

BIÓPSIA LÍQUIDA

Análise de DNA Tumoral Circulante
(ctDNA) no Sangue

O tratamento oncológico tem evoluído muito nas últimas décadas, permitindo aumentar de forma notável a taxa de sobrevivência dos pacientes oncológicos. Isto foi possível devido ao desenvolvimento de terapias dirigidas especificamente para cada tipo de tumor.

O tumor sofre modificações genéticas ao longo do tempo, produzindo novas mutações frente à evolução da doença ou mesmo ao tratamento utilizado. Dessa forma, o conhecimento dessas mutações permite o uso de medicamentos direcionados para o tumor de cada paciente, aumentando assim a taxa de sucesso do tratamento.

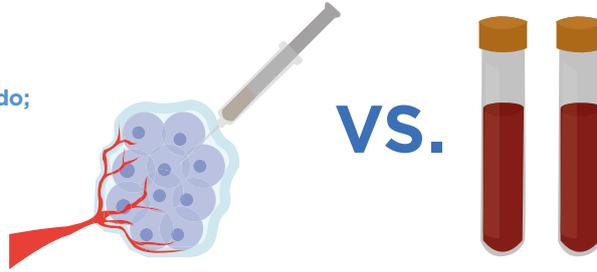
Normalmente no momento do diagnóstico utiliza-se uma amostra de tecido tumoral, obtida por meio de uma biópsia, para estudar o estado mutacional do tumor. Entretanto esta estratégia pode apresentar algumas complicações como nos casos onde o tumor está em local de difícil acesso ou com tamanho ainda reduzido.

Com os avanços nas análises de **DNA livre circulante (cfDNA)** foi possível o desenvolvimento da **Biópsia Líquida**, cujo objetivo é fornecer uma solução diagnóstica com alto valor agregado e de fácil obtenção de amostra.

A partir de uma amostra de sangue, o oncologista consegue ter informações sobre as mutações presentes no tumor do seu paciente. Esta metodologia pode ser utilizada inclusive em diferentes momentos da doença, indo desde o diagnóstico, estadiamento, até a análise da progressão do câncer. Segue na figura 1 as vantagens da Biópsia Líquida em relação à Biópsia Padrão.

Biópsia padrão

- * Procedimento mais lento;
- * Amostragem local do tecido;
- * Não é de fácil obtenção;
- * Maiores riscos e dores;
- * Invasivo.



Biópsia líquida

- * Procedimento rápido;
- * Perfil abrangente do tecido;
- * Fácil obtenção;
- * Dor e riscos mínimos;
- * Minimamente Invasivo.

Exames de Biópsia Líquida disponíveis

Utilizando a **Biópsia Líquida** é possível fazer a análise de genes pontuais (quadro 1), estudando tanto mutações detectadas no momento do diagnóstico, como alterações selecionadas pelo uso dos medicamentos utilizados no tratamento do paciente (estas mudanças podem ser detectadas antes mesmo da progressão clínica).

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 casos de CCR. A análise dessas mutações é mandatória antes do início de tratamento com inibidores do EGFR nestes pacientes.
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	Os inibidores de terceira geração da tirosina quinase são altamente ativos em casos de câncer de pulmão de células não pequenas com mutação T790M no gene EGFR. No entanto a mutação adicional C797S confere resistência a estes fármacos.
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 éxons 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: Exames de biópsia líquida disponíveis em nosso guia para análise de mutações tumorais.**

Temos também disponível um **Painel de Biópsia Líquida**, conhecido como **Guardant 360**, que analisa todas as mutações recomendadas pelo National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para tumores sólidos.

Este exame analisa **120 genes** em uma simples amostra de sangue, detectando os 4 tipos de mutações somáticas que podem ser encontradas em casos de tumores sólidos, como pode ser observado de forma mais detalhada no quadro abaixo:

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	GNA11	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

INSERÇÃO E DELEÇÃO (INDEL)									
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

Quadro 2. Tipos de alterações e genes analisados no Painel de Biópsia Líquida- Guardante 360.

Devido a simplicidade da obtenção da amostra, este exame pode ser realizado em diferentes momento da doença: na escolha do tratamento mais apropriado ao paciente, no monitoramento da progressão da doença (ao serem identificadas novas mutações selecionadas durante o tratamento) ou ainda no controle de recidivas.

Além disso, a biópsia líquida permite obter a informação de todo tumor e de tumores de maneira global, identificando ainda a heterogeneidade intra-tumoral. Este exame apresenta **alta sensibilidade (85%), especificidade (99,6%) e precisão diagnóstica (99,3%)**, uma vez que a tecnologia empregada permite detectar até **0,1% de DNA tumoral mutado**.

CÓDIGO DO EXAME	NOME
GUA360	Painel de Biópsia Líquida- Guardante 360

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 possível, a cópia do estudo molecular familiar no qual tenha sido detectada a mutação. Na figura abaixo 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**

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* 71 (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

 assessoria.molecular@dbdiagnosticos.com.br

 11 3868-9800