

Vesículas extracelulares e exossomos na biópsia líquida do adenocarcinoma de pulmão: avaliação de vantagens, limitações e comparativo com biópsia tecidual para medicina de precisão

Luiza Pereira Caldas; Faculdade Metropolitana de Manaus; luizacaldasbiomed17@email.com;
Júlia dos Santos Moraes, Universidade Federal do Amazonas;

1. Introdução

O câncer de pulmão é a principal causa de mortalidade relacionada a neoplasias no mundo e no Brasil. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), a incidência estimada para 2025 é de 18.020 casos novos em homens (7,5%) e 14.540 em mulheres (6,0), considerando as neoplasias de traqueia, brônquios e pulmão(1). Entre os subtipos histológicos, o adenocarcinoma, pertencente ao grupo dos cânceres de pulmão de células não pequenas (NSCLC), é o mais prevalente ($\approx 60\%$) (2,3).

Nos últimos anos, a biópsia líquida tem ganhado destaque como alternativa menos invasiva à biópsia tecidual, permitindo não apenas o diagnóstico inicial, mas também o monitoramento da evolução tumoral e a detecção de alterações genômicas acionáveis (4,5). Entre as biofontes analisadas, destacam-se *Circulating Tumor Cells* (CTCs), *Cell-free DNA* (cfDNA), *Tumor-Educated Platelets* (TEPs), e vesículas extracelulares (EVs) (6,7). As EVs, especialmente os exossomos, são liberadas em abundância por células tumorais e carregam DNA, RNA, proteínas e metabólitos representativos do tumor de origem. Estudos demonstram que o DNA derivado de exossomos (exoDNA) contém fragmentos genômicos longos, incluindo mutações específicas, apresentando maior estabilidade e potencial diagnóstico em comparação ao ctDNA (8,9).

Os determinantes etiológicos do câncer de pulmão são dominados pelo tabagismo, mas também incluem exposições ocupacionais e ambientais (como amianto, sílica e poluentes), comorbidades respiratórias (COPD, tuberculose) e fatores sociodemográficos. Estudos nacionais e coortes do INCA mostram que a maioria dos pacientes com NSCLC são fumantes ou ex-fumantes, com longa carga tabágica média (aproximadamente 60 anos-maço) (10). Esses dados reforçam que a prevenção primária, especialmente a redução do tabagismo, continua sendo a medida mais eficaz para diminuir a carga da doença.

Apesar dos avanços terapêuticos, a detecção tardia ainda é comum, resultando em baixa sobrevida global. A coorte do INCA documentou baixa probabilidade de sobrevida em 60 meses ($\sim 7,9\%$) e mediana de sobrevida curta em doença avançada (1,8,10,11). Nesse contexto, a caracterização molecular tornou-se essencial para identificar alterações acionáveis em genes como EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET e MET, permitindo o uso de inibidores de tirosina-quinase (TKIs) e melhorando o prognóstico do NSCLC. (7,12) Técnicas modernas como NGS e PCR digital em gota, combinadas com dados radiômicos, inteligência artificial e biomarcadores séricos, ampliam a sensibilidade diagnóstica e a acurácia prognóstica, identificando mutações driver e mecanismo de resistência adquirida (5,6,9,13). Dessa forma, este estudo tem como objetivo classificar os exossomos que são um subtipo de EVs e revisar o papel das principais biofontes na biópsia líquida do câncer de pulmão, comparando suas vantagens e desafios em relação à biópsia tecidual.

2. Material e Métodos

Foram incluídos na revisão artigos originais e revisões sistemáticas que abordaram pacientes com adenocarcinoma de pulmão em diferentes estágios clínicos, investigando biópsia líquida, vesículas extracelulares, biomarcadores séricos (como proteínas, microRNAs e DNA tumoral circulante detectados no sangue) ou modelos de inteligência artificial aplicados à oncologia. Também foram considerados estudos sobre determinantes etiológicos, analisando efeitos de fatores sociais, comportamentais e clínicos sobre a sobrevida de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas. Excluíram-se relatos de casos isolados, estudos pré-clínicos, artigos de opinião e publicações sem revisão de pares.

Com base nesses critérios, foi realizada uma revisão narrativa da literatura nas bases PubMed/MEDLINE, abrangendo o período de janeiro de 2015 a dezembro de 2023. A busca foi conduzida utilizando os descritores “*liquid biopsy*”, “*lung adenocarcinoma*”, “*circulating tumor DNA*”, “*NGS*” e “*extracellular vesicles*”, combinados por operadores booleanos. A pesquisa inicial retornou 540 artigos. Após a remoção de duplicatas e triagem baseada em títulos e resumos, 42 artigos foram avaliados em texto completo, dos quais 18 atenderam aos critérios de inclusão e compuseram a análise final.

Além disso, foram realizadas buscas para dados etiológicos utilizando os descritores “*Lung Neoplasms/etiology*”, “*Lung Neoplasms*”, “*Lung cancer*”, “câncer de pulmão”, combinados com “*Risk Factors*”, “*Carcinogens*”, “*Smoking*”, “*Air Pollution*”, “*Occupational Exposure*”, “*Genetic Predisposition to Disease*” e “*Environmental Exposure*”, aplicando operadores booleanos. A busca inicial retornou 35.849 resultados; ao aplicar o filtro dos últimos cinco anos, reduziram-se para 4.856 artigos. Um filtro adicional para estudos com dados associados resultou em 348 publicações, das quais 1 estudo foi selecionado por analisar a influência de fatores sociais, comportamentais e clínicos sobre a sobrevida de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas.

Para os dados epidemiológicos, utilizaram-se informações oficiais do Instituto Nacional de Câncer (INCA), garantindo a confiabilidade das estatísticas apresentadas. Todos os estudos incluídos relataram aprovação por comitês de ética locais quando envolveram participantes humanos, sendo os pareceres éticos devidamente registrados, garantindo conformidade com normas internacionais de pesquisa clínica.

3. Resultados e Discussão

Os estudos revisados confirmam a biópsia líquida como alternativa eficaz à biópsia tecidual no adenocarcinoma de pulmão, permitindo análise de ctDNA/ctRNA de forma menos invasiva e representando melhor a heterogeneidade tumoral (14,15). Em coortes retrospectivas, que avaliou amostras pareadas de plasma e tecido tumoral em pacientes com adenocarcinoma de pulmão, aumentou a detecção de alterações acionáveis de 23% para 48% e reduziu o tempo médio para diagnóstico molecular de 33,5 para 20,5 dias ($p < 0,001$) (16,17).

A concordância entre plasma e tecido alcançou taxas superiores a 70% em estágios avançados (III-IV), enquanto em estágios iniciais foi inferior a 40% (3,18). Variantes relevantes como EGFR T790M e KRAS G12C foram detectadas exclusivamente no plasma em até 15% dos pacientes, ressaltando a complementaridade do método (4,7). Além disso, a ausência de mutações no cfDNA após tratamento foi associada a maior sobrevida livre de progressão (12 vs 7,5 meses) e maior taxa de resposta objetiva (11,13).

Marcadores séricos, como CEA e CYFRA21-1, mostraram valor preditivo, com concordância acima de 90% entre biópsias líquidas e tecidual em pacientes com níveis elevados (12). As EVs também se mostraram promissoras, com perfis de RNA e proteínas capazes de discriminar adenocarcinoma de nódulos benignos com acurácia superior a 85%. (6,9) Apesar desses avanços, limitações incluem baixa fração tumoral circulante (<1%), variabilidade entre plataformas e custos elevados (8,19,20). Os exossomos, classificados como subgrupo de EVs, carregam DNA, RNA e proteínas tumorais, refletindo o estado molecular do câncer. No adenocarcinoma de pulmão (2), mostraram que a análise de exossomos em plasma identificou mutações relevantes, como em EGFR e KRAS, com taxas de detecção de até 72% em todos os estágios e 75% no estágio IV, reforçando seu valor como biomarcadores não invasivos na biópsia líquida (2).

A biópsia tecidual permanece como padrão-ouro, fornecendo análise histopatológica detalhada e alta acurácia, mas é invasiva, com risco de complicações e limitações de acesso e representatividade. A biópsia líquida, obtida de fluidos como plasma, é minimamente invasiva, permite monitoramento seriado e dinâmico da evolução tumoral, além de reduzir atrasos clínicos. Seu desafio principal é a menor sensibilidade em casos de baixa fração tumoral, podendo gerar falsos negativos. Assim, ambas se complementam na prática oncológica (3,14,15,17).

4. Conclusões

A biópsia líquida apresenta-se como ferramenta estratégica no manejo do adenocarcinoma de pulmão, ampliando a detecção de mutações driver, antecipando o diagnóstico molecular e permitindo monitoramento em tempo real da resposta terapêutica e da resistência adquirida. Evidências mostram que sua aplicação reduz atrasos clínicos relevantes, aumenta a identificação de alvos terapêuticos e pode alcançar acurácia superior a 90-95% quando combinada a marcadores séricos e EVs (5).

Embora desafios técnicos e econômicos ainda limitam sua ampla implementação, o método de biópsia líquida destaca como pilar emergente da medicina de precisão em oncologia, com potencial de transformar a prática clínica ao individualizar decisões terapêuticas e melhorar o prognóstico de pacientes com NSCLC.

Palavras-Chave: Câncer de pulmão; Adenocarcinoma; Biópsia líquida; Vesículas extracelulares; Medicina de precisão

Divulgação

O (s) autor (es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, o Congresso Pan-Amazônico de Oncologia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste resumo, por meio eletrônico.

Referências

1. em 02/02/2023 09h52 P em 02/02/2023 09h39 A. Instituto Nacional de Câncer - INCA. [citado 14 de setembro de 2025]. INCA projeta queda de 28% na probabilidade de mortalidade prematura por câncer de pulmão em homens. Disponível em:

<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2023/inca-projeta-queda-de-28-na-probabilidade-de-mortalidade-prematura-por-cancer-de-pulmao-em-homens>

2. Pathak GP, Shah R, Reiman T, Wallace A, Carter MD, Snow S, et al. Identification of Driver Mutations and Risk Stratification in Lung Adenocarcinoma via Liquid Biopsy. *Cancers*. 16 de abril de 2025;17(8):1340.
3. Zhao C, Li J, Zhang Y, Han R, Wang Y, Li L, et al. The rational application of liquid biopsy based on next-generation sequencing in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. março de 2023;12(5):5603–14.
4. Lupini L, Roncarati R, Belluomini L, Lancia F, Bassi C, D'Abundo L, et al. Monitoring Somatic Genetic Alterations in Circulating Cell-Free DNA/RNA of Patients with “Oncogene-Addicted” Advanced Lung Adenocarcinoma: A Real-World Clinical Study. *Int J Mol Sci*. 1º de agosto de 2022;23(15):8546.
5. Abbosh C, Frankell AM, Harrison T, Kisistok J, Garnett A, Johnson L, et al. Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA. *Nature*. abril de 2023;616(7957):553–62.
6. Zhang Y, Sun B, Yu Y, Lu J, Lou Y, Qian F, et al. Multimodal fusion of liquid biopsy and CT enhances differential diagnosis of early-stage lung adenocarcinoma. *NPJ Precis Oncol*. 26 de fevereiro de 2024;8(1):50.
7. Russano M. [Detection of novel driver mutations in liquid biopsy: case report of a RET-positive lung adenocarcinoma treated with pralsetinib.]. *Recenti Prog Med*. janeiro de 2021;112(1):5e–9e.
8. Kartika AI, Dafip M, Wijayanti N, Heriyanto DS, Haryana SM, Taroeno-Hariadi KW. Research trends in microRNA profiling as a biomarker for lung adenocarcinoma via liquid biopsy: A bibliometric analysis. *Narra J*. abril de 2025;5(1):e1372.
9. Ho HL, Jiang Y, Chiang CL, Karwowska S, Yerram R, Sharma K, et al. Efficacy of liquid biopsy for disease monitoring and early prediction of tumor progression in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. *PloS One*. 2022;17(4):e0267362.
10. Souza MC de, Cruz OG, Vasconcelos AGG. Factors associated with disease-specific survival of patients with non-small cell lung cancer. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisilogia*. 2016;42(5):317–25.
11. Jiao XD, Ding LR, Zhang CT, Qin BD, Liu K, Jiang LP, et al. Serum tumor markers for the prediction of concordance between genomic profiles from liquid and tissue biopsy in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res*. julho de 2021;10(7):3236–50.
12. Morabito A, Manzo A, Montanino A, Rachiglio AM, Sforza V, Pasquale R, et al. Liquid Biopsy Testing for the Management of Patient with Non-Small Cell Lung Cancer Carrying a Rare Exon-20 EGFR Insertion. *The Oncologist*. 3 de fevereiro de 2022;27(1):7–12.
13. Rolfo C, Mack P, Scagliotti GV, Aggarwal C, Arcila ME, Barlesi F, et al. Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for

the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. outubro de 2021;16(10):1647–62.

14. Nigro MC, Marchese PV, Deiana C, Casadio C, Galvani L, Di Federico A, et al. Clinical Utility and Application of Liquid Biopsy Genotyping in Lung Cancer: A Comprehensive Review. *Lung Cancer Auckl NZ*. 2023;14:11–25.

15. Abdayem P, Planchard D. Update on molecular pathology and role of liquid biopsy in nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 30 de setembro de 2021;30(161):200294.

16. Chiari R, Palladino S, Emili R, De Lisa M, Sarti D, Catalano V, et al. KRAS4A and KRAS4B in liquid biopsy of metastatic lung adenocarcinoma patients treated with Pembrolizumab or chemotherapy plus Pembrolizumab. *Sci Rep*. 29 de novembro de 2023;13(1):21036.

17. Baker MC, Rose TA, Pellini B. Discrepancy Between Liquid Biopsy and Tumor Next-Generation Sequencing Due to Low Tumor Fraction in a Patient With Lung Adenocarcinoma. *Cureus*. setembro de 2024;16(9):e70119.

18. Salih DJ. Extracellular vesicle-associated epidermal growth factor receptor as a potential liquid biopsy biomarker in lung adenocarcinoma: a case-control study. *J Yeungnam Med Sci*. 2025;42:36.

19. Ito M, Miyata Y, Hirano S, Irisuna F, Kushitani K, Kai Y, et al. Sensitivity and optimal clinicopathological features for mutation-targeted liquid biopsy in pN0M0 EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. junho de 2022;148(6):1419–28.

20. Kim IA, Hur JY, Kim HJ, Lee SE, Kim WS, Lee KY. Liquid biopsy using extracellular vesicle-derived DNA in lung adenocarcinoma. *J Pathol Transl Med*. novembro de 2020;54(6):453–61.