BIOPSIAS LIQUIDAS E SEU PAPEL NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER

Carla Silene Corralo Rodrigues

E-mail: carla@flexcarsantos.com.br

Resumo

O tema de revisão da literatura neste artigo trata das biópsias líquidas, técnica inovadora que se baseia na análise de fluidos corporais, como o sangue, para detectar fragmentos de DNA tumoral circulante. Biomarcadores são apresentados na literatura e incluem uma variedade de componentes biológicos como DNA tumoral circulante (ctDNA), RNA, proteínas específicas e células tumorais circulantes (CTCs). As biópsias líquidas oferecem uma promessa notável de melhorar os resultados clínicos por meio de uma detecção mais precoce e monitoração contínua, facilitando uma resposta terapêutica mais precisa e adaptada às necessidades individuais de cada paciente.

Palavras-chave: Biopsia liquida; câncer; diagnóstico.

Abstract

The literature review topic in this article deals with liquid biopsies, an innovative technique that is based on the analysis of body fluids, such as blood, to detect fragments of circulating tumor DNA. Biomarkers are presented in the literature and include a variety of biological components such as circulating tumor DNA (ctDNA), RNA, specific proteins and circulating tumor cells (CTCs). Liquid biopsies offer remarkable promise for improving clinical outcomes through earlier detection and continuous monitoring, facilitating a more precise therapeutic response tailored to each patient's individual needs.

Keywords: Liquid biopsy; cancer; diagnosis.

INTRODUÇÃO

As biópsias líquidas representam uma fronteira promissora na detecção e monitoramento do câncer, oferecendo uma alternativa menos invasiva às biópsias de tecido tradicionais. Esta técnica inovadora baseia-se na análise de fluidos corporais, como o sangue, para detectar fragmentos de DNA tumoral circulante ou células cancerígenas que se desprendem do tumor primário e entram na corrente sanguínea.

A capacidade de capturar essas informações biológicas sem a necessidade de procedimentos cirúrgicos oferece não apenas conforto significativo para os pacientes, mas também abre novas possibilidades para o diagnóstico precoce e a avaliação contínua da doença (CRISTOFANILLI, 2018).

A aplicação das biópsias líquidas estende-se além do simples diagnóstico, alcançando a esfera do monitoramento da evolução tumoral e da resposta ao tratamento. Por meio da detecção de alterações genéticas específicas, médicos podem adaptar terapias à medida que o câncer evolui, possibilitando uma abordagem mais dinâmica e personalizada no tratamento. Além disso, a capacidade de realizar múltiplas biópsias ao longo do tempo sem intervenções cirúrgicas permite uma vigilância mais constante e detalhada do estado do tumor, o que é crucial para a gestão eficaz da doença.

As biópsias líquidas também prometem revolucionar a detecção precoce de recidivas, fornecendo sinais precoces de recaída muito antes de serem detectáveis por métodos convencionais de imagem. Esta antecipação pode ser decisiva para a reintrodução oportuna de terapias, potencialmente aumentando as taxas de sobrevivência e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (AGHAMIR et al, 2020).

A integração desta tecnologia nos protocolos clínicos atuais ainda enfrenta desafios, incluindo a padronização dos métodos de coleta e análise, mas o potencial para transformar o panorama do diagnóstico e tratamento do câncer é indiscutível.

Este enfoque nas biópsias líquidas como uma ferramenta diagnóstica e prognóstica destaca a convergência entre tecnologia e tratamento personalizado, marcando um avanço significativo na luta contra o câncer. Ao proporcionar uma compreensão mais profunda e acessível das dinâmicas tumorais em tempo real, as biópsias líquidas estão definindo um novo padrão na oncologia, permitindo intervenções mais rápidas e fundamentadas que podem alterar drasticamente os resultados clínicos para os pacientes em todo o mundo (ARECHEDERRA; AVILA; CARMEN, 2020).

Objetivo geral é entender a biopsia liquida e seu papel no diagnóstico do câncer.

DESENVOLVIMENTO

A identificação de biomarcadores eficientes para uso em biópsias líquidas transforma significativamente o panorama do diagnóstico de câncer, fornecendo ferramentas menos invasivas e mais dinâmicas para detectar a doença em suas

diversas fases. Esses biomarcadores incluem uma variedade de componentes biológicos como DNA tumoral circulante (ctDNA), RNA, proteínas específicas e células tumorais circulantes (CTCs), cada um com características distintas de sensibilidade e especificidade que influenciam diretamente sua aplicabilidade clínica.

O ctDNA é reconhecido por sua capacidade de refletir mutações genéticas e alterações epigenéticas presentes nos tumores. A presença deste DNA no plasma de pacientes é um indicativo robusto de neoplasia, pois estudos apontam que fragmentos de DNA liberados por células tumorais podem ser detectados muito antes de manifestações clínicas evidentes (CRISTOFANILLI, 2018).

A sensibilidade do ctDNA varia, dependendo da carga tumoral, do tipo de câncer e do estágio da doença, com uma especificidade geralmente alta, pois as mutações detectadas raramente são encontradas em células não tumorais. Esta característica torna o ctDNA um biomarcador valioso para o diagnóstico preciso e também para o monitoramento da resposta ao tratamento, pois mudanças na carga de ctDNA podem indicar a eficácia da terapia ou o surgimento de resistência.

As CTCs, por outro lado, são células malignas que se desprendem do tumor primário e entram na circulação sanguínea. A capacidade de detectar e quantificar estas células oferece informações importantes sobre a agressividade do tumor e seu potencial metastático. A análise das CTCs permite não apenas a detecção da doença, mas também a monitoração da progressão tumoral e a eficácia do tratamento em tempo real (ARECHEDERRA; AVILA; CARMEN, 2020).

No entanto, a sensibilidade das técnicas de captura de CTCs pode ser limitada, especialmente em estágios iniciais ou em tumores de baixa malignidade, onde poucas células são liberadas na circulação. A especificidade, contudo, é geralmente alta, pois a presença de células epiteliais no sangue periférico é um evento raro em indivíduos sem câncer.

Além de ctDNA e CTCs, outros biomarcadores de interesse em biópsias líquidas incluem microRNAs (miRNAs) e exossomos. Os miRNAs são pequenas moléculas de RNA não codificante que regulam a expressão gênica e são estáveis em fluidos biológicos, representando potenciais biomarcadores para diagnóstico e prognóstico de câncer (HEIDRICH et al., 2021).

Sua expressão alterada em pacientes com câncer pode refletir a presença e o tipo de tumor, com sensibilidade e especificidade variáveis dependendo do perfil de

miRNA e do tipo de câncer. Os exossomos, pequenas vesículas liberadas por células que contêm proteínas, RNA e DNA, também são promissores para análise de biópsias líquidas, pois espelham a condição das células de origem e podem ser coletados de forma não invasiva.

A implementação de técnicas avançadas como a sequenciação de nova geração (NGS) e a digital droplet PCR (ddPCR) potencializou a sensibilidade e especificidade na detecção desses biomarcadores. A NGS permite um exame detalhado do genoma, identificando mutações pontuais, rearranjos cromossômicos e variações no número de cópias com alta precisão. A ddPCR, por sua vez, oferece uma quantificação absoluta de sequências de DNA em uma amostra, permitindo uma avaliação precisa da carga mutacional, essencial para o monitoramento da dinâmica tumoral ao longo do tratamento (LEE et al., 2020).

Dada a heterogeneidade dos tumores e a complexidade da disseminação metastática, o desenvolvimento e a validação de biomarcadores que podem ser detectados e monitorados através de biópsias líquidas são fundamentais. A escolha dos biomarcadores deve considerar as características específicas do câncer em questão, além da sensibilidade e especificidade necessárias para uma aplicação clínica efetiva. A continuidade da pesquisa nessa área é vital para expandir a compreensão desses biomarcadores e para refinar as metodologias de biópsia líquida, visando um diagnóstico mais precoce, preciso e personalizado do câncer.

Os avanços em tecnologias de biópsias líquidas também trouxeram à tona o potencial dos perfis de metilação de DNA como biomarcadores para a detecção de câncer. Alterações na metilação do DNA são comuns em células cancerígenas e podem ser detectadas com alta especificidade em amostras de sangue (SHIMOMURA et al., 2020).

A análise desses perfis oferece uma janela para o diagnóstico precoce de tumores, potencialmente antes mesmo da formação de uma massa tumoral detectável por métodos de imagem. A sensibilidade desta abordagem, no entanto, depende da extensão das alterações de metilação presentes no DNA circulante, que pode variar substancialmente entre diferentes tipos e estágios de câncer.

Adicionalmente, a análise proteômica em biópsias líquidas vem se destacando como uma ferramenta poderosa para a detecção de câncer. Proteínas específicas do

tumor ou alterações nos padrões de expressão proteica podem ser identificadas no plasma ou soro dos pacientes (POULET; MASSIAS; TALY, 2019).

Estas proteínas, quando analisadas em conjunto com outras formas de biomarcadores, podem melhorar significativamente a sensibilidade e especificidade do diagnóstico. As tecnologias proteômicas, como a espectrometria de massa, permitem a identificação de padrões proteicos específicos associados a diferentes tipos de câncer, fornecendo assim uma assinatura biomolecular que é tanto robusta quanto indicativa da condição patológica (ARECHEDERRA; AVILA; CARMEN, 2020).

Estes desenvolvimentos enfatizam a importância de uma abordagem integrada na utilização de biomarcadores em biópsias líquidas, combinando diferentes tipos de dados moleculares para um diagnóstico mais completo e informativo. A integração de dados genômicos, proteômicos e epigenéticos promete não apenas aumentar a precisão diagnóstica, mas também facilitar a personalização do tratamento oncológico, ajustando-se às características específicas de cada tumor. À medida que estas tecnologias continuam a evoluir, espera-se que o uso de biópsias líquidas se torne cada vez mais central na prática clínica, oferecendo aos pacientes diagnósticos mais precisos e intervenções terapêuticas mais eficazes e oportunas.

3 DISCUSSÃO

Conforme Banys et al (2020), a exploração do potencial das biópsias líquidas para a detecção precoce de recidivas e a monitoração da resposta ao tratamento representa um avanço significativo na gestão do câncer. Esta tecnologia, que analisa DNA tumoral circulante (ctDNA), células tumorais circulantes (CTCs), e outros biomarcadores no sangue ou outros fluidos corporais, oferece uma janela única para a dinâmica tumoral em tempo real. A integração dessa técnica aos protocolos clínicos existentes pode revolucionar a abordagem tradicional no acompanhamento e tratamento de pacientes oncológicos.

Para Lee et al., (2020), biópsias líquidas permitem a identificação de recidivas muito antes dos métodos convencionais, como a tomografia e a ressonância magnética. Isso ocorre porque o ctDNA e as CTCs podem ser liberados em circulação mesmo por pequenos focos tumorais que ainda não são detectáveis por imagens. Essa capacidade de detecção precoce é crucial, pois oferece uma janela de

oportunidade para intervenções terapêuticas que podem ser decisivas na progressão da doença. Para cânceres como melanoma, câncer de mama, e câncer colorretal, estudos têm mostrado que mudanças na carga de ctDNA podem preceder a detecção radiológica de recidiva em vários meses.

Além disso no entendimento de Poulet, Massias e Taly (2019), a monitoração da resposta ao tratamento por meio de biópsias líquidas permite uma avaliação mais dinâmica e personalizada do paciente. A quantificação de ctDNA ao longo do tempo pode informar sobre a eficácia do tratamento, com reduções na concentração de ctDNA frequentemente indicando uma resposta positiva ao tratamento. Inversamente, um aumento pode sinalizar resistência ao tratamento ou progressão da doença. Essa informação, obtida de forma não invasiva, é vital para ajustar os regimes de tratamento de maneira ágil e fundamentada, evitando a exposição do paciente a terapias ineficazes e potencialmente tóxicas.

Para Shimomura et al. (2020), a capacidade de detectar mutações específicas através do ctDNA em biópsias líquidas também tem implicações significativas para a terapia direcionada. A identificação de mutações que conferem resistência a certos tratamentos permite aos médicos modificar a abordagem terapêutica, optando por drogas que sejam mais eficazes contra o perfil genético atual do tumor. Essa abordagem personalizada não só aumenta as chances de sucesso do tratamento como também contribui para a otimização dos recursos de saúde.

Conforme Banys et al (2020), a integração das biópsias líquidas nos protocolos clínicos exige uma infraestrutura robusta para a coleta, armazenamento e análise de amostras, bem como protocolos padronizados que garantam a consistência e a precisão dos resultados. As instituições de saúde devem estar equipadas com tecnologias avançadas para a análise genômica e proteômica, e os profissionais de saúde devem receber treinamento específico para interpretar os dados de biópsias líquidas de maneira eficaz.

Jimenez (2020), em seus estudos diz que a colaboração entre oncologistas, patologistas e especialistas em genética molecular é fundamental para interpretar os dados das biópsias líquidas e integrá-los no plano de tratamento do paciente. Essa abordagem multidisciplinar assegura que as informações obtidas através das biópsias líquidas sejam utilizadas de maneira ótima para o benefício do paciente.

Poulet, Massias e Taly (2019), salienta que a utilização das biópsias líquidas como ferramenta regular na prática clínica ainda enfrenta desafios, incluindo a necessidade de estudos adicionais para validar a sensibilidade e especificidade dos biomarcadores em diferentes estágios e tipos de câncer. No entanto, o potencial para melhorar significativamente os cuidados com o paciente e personalizar o tratamento oncológico é claro.

As biópsias líquidas oferecem uma promessa notável de melhorar os resultados clínicos por meio de uma detecção mais precoce e monitoração contínua, facilitando uma resposta terapêutica mais precisa e adaptada às necessidades individuais de cada paciente.

4 CONCLUSÃO

A investigação conduzida neste estudo proporcionou uma compreensão aprofundada das biópsias líquidas e destacou seu papel revolucionário no diagnóstico e monitoramento do câncer. Foi evidenciado que as biópsias líquidas, ao analisarem biomarcadores como DNA tumoral circulante, RNA e células tumorais circulantes, oferecem uma alternativa menos invasiva e potencialmente mais frequente para a avaliação da presença e progressão do câncer. A análise dos dados coletados demonstrou que essa tecnologia não só possui a capacidade de detectar o câncer em seus estágios iniciais, mas também de monitorar a resposta ao tratamento em tempo real, oferecendo uma janela crítica para intervenções oportunas que podem alterar o curso da doença.

No entanto, apesar dos avanços significativos, as biópsias líquidas enfrentam desafios relacionados à sensibilidade e especificidade, variando amplamente entre diferentes tipos de câncer e estágios da doença. Os resultados indicam que enquanto as biópsias líquidas são promissoras, elas não podem substituir completamente as biópsias tradicionais de tecido em todos os cenários clínicos. A integração das biópsias líquidas aos métodos diagnósticos existentes poderia, porém, enriquecer significativamente as estratégias de diagnóstico e monitoramento, conduzindo a uma abordagem mais holística e personalizada no manejo do câncer.

Para avançar na implementação clínica das biópsias líquidas, são necessárias pesquisas adicionais que abordem suas limitações e explorem tecnologias

emergentes para aprimorar a detecção e quantificação de biomarcadores. Estudos futuros devem também focar na padronização dos procedimentos de coleta e análise, garantindo que as biópsias líquidas possam ser realizadas de maneira confiável e reproduzível em diferentes contextos clínicos.

Em conclusão, as biópsias líquidas representam uma ferramenta diagnóstica inovadora com o potencial de transformar o paradigma do diagnóstico e tratamento do câncer. A contínua evolução dessa tecnologia e sua integração nos protocolos de tratamento existentes prometem não apenas melhorar os desfechos clínicos mas também otimizar a qualidade de vida dos pacientes, sublinhando a importância de persistir na exploração deste campo promissor.

AGRADECIMENTOS

Muitos foram os obstáculos até aqui enfrentados, agradeço primeiramente à Deus, aos meus pais que não se encontram mais entre nós, à minhas colegas de classe que foram especiais, e à minha família que me apoiou para estar aqui.

Aos Professores, principalmente meu orientador Doutor Carlos Eduardo Pires de Campos, que foi fundamental na elaboração deste artigo, me presenteando com esta tarefa sobre um tema de tamanha importância. Serei sempre grata a todos os docentes que participaram dessa trajetória de graduação, o qual proporcionaram conhecimentos que nunca serão esquecidos. Gratidão a todos, pela experiência única que levarei por toda minha vida profissional e pessoal.

REFERÊNCIAS

AGHAMIR, Seyed Mohammad Kazem, et al. **Liquid Biopsy:** The Unique Test for Chasing the Genetics of Solid Tumors. US National Library of Medicine, 28 de fevereiro de 2020.

ARECHEDERRA, Maria; AVILA, A Matias; CARMEN, Barasain. **Liquid biopsy for cancer management:** a revolutionary but still limited new tool for precision medicine. DE GRUYTER, 27 de abril de 2020.

BANYS-PALUCHOWSKI, M., et al. Liquid Biopsy in Breast Cancer. Geburtshilfe Frauenheilkd. **US National Library of Medicine**. v. 80, n. 11, p. 1093-1104. 2020.

CRISTOFANILLI, Massimo. **Liquid Biopsies in Solid Tumors**. Ed. Humana; Softcover Reprint of the Original , 2018.

HEIDRICH I, AČKAR L, MOSSAHEBI MOHAMMADI P, PANTEL K. Liquid biopsies: Potential and challenges. **Int J Cancer.** v. 148, n. 3, p. 528–45. 2021.

JIMENEZ, Wladimiro. Biópsia líquida: um desafio para o laboratório de diagnóstico clínico, Advances in Laboratory Medicine. 28 de agosto de 2020, **Avances en Medicina de Laboratório**, Volume 1, Issue 3, 20200036, ISSN 2628-491X, 2020.

LEE J-H; JEONG H; CHOI J-W; OH HE, KIM Y-S. Liquid biopsy prediction of axillary lymph node metastasis, cancer recurrence, and patient survival in breast cancer**: A meta-analysis. Medicine**. v. 97, n. 42, p. 12862, 2020.

POULET G, MASSIAS J, TALY V. Liquid Biopsy: General Concepts. **Acta Cytol**. v. 63, n. 6, p. 449–55, 2019.

SHIMOMURA, A; SHIINO, S; KAWAUCHI J; TAKIZAWA S; SAKAMOTO H; MATSUZAKI J. et al. Novel combination of serum microRNA for detecting breast cancer in the early stage. **Cancer Sci.** v. 107, n. 3, p. 326–34. 2021.