vez mais acessível. “A OC Precision Medicine, por exemplo, tem colaborações com laboratórios parceiros que oferecem esse teste, e estamos desenvolvendo testes próprios para o nosso público”, diz o médico.

A outra possível aplicação é o monitoramento da doença residual mínima após a cirurgia. Esse tipo de teste individualizado permite detectar se existe DNA tumoral circulando no sangue após a cirurgia. Para Zalis, são necessários mais estudos para entender se esse tipo de exame traz benefícios clínicos reais. “A doença residual mínima é uma coisa muito nova. Ela pode ajudar a definir o prognóstico e a adaptar o tratamento. Mas será que tem um impacto significativo na sobrevida quando se encontra esse DNA tumoral antes?”, questiona.

Os especialistas afirmam que a biópsia líquida veio para ficar e que a tendência é que ela tenha cada vez mais aplicações. Eles alertam, porém, que ela deve ser feita com muito critério, caso contrário pode acabar complicando a interpretação do caso e gerando mais dúvidas sobre o tratamento.

## REFERÊNCIA DESTE ARTIGO

### VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Liquid biopsies to distinguish malignant from benign pulmonary nodule. Tao R, et al. Thorac Cancer. 2021 May 7.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/Full/10.1111/1759-7714.13982>



### EXPEDIENTE:

#### Publisher

Simone Simon

#### Editora e jornalista responsável

Daniela Barros (Mtb-SP: 39.311)

#### Curadoria

Sensu Comunicação - Moura Leite Netto

#### Reportagens

Jiane Carvalho

Mariana Lenharo

Martha San Juan França

#### Marketing Médico Oncoclínicas

Anna Carolina G. Cardim Azevedo

Débora Castro Giraldi

Renata Canuta Tenório

#### Arte e diagramação

Paulo Henrique Azevedo Stabelino

#### Mídias digitais

Ana Floripes Mendonça

#### Revisão

Patrícia Cueva

Renata Lopes Del Nero

## ESTUDOS EM DESTAQUE

### Veja abaixo o resumo de pesquisas multidisciplinares relevantes no mês para o aprofundamento nos temas:

**Tratamento sistêmico** - Efeito dos regimes de quimioterapia de segunda geração comparado com radioterapia torácica de terceira geração em câncer de pulmão não operável de células pequenas em estágio III. Acompanhamento de dez anos de um ensaio clínico (WJTOG0105), randomizado, de fase III.

Reunindo 440 pacientes com câncer de pulmão não operável de células pequenas em estágio III, randomizados em três grupos, foi avaliada a probabilidade de sobrevida de dez anos após a quimiorradioterapia e os efeitos tóxicos tardios que ocorreram mais de 90 dias após o início desse tratamento. Os braços foram: grupo A, n = 146 [33,2%; idade mediana (variação), 63 (31-74) anos; 18 mulheres (12,3%)]; grupo B, n = 147 [33,4%; idade mediana (variação), 63 (30-75) anos; 22 mulheres (15,0%)]; e grupo C, n = 147 [33,4%; idade mediana (faixa), 63 (38-74) anos; 19 mulheres (12,9%)]. **Nesse acompanhamento, feito como ensaio clínico randomizado de fase III, o grupo C alcançou eficácia e perfis de efeito tóxico semelhantes aos do grupo A dez anos após o início do tratamento.** Segundo os autores, esses resultados servem como um controle histórico para as comparações de longo prazo dos resultados de futuros ensaios clínicos de CRT.

Zenke Y, Tsuboi M, Chiba Y, et al. Effect of Second-generation vs Third-generation Chemotherapy Regimens With Thoracic Radiotherapy on Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: 10-Year Follow-up of a WJTOG0105 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*.

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2777344?resultClick=24>

**Tratamento sistêmico** - Resultados de cinco anos com pembrolizumabe comparado com quimioterapia para câncer de pulmão de não pequenas células metastático com pontuação de proporção de tumor PD-L1  $\geq$  50%.

O pembrolizumabe fornece um benefício de sobrevida global de longo prazo durável e clinicamente significativo em relação à quimioterapia como terapia de primeira linha para câncer de pulmão de não pequenas células metastático com pontuação de proporção de tumor PD-L1 de pelo menos 50%. Essa é a conclusão de estudo que incluiu 305 pacientes aleatoriamente designados: 154 para pembrolizumabe e 151 para quimioterapia. Trinta e nove pacientes receberam 35 ciclos de pembrolizumabe, 82,1% dos quais estavam vivos no ponto de corte (aproximadamente cinco anos). A toxicidade não aumentou com uma exposição mais longa ao tratamento.

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50. *J Clin Oncol*. 2021 Apr 19;JCO2100174.

<https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.21.00174>





### **Câncer de pulmão e tuberculose - Aumento do risco de câncer de pulmão secundário em pacientes com tuberculose: um estudo de coorte nacional de base populacional.**

Em um estudo de coorte de 1.936.512 indivíduos, foram selecionados 6.934 entre pacientes com câncer primário e infecção por tuberculose (TB). A coorte de controle compreendeu 13.868 pacientes com propensão compatível (por idade, sexo e data-índice) sem exposição à TB. Durante o período de acompanhamento, o câncer de pulmão secundário foi diagnosticado em 761 (10,97%) pacientes com TB e em 1.263 (9,11%) pacientes sem TB. Após o ajuste para covariáveis, o risco de câncer de pulmão secundário foi 1,67 vez maior entre o câncer primário na coorte com TB do que na coorte sem TB. A estratificação revelou que cada comorbidade (incluindo diabetes, hipertensão, cirrose, insuficiência cardíaca congestiva, acidente cardiovascular, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica) aumentou significativamente o risco de câncer de pulmão secundário ao comparar a coorte TB com a coorte não TB. **Os autores concluem que existe uma associação significativa entre TB e o risco subsequente de metástase entre cânceres primários e comorbidades.** Portanto, os pacientes com TB devem ser avaliados quanto ao risco subsequente de câncer de pulmão secundário.

*Ho LJ, Yang HY, Chung CH, Chang WC, Yang SS, Sun CA, et al. Increased risk of secondary lung cancer in patients with tuberculosis: A nationwide, population-based cohort study. PLoS One. 2021 May 7;16(5):e0250531.*

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0250531>



### **Radioterapia - Acesso de pacientes com câncer de pulmão a alta tecnologia em radioterapia no Brasil.**

O Brasil precisa melhorar a segurança e o acesso a alta tecnologia em radioterapia para pacientes com câncer de pulmão por causa dos gargalos observados em todas as regiões do país. Essa é a conclusão de estudo retrospectivo que utilizou a base pública do Censo Brasileiro de Radioterapia e bases de dados privadas da literatura publicada em 2019. Importante pilar do tratamento oncológico, a radioterapia será aplicada em 60% a 70% dos pacientes durante o curso da doença. **Contudo, os autores observam que o acesso continua sendo um desafio. O trabalho mostra que a rede de radioterapia brasileira conta com aproximadamente 363 aceleradores lineares e 20 máquinas de cobalto, que permanecem operacionais.** A maioria dessas máquinas está instalada em unidades de saúde pública. A alta tecnologia, por sua vez, está em pouco mais da metade (53,7% - 130 serviços) dos serviços e a terapia de arco modulado volumétrico em 28,5% (69) deles, embora apenas 19,8% (48) das instituições sejam capazes de realizar a radioterapia guiada por imagem usando tomografia computadorizada de feixe cônico. Considerando apenas o sistema público de saúde, o cenário é mais restrito: 40,1% (65) das instituições oferecem radioterapia modulada por intensidade, 21% (34) contam com oferta de terapia com arco volumétrico modulado e 14,8% (24) dispõem de tomografia computadorizada de feixe cônico. Por fim, apenas 16% dos departamentos de radiação oferecem radioterapia corporal estereotáxica.

*Faroni LD, Rosa AA, Aran V, Ramos RS, Ferreira CG. Access of Patients With Lung Cancer to High Technology Radiation Therapy in Brazil. JCO Glob Oncol. 2021 May;7:726-733.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8162964/>



### **Tratamento sistêmico - Nivolumabe e ipilimumabe como terapia de manutenção no câncer de pulmão de pequenas células com doença extensa: CheckMate 451.**

No geral, 834 pacientes foram designados aleatoriamente para os braços de nivolumabe, nivolumabe mais ipilimumabe e placebo. Uma tendência para o benefício de sobrevida global com nivolumabe mais ipilimumabe foi observada em pacientes com carga mutacional tumoral  $\geq 13$ . As taxas de eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3-4 foram: nivolumabe mais ipilimumabe (52,2%), nivolumabe isolado (11,5%) e placebo (8,4%). **A conclusão do CheckMate 451 é que a terapia de manutenção com nivolumabe mais ipilimumabe não prolongou a sobrevida global para pacientes com câncer de pulmão de pequenas células com doença extensa (ED-SCLC) que não progrediram na quimioterapia de primeira linha.**

Owonikoko TK, Park K, Govindan R, Ready N, Reck M, Peters S, et al. Nivolumab and Ipilimumab as Maintenance Therapy in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 451. *J Clin Oncol.* 2021 Apr 20;39(12):1349-1359.

<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.02212>



### **Perfil do câncer de pulmão de não pequenas células - Perfil de célula única da heterogeneidade do tumor e do microambiente no câncer avançado de pulmão de não pequenas células.**

Com a proposta de mapear o cenário do transcriptoma específico do tipo de células cancerosas e seu microambiente tumoral em câncer avançado de pulmão de não pequenas células (NSCLC), foram analisadas 42 amostras de biópsia de tecido de pacientes com essa neoplasia em estágio III/IV por sequenciamento de RNA de célula única. **Os autores destacam que os tumores de diferentes pacientes apresentam grande heterogeneidade na composição celular, estrutura cromossômica, trajetória de desenvolvimento, rede de sinalização intercelular e fenótipo.** Além disso, o estudo revela uma correlação da heterogeneidade do tumor com os neutrófilos associados ao tumor, o que pode ajudar a esclarecer sua função no NSCLC.

Wu F, Fan J, He Y, Xiong A, Yu J, Li Y, et al. Single-cell profiling of tumor heterogeneity and the microenvironment in advanced non-small cell lung cancer. *Nat Commun.* 2021 May 5;12(1):2540.

<https://www.nature.com/articles/s41467-021-22801-0.pdf>



### **Radioterapia e quimioterapia concomitante - Resultados de longo prazo da terapia de feixe de prótons de alta dose (74 GyE) com quimioterapia concomitante para câncer de pulmão de não pequenas células em estágio III.**

Entre julho de 2007 e março de 2018, 45 pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (NSCLC) em estágio III foram tratados com terapia de feixe de prótons (PBT) de 74 GyE e quimioterapia concomitante. As taxas de sobrevida global de três e cinco anos foram de 63,7% e 38,8%, respectivamente, e a sobrevida global mediana foi de 49,1 meses. Durante o período de acompanhamento, a recorrência da doença foi observada em 32 (71%) pacientes. As taxas de sobrevida livre de progressão de três e cinco anos foram de 22,2% e 17,7%, respectivamente, com uma sobrevida livre de progressão mediana de 13,1 meses. Não foram observadas toxicidades não hematológicas de grau 4 ou 5, agudas ou tardias. **A conclusão é que o espalhamento passivo PBT de 74 GyE com quimioterapia mostrou sobrevida favorável e uma baixa incidência de eventos adversos graves em pacientes com NSCLC de estágio III.**

Ohnishi K, Ishikawa H, Nakazawa K, Shiozawa T, Mori Y, Nakamura M, et al. Long-term outcomes of high-dose (74 GyE) proton beam therapy with concurrent chemotherapy for stage III nonsmall-cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2021 May;12(9):1320-1327.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1759-7714.13896>



### **Cirurgia e genômica** - Subtipagem histológica prognóstica de tumor dominante em adenocarcinomas múltiplos síncronos ressecados do pulmão.

O papel prognóstico dos padrões histológicos de tumor dominante (TD) e segundo tumor dominante (sTD) no adenocarcinoma múltiplo síncrono (SMADC) do pulmão permanece obscuro. Partindo dessa premissa, foram reunidos nesse estudo pacientes com diagnóstico de SMADC recebido entre 2003 e 2015. Os casos foram revisados retrospectivamente. Durante a média de acompanhamento de 74 meses entre 149 pacientes nodais negativos com SMADC ressecado, a recorrência foi observada em 44 (29,5%), com percentual significativamente maior em tumor dominante (TD) de alto grau. A sobrevida global de cinco anos (OS) e a sobrevida livre de doença (DFS) em TD de baixo, intermediário e alto grau foram de 96,9%, 94,3% e 63,3% (SG) e de 100%, 87,2% e 30,0% (DFS), respectivamente. Analisando TD e sTD juntos, **os autores não encontraram diferenças significativas no DFS, seja na TD de grau intermediário ou alto mais sTD invasivo ou não invasivo.** Além disso, eles viram que o TD foi histologicamente um fator de risco independente de DFS e OS em SMADCs nodal-negativos completamente ressecados.

Tsai PC, Liu C, Yeh YC, Chen CK, Hsu PK, Chen HS, et al. Prognostic histologic subtyping of dominant tumor in resected synchronous multiple adenocarcinomas of lung. *Sci Rep.* 2021 May 5;11(1):9539.

<https://www.nature.com/articles/s41598-021-88193-9.pdf>



### **Acesso, rastreamento e câncer de pulmão** - Promovendo a equidade na saúde no tratamento do câncer: as experiências vividas na pobreza e o acesso ao rastreamento do câncer de pulmão.

Populações carentes exigirão intervenções multifacetadas que funcionem no nível individual, sistêmico e estrutural para reduzir as desigualdades no risco de câncer de pulmão e no acesso a serviços de saúde, como o rastreamento do câncer. Essa é a conclusão de estudo realizado em três clínicas acadêmicas de atenção primária de Toronto, no Canadá.

Sayani A, Vahabi M, O'Brien MA, Liu G, Hwang S, Selby P, Nicholson E, Giuliani M, Eng L, Lofters A. Advancing health equity in cancer care: The lived experiences of poverty and access to lung cancer screening. *PLoS One.* 2021 May 6;16(5):e0251264.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1759-7714.13896>




### **Fatores de risco e câncer de pulmão** - Abordagens toxicológicas para a avaliação quantitativa do risco de inalação de metais tóxicos da fumaça do tabaco: aplicação na avaliação determinística e probabilística do risco de inalação de cádmio para fumantes austríacos.

O objetivo desse estudo foi avaliar os riscos da exposição por inalação de cádmio por fumantes austríacos por meio de abordagens toxicológicas estabelecidas com ênfase no componente de avaliação da exposição. Foram avaliados o risco de câncer ao longo da vida (ELCR), o quociente de risco não canceroso (NCHQ) e a margem de exposição (MOE). Os autores destacam que os pontos fortes, as incertezas e as limitações das diferentes metodologias foram discutidos no trabalho. **A conclusão é que as estimativas probabilísticas fornecem uma captura refinada da exposição real por inalação. Estimativas de risco e perfis de gênero e idade são alarmantes, especialmente para jovens fumantes.** A aplicação de abordagens toxicológicas, combinada com uma avaliação realista dos níveis de exposição por inalação, pode apoiar a comunicação e a gestão de riscos, visualizam os autores.

Sayani A, Vahabi M, O'Brien MA, Liu G, Hwang S, Selby P, Nicholson E, Giuliani M, Eng L, Lofters A. Advancing health equity in cancer care: The lived experiences of poverty and access to lung cancer screening. *PLoS One.* 2021 May 6;16(5):e0251264.

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08958378.2021.1912859?journalCode=iiht20>





9<sup>o</sup>  
**SIMPÓSIO**  
INTERNACIONAL ONCOCLÍNICAS  
E DANA-FARBER CANCER INSTITUTE

**29 E 30 DE OUTUBRO DE 2021**

**SAIBA MAIS: [simposiooc.com.br](https://simposiooc.com.br)**

Realização:



Responsável técnico: Dr. Bruno Lemos Ferrari - CRM-MG 26609

 JOURNAL

INSTITUTO  
 ONCOCLINICAS

TENHA ACESSO A TODAS AS EDIÇÕES DO OC JOURNAL,  
ENTREVISTAS, BANCO DE AULAS DO SIMPÓSIO E A  
MUITOS OUTROS CONTEÚDOS CIENTÍFICOS:



[www.grupooncoclinicas.com/ocjournal](http://www.grupooncoclinicas.com/ocjournal)



[www.simposiooc.com.br](http://www.simposiooc.com.br)

*\*Acesse também por meio do QR Code.*



## SÃO PAULO

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 510  
2º andar | Itaim Bibi | São Paulo/SP  
CEP: 04543-906 | Tel.: 11 2678-7474