

ONCOCLÍNICAS

JOURNAL TÓRAX

Publicação médico-científica do Grupo Oncoclínicas

Edição nº 03 | Dez/19



USO DE INTELIGÊNCIA
ARTIFICIAL PELO
PATOLOGISTA NO CÂNCER
DE PULMÃO: REALIDADE
OU FICÇÃO CIENTÍFICA?

COMISSÃO CIENTÍFICA



Carlos Gil
Oncologista Clínica
Grupo Oncoclínicas Botafogo - RJ



Clarissa Mathias
Oncologista Clínica
Núcleo de Oncologia da Bahia - BA



Denise Leite
Cancerologista Clínica
Centro Paulista de Oncologia - SP



Emílio Pereira
Coordenador Nacional da Anatomia Patológica
Grupo Oncoclínicas - SP



Mariana Laloni
Oncologista Clínica
Centro Paulista de Oncologia - SP



Samira Mascarenhas
Oncologista Clínica
Núcleo de Oncologia da Bahia - BA



Tercia Vilasboas Reis
Oncologista Clínica
Núcleo de Oncologia da Bahia - BA

COLABORARAM NESTA EDIÇÃO

USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL PELO PATOLOGISTA NO CÂNCER DE PULMÃO: REALIDADE OU FICÇÃO CIENTÍFICA?

Estudo revisa as aplicações atuais e o futuro da inteligência artificial no diagnóstico por imagem e em anatomia patológica e avalia os impactos potenciais no atendimento ao paciente com câncer de pulmão.

O câncer de pulmão é a principal causa de morte por câncer nos Estados Unidos e no mundo. A progressão da doença e a resposta ao tratamento no câncer de pulmão variam amplamente entre os pacientes. Portanto, um diagnóstico preciso é crucial na seleção e no planejamento do tratamento para cada paciente. “O exame microscópico das lâminas de histologia coradas por hematoxilina e eosina (H&E) continua sendo uma etapa essencial no diagnóstico do câncer”, afirma Emílio Pereira, coordenador nacional da Anatomia Patológica do Grupo Oncoclínicas. “Isso exige que o patologista reconheça padrões histopatológicos sutis nas imagens de

tecidos altamente complexos. Esse processo é demorado, subjetivo e gera considerável variação inter e intraobservador”, acrescenta.

O diagnóstico e o prognóstico precisos são essenciais na seleção e no planejamento do tratamento do câncer de pulmão. Com o rápido avanço da tecnologia de imagem, a digitalização completa de lâminas histológicas (whole slide imaging, WSI) está se tornando um procedimento de rotina na patologia. “Existe uma interação de necessidades e desafios para o diagnóstico auxiliado por computador, com base na análise precisa e eficiente das imagens de patologia”, explica

Pereira. Recentemente, a inteligência artificial (IA) tem demonstrado um sucesso notável na análise de imagens médicas devido ao rápido progresso dos algoritmos de aprendizado profundo, *deep learning*, que demonstram um poder crescente para resolver problemas complexos do mundo real em análise de imagens e visões computacionais. Algoritmos avançados de *deep learning* podem capacitar a análise de imagens e auxiliar os patologistas em tarefas desafiadoras de diagnóstico, como identificação da região tumoral, previsão de prognóstico (como quantificar mitoses por exemplo), caracterização do microambiente tumoral e detecção de metástases.

Na revisão proposta por Wang S. et al., o objetivo dos autores foi fornecer uma visão geral das aplicações atuais e potenciais dos métodos de IA na análise de imagens de patologia do câncer de pulmão. Inicialmente, eles descrevem os desafios e as oportunidades atuais na análise de imagens dessa doença. A seguir, são discutidos os recentes desenvolvimentos de *deep learning*, que, segundo Pereira, podem potencialmente impactar a patologia digital. Finalmente, eles resumem as aplicações existentes dos algoritmos de *deep learning*

no diagnóstico e no prognóstico desse tipo de neoplasia.

Na opinião de Tercia Vilasboas Reis, oncologista clínica do Núcleo de Oncologia da Bahia (NOB), Grupo Oncoclínicas, as tecnologias avançadas, como a IA, ainda estão em desenvolvimento e não estão prontas para uso generalizado. Porém, diz ela, “estudos recentemente publicados vislumbram um futuro promissor da inteligência artificial em medicina, principalmente no potencial da tecnologia nos exames de imagem, a fim de melhorar o diagnóstico precoce do câncer”. O conceito de inteligência artificial e sua aplicação ao diagnóstico em medicina vêm sendo explorados por vários ângulos. Tercia lembra que isso foi tema em sessão no National Cancer Research Institute (NCRI) Cancer Conference 2019, com exemplos da vida real revelando o futuro do atendimento clínico, e um estudo mostrando que a tecnologia melhorou significativamente os índices de detecção do câncer.

A médica comenta também que as vantagens dos modelos de *deep learning* simplificam ou removem muito a tarefa de definir recursos manualmente: “A extração manual de recursos é muito desafiadora e lenta, especialmente

nas seguintes situações: o problema de previsão é complexo e/ou há conhecimento prévio limitado sobre a relação entre os dados de entrada e os resultados a serem previstos”, detalha. Ambos os cenários são verdadeiros para a análise de imagens de patologia, pois os problemas de previsão (como o uso de imagens de patologia para prever resultados do paciente ou o reconhecimento de várias estruturas e células de tecidos a partir de imagens coradas) são muito complexos e, apesar do conhecimento acumulado dos patologistas, pouco se sabe sobre quais recursos quantitativos da imagem preveem os resultados. Portanto, o avanço da análise de imagens patológicas foi lento e limitado até o desenvolvimento recente do *deep learning*.

Tercia afirma ainda que o cálculo dos algoritmos de *deep learning* pode ser altamente paralelo. Como resultado, o *deep learning* pode alavancar amplamente o poder da computação paralela dos recentes desenvolvimentos no hardware da unidade de processamento gráfico (GPU). “O processamento (classificação ou segmentação) de uma imagem de 1000 x 1000 pixels geralmente leva menos de um segundo para um modelo de *deep learning*, muito mais

rápido que as etapas tradicionais de extração de recursos”, relata. Além disso, como o *deep learning* não requer recursos artesanais, ele pode lidar com problemas de previsão muito mais complexos e é capaz de reconhecer vários objetos simultaneamente.

Denise Leite, cancerologista clínica do Centro Paulista de Oncologia (CPO), Grupo Oncoclínicas em São Paulo, lembra que atualmente no Brasil, especialmente em algumas regiões, é sabido que grande parte dos pacientes não tem acesso a todas as análises biomoleculares necessárias para o melhor tratamento do câncer de pulmão. “Isso não ocorre somente por uma questão de custo”, explica. “O diagnóstico do câncer de pulmão está cada vez mais complexo, conforme conhecemos cada vez mais marcadores que podem representar tanto alvos terapêuticos como prognósticos. Além disso, fica cada vez mais difícil qualificar e treinar os patologistas para que consigam analisar os tumores e ainda conhecer as variáveis clínicas e radiológicas. Por isso, cada vez mais necessitaremos de formas de inteligência artificial que apoiem a análise de forma sistemática e relativamente rápida de todas essas variáveis, otimizando

a escolha do melhor tratamento e a predição da evolução dos casos”, afirma Denise. No entanto, Pereira lembra que alguns algoritmos de análise quantitativa, como contagem de mitoses e índice de proliferação celular, já estão disponíveis para o uso na patologia: “Atualmente, a necessidade de um maior número de algoritmos validados para uso clínico e de políticas de regulamentação destes está criando um gargalo na patologia digital, restringindo a capacidade dessa tecnologia”.

De acordo com o presente estudo, comparado aos métodos de aprendizagens superficiais, o *deep learning* tem várias vantagens na análise de imagens de patologia, incluindo simplificação da definição de recursos, poder no reconhecimento de objetos complexos, economia de tempo por meio de computação paralela e adequação ao aprendizado de transferência. “Como esperado, foi observado um rápido aumento de estudos que aplicam métodos de *deep learning* à análise de imagens patológicas do câncer de pulmão”, pontua Pereira. Os resultados de tarefas relativamente simples, como detecção de tumores e classificação do subtipo histológico, geralmente são satisfatórios, enquanto os

resultados de tarefas mais desafiadoras, incluindo previsão de status de mutação e transcrição, são menos satisfatórios. Conjuntos de dados maiores, arquitetura de rede neural adequada e métodos modernos de imagem são esperados para ajudar a melhorar o desempenho. Dessa forma, finaliza ele, “na patologia digital, a combinação de imagens patológicas com métodos de *deep learning* pode ter um grande potencial de impacto no atendimento ao paciente com câncer de pulmão”.

Tercia ressalta que, apesar do rápido aumento de estudos que aplicam métodos de análise de imagens patológicas do câncer de pulmão, conforme evidenciado pelo estudo em análise, os dados ainda são limitados para alcançarmos desfechos clínicos impactantes. “Houve limitação do estudo nos resultados de tarefas mais desafiadoras, incluindo previsão de status de mutação”, adverte.



Pereira lembra que, segundo os autores da presente revisão, os principais desafios e oportunidades atuais na análise de imagens de patologias do câncer de pulmão são:

Associação e integração com perfis genômicos e genéticos de pacientes:

Outro importante campo de pesquisa emergente concentra-se na relação entre perfis genéticos/genômicos dos pacientes e fenótipos patológicos/morfológicos, essenciais para compreender os mecanismos biológicos subjacentes ao desenvolvimento do câncer e selecionar a terapia direcionada. O desafio nessa área reside principalmente no fato de que os dados de imagem e os dados genômicos/genéticos são de alta complexidade e a interação entre as imagens e as características genômicas é amplamente desconhecida. Além disso, os dados de perfil molecular geram caracterizações dos eventos genéticos, transcritômicos e proteômicos nos tumores, enquanto as imagens de patologia capturam a histologia do tumor, o padrão de crescimento e as interações com o microambiente circundante. Portanto, a integração de recursos moleculares e de imagem poderia fornecer uma visão mais abrangente de tumores individuais e potencialmente melhorar a previsão dos resultados do paciente. No entanto, como construir e treinar um modelo capaz de lidar com esses dados sofisticados continua

sendo um problema de difícil solução. Em resumo, prevê-se que a análise de imagens de patologia se torne uma ferramenta importante para facilitar a medicina de precisão e a pesquisa básica em câncer.

Prognóstico e medicina de precisão:

Uma das aplicações potenciais mais importantes da patologia digital no câncer é prever o prognóstico do paciente e a resposta ao tratamento com base na fenotipagem histopatológica ou morfológica, a fim de facilitar a medicina de precisão. Oportunidades semelhantes existem na utilização de *whole slide imaging* (WSI) para prever a resposta ao tratamento. Em particular, a imunoterapia tem demonstrado ser eficaz em alguns pacientes com câncer de pulmão. Embora vários biomarcadores genômicos, como expressão de PD-L1 e carga de neoantígenos, tenham sido descobertos como fatores preditivos, a previsão da resposta à imunoterapia continua sendo um grande desafio. A organização espacial das células imunes e a distribuição espacial do infiltrado linfocitário tumoral (TIL) podem ser fatores importantes na previsão da resposta imunológica. No entanto, o reconhecimento automático de diferentes tipos de células e a caracterização da organização espacial dessas células atualmente são tarefas desafiadoras para a análise de imagens de patologias e requerem o desenvolvimento de novos algoritmos.

Caracterização do microambiente tumoral (TME) com base na segmentação da subestrutura:

A segmentação do microambiente tumoral em diferentes tipos de tecido, subestruturas e células serve como base para várias tarefas de análise de imagem, como composição celular, organização espacial e propriedades morfológicas específicas da subestrutura. O TME do câncer de pulmão é formado principalmente por células tumorais, linfócitos, células estromais, macrófagos e vasos sanguíneos. Estudos em câncer de pulmão demonstraram que o infiltrado linfocitário tumoral (TIL) é um fator prognóstico positivo e que a angiogênese está associada negativamente ao resultado da sobrevida, enquanto as células estromais têm efeitos prognósticos complexos. A caracterização quantitativa do TME permanece desafiadora, em virtude da sua composição complexa e heterogênea, além da organização espacial das células (como as distribuições espaciais e as interações entre os diferentes tipos de células).

Diagnóstico/detecção e classificação de tumores:

Possibilidade de classificação histológica do carcinoma de pulmão e avaliação quantitativa dos subtipos do adenocarcinoma pulmonar (lepidico, papilífero, acinar, micropapilífero e sólido) presentes na neoplasia. Outra oportunidade será identificar a existência de células tumorais em linfonodos dissecados. Essa é uma tarefa que requer patologistas altamente qualificados e é trabalhosa, especialmente se houver muitos linfonodos dissecados e/ou se as metástases forem pequenas. A detecção automática de células tumorais nos linfonodos auxiliada por computador reduziria bastante a taxa de falsos negativos, o que permitiria uma melhor detecção e tratamento precoces do câncer de pulmão, melhoraria a precisão do estadiamento TNM, aceleraria o tempo do processo do exame e reduziria a carga de trabalho dos patologistas.

CURADORIA

TÍTULO	COMENTÁRIO	LINK
Análise de custo-efetividade do SBRT up-front para câncer de pulmão de não pequenas células oligometastáticas em estágio IV com base no status mutacional.	Estudo multidisciplinar avalia que a terapia de manutenção com SBRT não é uma estratégia econômica para o NSCLC oligometastático em comparação com a terapia de manutenção sozinha para grupos positivos para mutação. No entanto, isso deve ser validado através de ensaios randomizados. https://insights.ovid.com/crossref?an=00000421-201911000-00005	
Resultados a longo prazo da dose única de radioterapia estereotáxica corporal no tratamento de tumores primários do pulmão.	Estudo investiga o papel da radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) como tratamento padrão para CPNPC em estágio inicial inoperável. Os autores obtiveram resultados promissores utilizando um esquema de alta dose única. Os resultados indicaram alto controle local, sobrevida e tolerabilidade após um acompanhamento a longo prazo com o uso de SBRT 30 Gy em dose única. https://www.nature.com/articles/s41598-019-51900-8	
Uma análise multicêntrica de perfis genômicos e expressão de PD-L1 de carcinoma primário de pulmão tipo linfóepitelioma.	Pesquisa mostra que a detecção de alta expressão de PD-L1 e a falta de qualquer mutação canônica <i>druggable driver</i> aumentam o potencial da imunoterapia no ponto de verificação para carcinoma pulmonar tipo linfóepitelioma. https://www.nature.com/articles/s41379-019-0391-9	
Eficácia da quimioterapia de segunda linha em pacientes com câncer de pulmão de pequenas células com recidiva sensível.	Estudo clínico que reuniu pacientes com câncer de pulmão de pequenas células que, refratários ao tratamento de primeira linha, receberam quimioterapia de segunda linha. Setenta e um pacientes foram avaliados quanto à eficácia. Não foram encontradas diferenças significativas nas características dos pacientes entre os três grupos. Observou-se diferença significativa na sobrevida global dos pacientes tratados com cisplatina, etoposida e irinotecano, combinados. http://iv.iajournals.org/content/33/6/2229.long	
Marcadores epigenéticos do reparo de DNA no câncer de pulmão.	Nesse trabalho, os pesquisadores descobriram, usando linhas celulares e modelos de camundongos, que os inibidores de DNA metiltransferase (DNMTi) sensibilizam o NSCLC à inibição e radioterapia por poli (ADP ribose) polimerase (PARP) e radioterapia, regulando negativamente as vias críticas de reparo de danos ao DNA. São dados relevantes, embora o estudo seja pré-clínico. https://www.pnas.org/content/early/2019/10/28/1916581116.long	

TÍTULO	COMENTÁRIO	LINK
Identificação de fatores de risco e probabilidade de benefício da quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de pulmão em estágio inicial.	Os autores desse trabalho mostram que, independentemente de o modelo recomendar apenas quimioterapia ou cirurgia, os pacientes que seguiram a recomendação prevista de tratamento tiveram tempos de sobrevida significativamente mais longos do que os pacientes que não o fizeram. A abordagem proposta fornece a probabilidade de benefício para cada tratamento com base em um pequeno número de biomarcadores genômicos. https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10543406.2019.1684310?journalCode=lbps20	
Resultados clínicos em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas que recebem simultaneamente metformina e inibidores do ponto de verificação imune.	Nessa revisão retrospectiva de 50 pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas que recebem imunoterapia com metformina (coorte A) ou sem metformina (coorte B), observou-se que apesar de o tamanho da amostra ser pequena, houve melhores resultados clínicos em pacientes que receberam imunoterapia em combinação com metformina. https://doi.org/10.2217/Imt-2018-0016	
Estratégias de enfrentamento de pacientes com câncer avançado de pulmão ou colorretal em seis países europeus: informações do estudo ACTION.	Esse estudo investigou o padrão de enfrentamento de câncer de pulmão em 675 pacientes nos estágios III/IV. No geral, os pacientes tiveram b1Axa pontuação em negação e alta em aceitação e enfrentamento focado no problema. A idade mais avançada foi associada a escores mais altos de negação do que a idade mais jovem. Os autores concluíram que pacientes com câncer avançado usaram predominantemente a aceitação e o enfrentamento focado no problema e a negação em menor grau. Como as estratégias de enfrentamento estudadas de pacientes com câncer avançado variam entre subpopulações, os autores recomendam levar esses fatores em consideração ao desenvolver intervenções personalizadas para apoiar as estratégias de enfrentamento dos pacientes. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pon.5259	
Uso de betabloqueador e mortalidade por câncer de pulmão em um estudo de coorte em âmbito nacional de pacientes com câncer de pulmão primário de não pequenas células.	Nessa coorte nacional de pacientes com CPCNP, o uso de betabloqueador não foi associado à mortalidade por câncer de pulmão quando avaliado em conjunto na coorte total. Porém, segundo os autores, as evidências para alguns betabloqueadores são menos conclusivas. Esses resultados não indicam que o uso de betabloqueador no diagnóstico de câncer de pulmão reduz a taxa de mortalidade específica por câncer em pacientes com CPCNP. https://cebp.aacrjournals.org/content/early/2019/10/22/1055-9965.EPI-19-0710.long	

CURADORIA

TÍTULO	COMENTÁRIO	LINK
Mutações na via antioxidante KEAP1 / NRF2 definem um subconjunto agressivo de NSCLC resistente a tratamentos convencionais.	<p>Trabalho de revisão que analisa principalmente os resultados do estudo Goeman et al, que mostra que a presença de alterações genômicas na via KEAP/NRF2 contribui para o entendimento da via de sinalização da resposta ao estresse, evidenciando que a presença de alterações genômicas nessa via está associada a mau prognóstico e resistência a tratamentos antitumorais convencionais no câncer de pulmão de não pequenas células. Os autores acreditam que a incorporação do sequenciamento de próxima geração na clínica aumentará o número de pacientes identificados como portadores de um tumor hiperativo de NRF2, o que, por sua vez, levará à investigação de novas estratégias terapêuticas.</p> <p>https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)30672-0/pdf</p>	
Doença pulmonar relacionada ao uso de cigarros eletrônicos em Illinois e Wisconsin – relatório preliminar.	<p>O Departamento de Saúde Pública de Illinois (EUA) recebeu relatos de doenças pulmonares associadas ao uso de cigarros eletrônicos. Dos 53 pacientes que participaram do estudo, 84% relataram ter usado produtos de tetra-hidrocanabinol nos cigarros eletrônicos. Também foi relatada uma grande variedade de produtos e dispositivos. Dados de vigilância sindrômica de Illinois mostraram que a taxa mensal média de visitas relacionadas a doenças respiratórias graves de junho a agosto de 2019 foi duas vezes a observada nos mesmos meses de 2018. As características clínicas dos pacientes eram semelhantes. Embora as características do uso de cigarros eletrônicos responsáveis por lesões não tenham sido identificadas, esse conjunto de doenças representa síndromes clínicas emergentes. Serão necessários estudos complementares para identificar as causas definitivas.</p> <p>https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911614</p>	
Projeto de estadiamento do câncer de pulmão da IASLC: análise da margem de ressecção e propostas para definição de tumor residual para câncer de pulmão de não pequenas células.	<p>O estudo analisa as possibilidades de tumores residuais (R) no câncer de pulmão de não pequenas células. Os autores concluem que as definições das margens de ressecção têm relevância prognóstica. Portanto, uma avaliação detalhada do fator do potencial residual do tumor é importante no planejamento cirúrgico e nas terapias adjuvantes.</p> <p>https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)33637-8/pdf</p>	

REFERÊNCIA DESTA EDIÇÃO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Wang S, Yang DM, Rong R, Zhan X, Fujimoto J, Liu H, Minna J, Wistuba II, Xie Y, Xiao G. Artificial Intelligence in Lung Cancer Pathology Image Analysis. *Cancers* (Basel). 2019 Oct 28;11(11)

<https://www.mdpi.com/2072-6694/11/11/1673>



EXPEDIENTE

PRODUÇÃO DE CONTEÚDO E CURADORIA:

Equipe Iaso Editora

REFERÊNCIAS

1. Kim H, Vargo JA, Ling DC, Beriwal S, Smith KJ. Cost-Effectiveness Analysis of Upfront SBRT for Oligometastatic Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Based on Mutational Status. *Am J Clin Oncol*. 2019 Nov;42(11):837-844.
2. Nicosia L, Reverberi C, Agolli L, Marinelli L, De Sanctis V, Valeriani M, Osti MF. Long term results of single high dose Stereotactic Body Radiotherapy in the treatment of primary lung tumors. *Sci Rep*. 2019 Oct 29;9(1):15498.
3. Xie Z, Liu L, Lin X, Xie X, Gu Y, Liu M, Zhang J, Ouyang M, Lizaso A, Zhang H, Feng W, Li B, Han-Zhang H, Chen S, Li S, Zhong N, Liu H, Zhou C, Qin Y. A multicenter analysis of genomic profiles and PD-L1 expression of primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Mod Pathol*. 2019 Oct 28.
4. Wakuda K, Miyawaki T, Miyawaki E, Mamesaya N, Kawamura T, Kobayashi H, Omori S, Nakashima K, Ono A, Kenmotsu H, NIAto T, Murakami H, Mori K, Endo M, Takahashi T. Efficacy of Second-line Chemotherapy in Patients With Sensitive Relapsed Small-cell Lung Cancer. *In Vivo*. 2019 Nov-Dec;33(6):2229-2234.
5. Lok BH, Rudin CM. Epigenetic targeting of DNA replAr in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Oct 29.
6. Hojin Moon, Ted Chao & Hongshik Ahn (2019) Identification of Risk Factors and Likelihood of Benefit from Adjuvant Chemotherapy for Early Stage Lung Cancer Patients, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*.
7. Afzal MZ, Dragnev K, Sarwar T, ShirIA K. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients receiving concurrent metformin and immune checkpoint inhibitors. *Lung Cancer Manag*. 2019 May 7;8(2):LMT11.
8. Jabbarian LJ, Korfage IJ, erv B, van Delden JJM, Deliens L, Miccinesi G, Payne S, Thit Johnsen A, Verkissen MN, Wilcock A, van der Heide A, Rietjens JAC; ACTION consortium. Coping Strategies of Patients with Advanced Lung or Colorectal Cancer in Six European Countries: Insights from the ACTION Study. *Psychooncology*. 2019 Oct 29.
9. Udumyan R, Montgomery S, Fang F, Valdimarsdóttir U, Hardardottir H, Ekbom A, Smedby KE, Fall K. Beta-blocker use and lung cancer mortality in a nationwide cohort study of patients with primary non-small cell lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Oct 22.
10. Nadal E, Palmero R, Muñoz-Pinedo C. Mutations in the Antioxidant KEAP1/NRF2 Pathway Define an Aggressive Subset of NSCLC Resistant to Conventional Treatments. *J Thorac Oncol*. 2019 Nov;14(11):1881-1883.
11. Layden JE, GhinIA I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde M, Navon L, Hoots B, Salvatore PP, Elderbrook M, Haupt T, Kanne J, Patel MT, Saathoff-Huber L, King BA, Schier JG, Mikosz CA, Meiman J. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2019 Sep 6.
12. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Analysis of Resection Margin Status and Proposals for Residual Tumor (R) Descriptors for Non-Small Cell Lung Cancer Edwards, John G. et al. *Journal of Thoracic Oncology*, 2019.



TENHA ACESSO A MAIS CONTEÚDO CIENTÍFICO:
VIDEOAULAS, ENTREVISTAS E BANCO DE AULAS DO SIMPÓSIO.

www.simposiooc.com.br

Acesse também por meio
do QR Code ao lado:





SÃO PAULO

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