

# BIÓPSIA LÍQUIDA

Análise de DNA Tumoral  
Circulante (ctDNA) no Sangue

O tratamento oncológico tem evoluído muito nas últimas décadas, permitindo aumentar de forma notável as taxas de sobrevivência dos pacientes oncológicos por meio do desenvolvimento de terapias dirigidas em função das características de cada tumor. O tratamento desse tipo de patologia é especialmente delicado e relevante em pacientes com câncer em estágio avançado, onde a taxa de sobrevivência é baixa, melhorando significativamente ao receber uma terapia específica, direcionada para o seu caso.

O tumor sofre modificações genéticas ao longo do tempo, produzindo novas mutações frente à evolução da doença ou mesmo ao tratamento recebido, podendo ocasionar resistência à terapia empregada. Dessa forma, o conhecimento dessas mutações permite o uso de drogas direcionadas a um determinado tumor em um momento específico, aumentando assim a taxa de sucesso do tratamento.

Normalmente no momento do diagnóstico utiliza-se uma amostra de tecido tumoral por meio da biópsia para estudar o estado mutacional do tumor, entretanto esta estratégia pode apresentar vários problemas: em alguns casos não é possível realizar uma biópsia do tumor, bem como as biópsias obtidas podem não ter material suficiente para realizar a análise.

Os recentes avanços em análises de DNA livre circulante (cfDNA) têm impulsionado o desenvolvimento da biópsia líquida, cujo objetivo é fornecer uma solução diagnóstica com alto valor agregado. A partir de uma única amostra de sangue, o oncologista terá informações precisas e importantes sobre as mutações presentes no tumor durante os diferentes períodos de evolução: no diagnóstico, monitoramento e na progressão (Figura 1).

Para solucionar os problemas da prática clínica oferecemos o exame Painel de biópsia líquida - Guardant 360 (GUA360), um amplo painel NGS, que inclui todas as mutações do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomendadas para tumores sólidos. Este exame analisa 120 genes em uma amostra de sangue, detectando os 4 tipos de mutações somáticas: SNVs (Variantes de Nucleotídeo Único), inserções/deleções, amplificações e fusões (Figura 2).

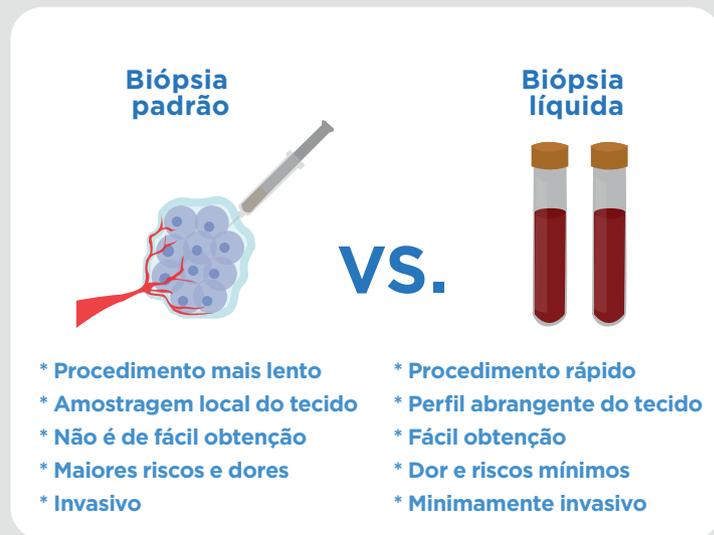


Figura 1. Comparação entre as técnicas diagnósticas utilizadas atualmente. O desenvolvimento da biópsia líquida apresenta algumas vantagens potenciais sobre a biópsia padrão. Fonte: <http://www.gene-quantification.de/standard-biopsy-vs-liquid-biopsy.jpg>

MUTAÇÕES PONTUAIS									
AKT1	ALK	APC	AR	ARAF	ARID1A	ATM	BRAF	BRCA1	BRCA2
CCND1	CCND2	CCNE1	CDK4	CDK4	CDK6	CDKN2A	CDKN2B	CTNNB1	EGFR
ERBB2	ESR1	EZH2	FGFR1	FGFR1	FGFR2	FGFR3	GATA3	GNAI1	GNAQ
GNAS	HNF1A	HRAS	IDH1	IDH2	JAK2	JAK3	KIT	KRAS	MAP2K1
MAP2K2	MET	MLH1	MYC	MYC	NF1	NFE2L2	NOTCH1	NPM1	NRAS
NTRK1	PDGFRA	PIK3CA	PTPN11	PTPN11	RAF1	RB1	RET	RHEB	RHOA
RIT1	ROS1	SMAD4	SRC	SRC	STK11	TERT	TP53	TSC1	VHL

INDELS									
ATM	APC	ARID1A	BRCA2	CDH1	CDKN2A	EGFR	ERBB2	GATA3	
KIT	MET	MLH1	F1	PDGFRA	PTEN	RB1	SMAD4	STK11	
TP53	TSC11	VHL							

AMPLIFICAÇÕES					
AR	BRAF	CCND1	CCND2	CCNE1	CDK4
CDK6	EGFR	EGFR	FGFR1	FGFR2	KIT
KRAS	MET	MYC	PDGFRA	PIK3CA	RAF1

FUSÕES					
ALK	FGFR2	FGFR3	NTRK1	RET	ROS1

Figura 2. Genes estudados na análise de DNA tumoral circulante no sangue. O painel de biópsia líquida - Guardant 360 analisa a presença de mutações tumorais pontuais, além de identificar amplificações, fusões, inserções e deleções (indels).

Devido a simplicidade da amostra é possível usar esse tipo de exame tanto para implementar o tratamento mais apropriado, como para monitorar o paciente, com a finalidade de detectar o surgimento de novas mutações durante o tratamento oncológico ou no controle de recidivas de forma mais eficaz. Além disso, a biópsia líquida permite obter a informação de todo tumor e de tumores de maneira global, identificando ainda a heterogeneidade intra-tumoral. O exame apresenta alta sensibilidade (85%), especificidade (99,6%) e precisão diagnóstica (99,3%), assim como a tecnologia empregada permite detectar até 0,1% de DNA tumoral mutado.

Além do painel GUA360 oferecemos estudos para genes pontuais (quadro 1), também baseado em uma amostra de sangue, que inclui tanto análises isoladas das mutações detectadas no momento do diagnóstico, como o estudo de alterações relacionadas à resistência ao tratamento, uma vez que essas mudanças podem ser detectadas antes da progressão clínica.

Estes exames apresentam relevância diagnóstica, preditiva e prognóstica, permitindo a detecção e monitoramento de alterações dirigidas e relacionadas com mecanismos de resistência à fármacos.

CÓDIGO EXAME	GENES ANALISADOS	ALTERAÇÃO AVALIADA	APLICABILIDADE/INDICAÇÃO
BRAFL	BRAF	Mutações V600E E V600K	Diagnóstico e monitoramento de pacientes com câncer colorretal (CCR), melanoma metastático, tumores de tireoide, câncer de pulmão de células não pequenas e outros. Auxilia na escolha da terapia mais adequada e eficaz.
KRASL	KRAS	Mutações nos códons 12, 13 e 61	Mutações do gene KRAS são vistas em 35% a 40% dos CCR. A análise dessas mutações é mandatória antes do início de tratamento com inibidores do EGFR nos pacientes com CCR.
EGFRL	EGFR	Mutações nos éxons 19, 21 e mutação T790M éxon 20.	Diagnóstico e monitoramento para pacientes com câncer de pulmão. A análise do gene EGFR (deleção do éxon 19 e a mutação p.L858R localizada no éxon 21) é obrigatória para selecionar pacientes com câncer de pulmão avançado para o tratamento em primeira linha com inibidores de EGFR. A mutação T790M do mesmo gene é uma mutação de resistência presente em mais de 60% dos pacientes com câncer de pulmão que melhoram o tratamento com inibidores de TKI.
EGFRLC	EGFR	Mutação C797S	Análise da mutação adicional C797S em pacientes com câncer de pulmão, a qual impede a supressão do tumor, podendo desenvolver resistência aos inibidores de tirosina quinase, o que dificulta o tratamento do paciente oncológico. O diagnóstico dessa mutação pode direcionar para uma melhor terapia.
METLD	MET	Variantes de splicing 7/8 e 14	Diagnóstico de mutações somáticas que afetam o sítio de splicing em amostras de câncer primário de pulmão para escolha da melhor terapia.
ALKD	EML4-ALK	Translocação EML4-ALK	Diagnóstico e monitoramento de pacientes com câncer de pulmão de célula não pequena. A detecção da translocação EML4-ALK é importante para direcionar o paciente para o tratamento mais adequado para inibir uma enzima produzida pela fusão destes genes que favorecem a multiplicação das células tumorais do pulmão.
PIK3CD	PIK3CA	Mutações nos éxons 10 e 21	Diagnóstico e monitoramento de mutações somáticas ativadoras do gene PIK3CA que são encontradas em vários tipos de câncer, entre eles mama, pulmão, ovário e CCR. Cerca de 80% dessas mutações localizam-se nos éxon 10 e 21, em 3 códons principais: E542K, E545K e H1047R. Este teste possibilita verificar se o medicamento está influenciando o desenvolvimento e sobrevivência das células cancerígenas.

\* **Quadro 1: Conjunto de exames disponíveis em nosso guia para análise de alterações no sangue.**

Para solicitação dos exames de biópsia líquida disponíveis em nosso portfólio, é obrigatório o envio do formulário e consentimento corretamente preenchidos. Solicitamos também o resumo do histórico clínico do paciente e sempre que necessário, caso seja possível, a cópia do estudo molecular familiar no qual tenha sido detectada a mutação. Na Figura 3 têm-se outras informações relevantes que compreendem desde a coleta até o envio das amostras.



**\*Solicitar o kit coletor específico para o e-mail: [triagem.molecular@dbdiagnosticos.com.br](mailto:triagem.molecular@dbdiagnosticos.com.br)**

## Referências:

1. Hrustanovic G, Olivas V, Pazarentzos E, Tulpule A, Asthana S, et al. RAS-MAPK dependence underlies a rational polytherapy strategy in EML4-ALK-positive lung cancer. *Nat Med.* 2015 Sep;21(9):1038-47.
2. Nilsson, R. Jonas A. et al. "Rearranged EML4-ALK Fusion Transcripts Sequester in Circulating Blood Platelets and Enable Blood-Based Crizotinib Response Monitoring in Non-Small-Cell Lung Cancer." *Oncotarget* 7:1 (2016): 1066-1075. Print.
3. Moran T, Palmero R, Provencio M, Insa A, Majem M, et al. A phase Ib trial of continuous once-daily oral afatinib plus sirolimus in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer and/or disease progression following prior erlotinib or gefitinib. *Lung Cancer.* 2017 Jun; 108:154-160.
4. Planchard D, Kim TM, Mazieres, J et al. Dabrafenib in patients with BRAFV600E-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 642-650.
5. Ramalingam S, Goss G, Rosell R, Schmid-Bindert G, Zaric B, et al. A randomized phase II study of ganetespib, a heat shock protein 90 inhibitor, in combination with docetaxel in second-line therapy of advanced non-small cell lung cancer (GALAXY-1). *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1741-8.
6. Rosell R, Karachaliou N. Implications of Blood-Based T790M Genotyping and Beyond in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Oct 1;34(28):3361-2.
7. Rosell R, Karachaliou N. RET inhibitors for patients with RET fusion-positive and RET wild-type non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2016Dec;17(12):1623-1625.
8. Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 Sep;14(9):531-548.

## Conheça nosso menu completo:

 [dbmolecular.com.br](http://dbmolecular.com.br)

 [assessoria.molecular@dbdiagnosticos.com.br](mailto:assessoria.molecular@dbdiagnosticos.com.br)

 11 3868-9800