

## USO DA BIÓPSIA LÍQUIDA PARA AUXÍLIO NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE PULMÃO

### USE OF LIQUID BIOPSY TO HELP IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF LUNG CANCER

Jeovana dos Santos Machado<sup>1</sup>

Laís Casais Vieira<sup>2</sup>

Marinês Santos Portela<sup>3</sup>

João Ronaldo Tavares de Vasconcellos Neto<sup>4</sup>

<sup>1</sup>UNEF, Graduanda em Biomedicina, Feira de Santana – BA, [laiscasais.v@gmail.com](mailto:laiscasais.v@gmail.com)

<sup>2,3</sup>UNEF, Graduanda em Biomedicina, Feira de Santana – BA, [marines-06@hotmail.com](mailto:marines-06@hotmail.com)

<sup>4</sup>UNEF, Doutor em Biotecnologia, Professor do Curso de Biomedicina, Feira de Santana - BA,

[jrtvasconcellosneto@gmail.com](mailto:jrtvasconcellosneto@gmail.com)

#### RESUMO

**Introdução:** O câncer de pulmão é uma das principais causas de morte relacionadas ao câncer em todo o mundo. O diagnóstico precoce e a avaliação adequada do prognóstico são fundamentais para melhorar os resultados clínicos e a sobrevivência dos pacientes. **Objetivo:** Nesse contexto, o presente artigo pretende investigar se a biópsia líquida surge como uma ferramenta promissora para auxiliar no diagnóstico e no monitoramento do câncer de pulmão.

**Metodologia:** Tratou-se de um estudo bibliográfico do tipo exploratório-descritivo com abordagem qualitativa e utilizou dados da Biblioteca Científica Eletrônica Virtual (do inglês Scientific Electronic Library Online - SciELO). De acordo Gil (2008): a pesquisa documental é semelhante a bibliográfica, sendo desenvolvida na busca de dados não processados em bancos de dados públicos e privados.

**Resultados e Discussão:** A biópsia líquida envolve a análise de componentes tumorais no sangue, como o DNA tumoral circulante (ctDNA), células tumorais circulantes (CTCs) e microRNAs, oferecendo uma alternativa não invasiva e repetível às biópsias tradicionais de tecido. Esses biomarcadores podem fornecer informações valiosas sobre mutações genéticas, características moleculares e carga tumoral, que são essenciais para determinar o diagnóstico correto e a progressão da doença. Vários estudos têm demonstrado a utilidade da biópsia líquida no câncer de pulmão. A detecção de mutações específicas em genes como EGFR, ALK e ROS1 por meio de ctDNA tem sido associada a melhores respostas ao tratamento com terapias-alvo, direcionando a escolha da terapia apropriada. Além disso, a análise de ctDNA ao longo do tempo pode auxiliar na detecção de resistência ao tratamento e na identificação de novas mutações, possibilitando ajustes na abordagem terapêutica. **Considerações Finais:** A

biópsia líquida representa uma abordagem inovadora e promissora para auxiliar no diagnóstico e prognóstico do câncer de pulmão. A análise de biomarcadores líquidos, como ctDNA, CTCs e microRNAs, pode fornecer informações valiosas para orientar a seleção do tratamento, monitorar a resposta terapêutica e prever o curso da doença. Com avanços contínuos na tecnologia e padronização dos métodos, a biópsia líquida tem o potencial de se tornar uma ferramenta indispensável na prática clínica para o manejo do câncer de pulmão.

**Palavras-chave:** Câncer de Pulmão, Biópsia Líquida, Diagnóstico

## ABSTRACT

**Introduction:** Lung cancer is one of the leading causes of cancer-related death worldwide. Early diagnosis and proper assessment of prognosis are essential to improve clinical outcomes and patient survival. **Objective:** In this context, this article aims to investigate whether liquid biopsy emerges as a promising tool to aid in the diagnosis and monitoring of lung cancer. **Methodology:** This was an exploratory-descriptive bibliographic study with a qualitative approach and used data from the Scientific Electronic Library Online (SciELO). According to Gil (2008): documentary research is similar to bibliographic research, being developed in the search for unprocessed data in public and private databases. **Results and Discussion:** Liquid biopsy involves the analysis of tumor components in the blood, such as circulating tumor DNA (ctDNA), circulating tumor cells (CTCs) and microRNAs, offering a non-invasive and repeatable alternative to traditional tissue biopsies. These biomarkers can provide valuable information about genetic mutations, molecular characteristics and tumor burden, which are essential to determine the correct diagnosis and disease progression. Several studies have demonstrated the usefulness of liquid biopsy in lung cancer. The detection of specific mutations in genes such as EGFR, ALK and ROS1 through ctDNA has been associated with better responses to treatment with targeted therapies, directing the choice of appropriate therapy. In addition, ctDNA analysis over time can help detect resistance to treatment and identify new mutations, allowing for adjustments in the therapeutic approach. **Final Considerations:** Liquid biopsy represents an innovative and promising approach to aid in the diagnosis and prognosis of lung cancer. Analysis of liquid biomarkers such as ctDNA, CTCs, and microRNAs can provide valuable information to guide treatment selection, monitor therapeutic response, and predict disease course. With continued advances in technology and standardization of methods, liquid biopsy has the potential to become an indispensable tool in clinical practice for the management of lung cancer.

**Keywords:** Lung Cancer, Liquid Biopsy, Diagnosis

## INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é um dos tipos mais diagnosticados no mundo, tanto em homens quanto em mulheres. Cerca de 11,6% das mortes no Brasil é causada por esta neoplasia, contudo, as variações geográficas, o tabagismo, poluição do ar, fumo passivo, doenças inflamatórias preexistente do pulmão, infecções e fatores genéticos contribui como influência para o desenvolvimento deste tumor nos indivíduos do país. A presença de tosse, dispneia, dor torácica, fadiga e emagrecimento, ainda são confundidos com a sintomatologia de outras enfermidades, causando dificuldade no diagnóstico específico e tratamento prévio (BRASIL, 2021).

A ciência oncológica uniu-se a tecnologia a fim de criar uma oportunidade de investigação aprofundada com base nos aspectos genéticos tumorais, tendo o objetivo de renovar os métodos utilizados para terapêuticas com o intuito de aumentar o benefício clínico do paciente ampliando a eficiência do tratamento, de modo que o método por quimioterapia citotóxica clássica que possui ação no sítio primário do câncer e seu tipo histológico fosse substituído por uma prática avançada que atuasse no perfil molecular do tumor. A metodologia utilizada pela biópsia líquida possui uma dinâmica não invasiva, que permite suprir a necessidade da biópsia de tecido padrão, avaliando a evolução molecular da doença. Este mecanismo é dado a partir da identificação de fatores preditivos no estado avançado da doença e em exames para avaliação mutacional do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e/ou gene T709M em diagnósticos de câncer avançado de pulmão de células não pequenas (NSCLC) (GRISTINA et al., 2020).

A biópsia líquida pode ser utilizada tanto como pré-tratamento quanto longitudinalmente com biomarcadores preditivos, conseguindo desta forma monitorar a resposta e identificar se haverá algum tipo de resistência ao tratamento, o que auxilia no diagnóstico do câncer de pulmão onde é de grande importância compreender as bases moleculares, fazendo assim o uso do mecanismo da biópsia líquida através do DNA tumoral circulante (ctDNA) que é extraído de amostras do plasma (KILGOUR et al., 2020).

O mecanismo utilizado através desta biópsia é capaz de identificar partículas de DNA livre de células tumorais (cfDNA) ou células tumorais circulantes (CTCs) liberadas na corrente sanguínea que carregam informações genéticas, permitindo traçar um tratamento alvo específico para o paciente. Devido ao seu procedimento não invasivo, é autorizado a realização deste exame com maior frequência e menor espaço de tempo, e, dessa forma, auxilia no monitoramento da doença e investigação de mutação genética resistente à terapia específica indicada para ação eficiente no combate ao câncer de pulmão e suas possíveis mutações.

Nos últimos anos os exames com base molecular vem sendo utilizado para diagnóstico e tratamento do câncer, dentre eles, a biópsia líquida, que possui uma técnica não invasiva auxiliando nos estudos específicos de casos clínicos, na monitoria e eficiência do tratamento alvo específico e nas mutações gênicas resistentes ao método terapêutico utilizado (FERREIRA et al., 2021).

Para que a análise do carcinoma seja feita, vários aspectos são levados em consideração como a quantidade e a qualidade das amostras retiradas através de fluidos biológicos, que, proporciona uma análise maior de toda a área do tumor, apresentando melhor desempenho que outros mecanismos. O sangue por sua vez, é o fluido corporal que consegue atingir um maior perímetro do câncer, com isso, a investigação por meio da biópsia líquida consegue apresentar com eficiência a heterogeneidade tumoral comparado a biópsias realizadas por tecido canceroso (KILGOUR et al., 2020).

A biópsia líquida possui grande impacto na sobrevivência e cuidado do paciente com câncer de pulmão, pois evita que o mesmo passe por procedimentos cirúrgicos, refletindo no custo benefício em relação a biópsia incisional, e atua com precisão nos resultados, direcionando o tratamento para combater o agente causador (BRASIL, 2019).

Por se tratar de um mecanismo recente não possui cobertura financeira por planos de saúde privado e no Brasil não está disponível através do Sistema Único de Saúde (SUS). Em outubro de 2019 foi sancionada a Lei 13.896 que consiste em permitir que pacientes com suspeita de câncer possa realizar o procedimento de biópsia pelo SUS para investigação, porém, o exame é realizado de forma

padrão por método incisional no período de até 30 dias após a suposição da existência do tumor (BRASIL, 2019).

## **METODOLOGIA**

Tratou-se de um estudo bibliográfico do tipo exploratório-descritivo com abordagem qualitativa e utilizou dados da Biblioteca Científica Eletrônica Virtual (do inglês Scientific Electronic Library Online - SciELO). De acordo Gil (2008): a pesquisa documental é semelhante a bibliográfica, sendo desenvolvida na busca de dados não processados em bancos de dados públicos e privados.

Um estudo tem natureza exploratória quando envolve levantamento documental, bibliográfico, entrevistas com pessoas que tiveram (ou tem) experiências práticas com o problema pesquisado e análise de exemplos que estimulem a compreensão. Possui ainda a finalidade básica de desenvolver, esclarecer e modificar conceitos e ideias para a formulação de abordagens posteriores.

Dessa forma, este tipo de estudo visa proporcionar um maior conhecimento para o pesquisador acerca do assunto, a fim de que esse possa formular problemas mais precisos ou criar hipóteses que possam ser pesquisadas por estudos posteriores (GIL, 2008).

Segundo Gonçalves (2003) a pesquisa descritiva registra, analisa, classifica e interpreta os fatos observados, muitas vezes estabelecendo relações entre eles. Quanto à abordagem este estudo é qualitativo. Minayo (1994) descreve que a pesquisa qualitativa é aquela cuja preocupação do pesquisador não está direcionada ao perfil quantitativo dos dados, mas sim no valor das informações que podem ser coletadas, correlacionando-se os fenômenos e variáveis a realidade, para a partir de aí se compreender esta vivência em dimensões mais profundas, englobando a criatividade e direcionando para a construção de cenários e novas perspectivas dentro de uma mesma realidade.

A busca na literatura foi realizada em Agosto de 2021, nas seguintes bases de dados: PubMed – Biblioteca Nacional de Medicina (do inglês National Library of Medicine), Biblioteca Científica Eletrônica Virtual (do inglês Scientific Electronic

Library Online - SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) Além disso serão utilizadas dissertações que são obtidas em Domínios Públicos de Universidades brasileiras.

As buscas foram realizadas utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Biópsia, Biópsia líquida e Câncer de pulmão, em português e inglês com auxílio dos operadores booleano “AND” e “OR”.

Para analisar os artigos coletados, foi utilizada a Análise de Conteúdo (BARDIN, 2011), que é caracterizada como um conjunto de técnicas de análise das comunicações, que pode expressar uma análise de significados (a análise temática), como também uma análise dos significantes (análise léxica, análise dos procedimentos). De acordo com Minayo (1994, p.74), “diz respeito à descoberta do que está por trás dos conteúdos manifestos, indo além das aparências do que está sofrendo o comunicado”.

Portanto, a análise dos dados se procederá em três etapas: primeiramente fazendo uma leitura flutuante, onde o pesquisador começa a ter uma visão geral das opiniões dos participantes; a segunda será realizada uma leitura exaustiva, ou seja, minuciosa e repetida de todos os dados coletados; e a terceira será realizada a construção das categorias para melhor análise dos dados.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O câncer é uma das principais enfermidades que mata no mundo, sendo o câncer de pulmão um dos primeiros no ranking dos mais comuns que levam à óbito, afetam a qualidade de sobrevivência do paciente e possui dificuldades no processo de diagnóstico e tratamento. A medicina unida com a tecnologia desenvolveu o procedimento de biópsia incisional que se configura como invasivo, com o objetivo de identificar e diagnosticar doenças retirando um fragmento do lugar lesionado para análise, mas, devido aos inúmeros obstáculos enfrentados nos pós operatórios das biópsias de acompanhamento, foi desenvolvido a técnica de biópsia líquida que visa rastrear a doença em aspecto genético não invasivo proporcionando conforto no período de tratamento dos enfermos.

## CÂNCER DE PULMÃO

O câncer de pulmão é um tumor maligno comum que apresenta uma das maiores taxas de mortalidade pelo mundo chegando a 22% das mortes em relação a outros tipos de cânceres, geralmente acaba sendo diagnosticado nos estágios mais avançados com uma sobrevida de cinco anos, sua taxa de mortalidade padronizada por idade vem diminuindo nos últimos anos nos homens porém aumentando em relação às mulheres (ARAUJO, 2018).

Um dos principais fatores associados ao câncer de pulmão é o tabagismo, o que aumenta o risco dos fumantes a desenvolver o carcinoma afetando também aos não fumantes através da fumaça do tabaco, algumas medidas acabam sendo tomadas para tentar diminuir a incidência do aumento da doença, no Brasil por exemplo é proibido o ato de fumar em locais públicos. O tabaco acarreta impostos mais altos e as embalagens do produto vem com avisos explícitos sobre prováveis problemas na saúde devido ao uso, outros fatores como os ambientais que são as exposições à radiação ionizante, amianto, diesel e ao radônio, os fatores do endividado acometido pela doença como histórico familiar também são levados em consideração (SCHWARTZ, 2016).

### **Etiologia**

A etiologia do câncer de pulmão se dar por diferentes fatores onde o tabagismo se destaca entre as outras causas. A dependência do tabaco acontece principalmente pela nicotina e pela exposição ao alcatrão, a fumaça do cigarro se trata de um aerossol complexo formado por compostos gasosos articulados e que também apresenta materiais radioativos em sua composição como o Radônio. A fumaça do tabaco consiste entre componentes convencionais de fumaça que é produzida por inalação de ar através do cigarro onde acaba sendo uma das principais fontes de exposição ao fumante, nela contém muitos carcinógenos potenciais incluindo hidrocarboneto aromáticos policíclicos (HAPs), aminas

aromáticas entre outros. A outra vertente da fumaça do tabaco é a fumaça lateral produzida pela da queima do cigarro entre sopros e através disso sentiram-se a principal fonte de fumaça ambiental do tabaco (ETS), esse fumos passivos podem contribuir para um risco aumentado de câncer de pulmão com uma relação dose-dependente entre o grau de exposição e o risco relativo (CRUZ et al., 2011).

A hereditariedade também é um fator a ser levado em consideração, pessoas com histórico familiar com aparição da doença tendem a ter um risco de desenvolver a doença. Estudos de associação genômica ampla (GWA) identificaram múltiplos polimorfismos genéticos subjacentes ao risco de câncer de pulmão (MALHOTRA et al., 2016). Existem outros fatores que podem levar ao câncer de pulmão como má alimentação, exposições ocupacionais e poluição do ar, sexo, etnia, entre outros (BRASIL, 2021).

### **Marcadores Tumorais**

Produzido por células, geralmente as malignas, os marcadores tumorais (MT) podem ser definidos como substâncias ou até mesmo moléculas que sinalizam a presença do câncer, mostrando informações sobre seu provável comportamento. Eles apresentam grande desempenho no diagnóstico de malignidade precoce em pacientes assintomáticos e mostram funcionalidade até mesmo para diretrizes do pós-operatório (DUFFY, 2018).

Os MTs podem estar relacionados a um tipo de câncer específico ou muitas vezes podem estar relacionados com vários tipo de cânceres como é o caso do antígeno do câncer 19-9 (CA 19-9). Podendo ser facilmente detectados através de fluidos como soro e plasma, os MTs se tornaram uma peça chave quando aplicados em doenças malignas no manejo com o paciente, rastreando a doença e dando os possíveis diagnósticos que indicam os próximos passos a serem tomados, visto que, apresentam baixo custo benefício em seus testes, os MTs não eram mecanismo comumente utilizados na prática do diagnóstico para pacientes oncológicos (HOLDENRIEDER et al. 2016).

Podendo diagnosticar o câncer precocemente, os marcadores servem também para indicar como a doença irá evoluir e as terapias adequadas para

cada caso. Sua funcionalidade se prolonga até a avaliação do prognóstico do paciente agindo na vigilância e monitoramento do estado de saúde pós-operatório (DUFFY, 2012).

Essa detecção precoce oferecida pelos MTs são de grande importância em relação ao câncer de pulmão, já que a maioria dos diagnósticos da doença se dá quando ela se apresenta em estágio avançado, onde os pacientes acabam com uma taxa de sobrevivência de apenas 5 anos. Os MTs junto ao rastreamento baseado em imagem e métodos histopatológicos são as principais ferramentas de diagnóstico utilizadas para o câncer de pulmão (LI et al., 2019).

### **Diagnóstico**

O diagnóstico do nódulo pulmonar começa a ser feito através dos exames de imagem, exames estes que muitas das vezes são pedidos para outros propósitos e acabam servindo de diagnóstico, como é o caso das Radiografias de Tórax. Se for observado na Radiografia de Tórax padrões característicos de calcificação como padrões difusos, centrais, laminados e de calcificação de pipoca é presumível um diagnóstico benigno, porém se observados outros padrões de calcificação, como os padrões pontilhados e excêntricos, não excluem malignidade. Na tomografia computadorizada de tórax se tem informações específicas sobre a localização, forma, margens e características de atenuação dos nódulos (GOULD et al., 2013).

Outra forma de se obter o diagnóstico é fazendo o uso de biomarcadores genéticos (mudanças na estrutura, expressão ou sequência do material genético), que além de oferecerem um diagnóstico precoce oferecem também o prognóstico e o monitoramento da evolução da doença. Uma característica dos marcadores genéticos é o polimorfismo que quando analisado possibilita se diagnosticar doenças de bases genéticas. Existem marcadores em potencial que podem ser encontrados em amostras biológicas, a biópsia líquida detecta componentes tumorais nesses fluidos corporais, e é através disso que ela consegue fazer a detecção do câncer de pulmão (WADOWSKA et al., 2020).

## BIÓPSIA

Dos procedimentos utilizados para a confirmação do diagnóstico do câncer, a biópsia é o mais utilizado por se tratar de uma abordagem precisa, cujo a obtenção do tecido será usado para investigação e direcionamento do tratamento (WITHROW, 2014)

A utilização da biópsia sólida como meio de avaliação tumoral apresenta dificuldades no acompanhamento da evolução do tumor por se tratar de um exame invasivo, no qual necessita de um período de recuperação entre as avaliações (FERREIRA et al., 2021).

## BIÓPSIA LÍQUIDA

A biópsia líquida é uma tecnologia não invasiva capaz de detectar biomarcadores moleculares por meio de uma coleta simples de sangue, sem a necessidade, portanto, de procedimentos invasivos como biópsias sólidas e cirurgias, permitindo aos médicos descobrir uma série de informações sobre uma doença no caso específico de um determinado tumor. A presença de células tumorais circulantes (CTCs), traços do RNA ou DNA do câncer no sangue podem fornecer informações valiosas sobre quais tratamentos são mais eficazes para o paciente, além da própria identificação de sua presença, bem como de suas características genéticas, biológicas, prognósticas e evolutivas (POULET et al., 2019).

Na amostra de sangue, o DNA livre de células circulante (cfDNA), que é constantemente liberado para o sangue devido ao processo de morte dessas células ajuda na detecção de mutação que auxilia na decisão clínica e também no monitoramento de resposta à terapia do paciente pela avaliação de mutações pontuais no gene EGFR, genes KRAS e NRAS e do códon 600 do gene BRAF. As mutações analisadas são encontradas em um subgrupo de câncer de pulmão de células não pequenas e podem conferir sensibilidade ou resistência na resposta à terapia-alvo para EGFR (BRASIL, 2016).

A biópsia tecidual é apontada como principal meio de diagnóstico para as doenças oncológicas, no entanto, por ser um procedimento invasivo apresenta limitações, impedindo o estudo de toda carga tumoral e sua complexidade impactando no prognóstico e limitando as decisões terapêuticas. Com o avanço da tecnologia e ciência, os estudos científicos das características genéticas e fenotípicas das doenças oncológicas como as células tumorais circulantes são desenvolvidas por vários órgãos, mostrando como através de amostra de sangue com a técnica da Biópsia Líquida (BL) está despertando interesse entre as comunidades científicas por ser um método minimamente invasivo, que permite um acompanhamento da evolução da doença, realização de diagnóstico precoce e com maior rapidez na implantação de terapias específicas e direcionada, diminuindo a taxa de mortalidade associada ao câncer de Pulmão (ZORZETTO, 2017).

A BL consiste na pesquisa de Células Tumorais Circulantes (CTC) e de DNA tumoral circulante (ctDNA) numa amostra de sangue, esta técnica permite estudar as alterações genéticas que ocorrem nas células tumorais permitindo uma ampla observação de toda carga tumoral, realizando a monitoração da evolução tumoral e das respostas terapêuticas aplicadas. Por ser um procedimento não invasivo a BL permite recolher amostra várias vezes, permitindo supervisionar alterações genéticas e a resposta ao tratamento ao longo do tempo (NEVES, 2018).

**Tabela 1 – Características das biópsias líquidas e sólidas (tumores FFPE)**

	<b>Biópsia líquida</b>	<b>Biópsia sólida</b>
<b>Invasividade</b>	Não	Sim
<b>Molecular contínuo avaliação do tumor</b>	Avaliação biológica do tumor em qualquer tempo permitindo o monitoramento da terapia	Dificuldades no acompanhamento da evolução tumoral
<b>Custo</b>	Baixo	Alto
<b>Coleção de biópsia</b>	Fácil; sangue simples (ou urina, saliva) coleção	Difícil; pequenos tumores podem exigir várias tentativas de recuperar tecido suficiente

<b>Heterogeneidade do tumor</b>	Permitir examinar o longitudinal evolução do tumor; refletir melhor heterogeneidade do tumor	Permita apenas um instantâneo no tempo da constante evolução biologia tumoral; acesso limitado ao intra e heterogeneidade intertumoral
<b>Especificidade</b>	Alto; sobrediagnóstico em câncer inicial detecção e alta taxa de falsos positivos são observados	Superior; eles permitem a aplicação de vários métodos específicos

Fonte: (FERREIRA et al., 2021).

### Limitações da Biópsia Líquida

Apesar de ser tão promissora no rastreio, diagnóstico, estadiamento, monitoração e terapêutica nos pacientes com câncer, a biópsia líquida possui algumas limitações que dificultam a realização do seu procedimento, um dos primeiros fatores que resultam nessa dificuldade é a precisão de entender mais sobre a biologia de base tanto das CTC como do ctDNA e exossomos, como eles atuam na tradução ou não, de uma patologia do doente. Também pode ter como outro fator a ocorrência das amostras de material genético obtidas através da BL não conseguir representar totalmente a heterogeneidade quer do tumor primário, quer das suas metástases. As alterações sofridas por mutações tumorais como as que ocorrem através de terapias instituídas também dificulta o processo uma vez que demandam mais estudos que abranjam as mutações adquiridas, dentre outros fatores (NEVES, 2018).

### Células Tumorais Circulantes

As células tumorais circulantes (CTCs) são células separadas do tumor primário ou metástases que acabam espalhadas na corrente sanguínea do paciente com a doença, as CTCs fazem parte da biópsia líquida disponibilizando informações importantes sobre o estado real da doença, a análise dessas células são feitas através de imunocitoquímica e todas as tecnologias “-ômicas”, podendo incluir seu número, morfologia e características biológicas. Raras na corrente sanguínea, cada CTCs é cercada por 10<sup>6</sup>-10<sup>7</sup> glóbulos brancos mononucleares,

e dentre diversos métodos desenvolvidos para as isolar, apenas duas abordagens básicas são utilizadas neste propósito, uma é os sistemas/métodos dependentes de rótulo que são métodos de isolamento baseados na detecção de marcadores de superfície específicos dos CTCs e o outro método são independentes de marcadores específicos, que são baseados em propriedades físicas ou métodos dependentes de rótulo que isolam a CTC, e que as identificam de acordo com a presença ou ausência de marcadores específicos (MALY, 2019).

## BIÓPSIA LÍQUIDA NO RASTREIO DAS MUTAÇÕES DO CÂNCER DE PULMÃO

A biópsia tecidual é considerada padrão ouro no diagnóstico e no rastreamento das mutações no DNA do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) no câncer de pulmão. No entanto a biópsia líquida por ser um método minimamente invasivo é um dos métodos mais promissores para diagnosticar e rastrear neoplasias. Por ser um método não invasivo a BL podem ser repetidas várias vezes, ajudando os médicos a descobrir as mutações, resistência aos medicamentos e se o câncer está reagindo como esperado a uma terapia, acompanhando a evolução dos pacientes (BORGES et al., 2019).

Através do rastreamento das mutações genéticas por BL as terapias são melhor direcionadas, prevenindo efeitos colaterais que atrapalham o tratamento. As mutações no EGFR detectadas via ctDNA, como terapia alvo, em pacientes com câncer de Pulmão, é um dos exemplos, de que são determinantes na resposta clínica e no tratamento com inibidores de tirosina quinase (TKI). Pacientes com padrão tumoral sensível a terapia com TKI tem progressão de sobrevida livre maior que com o tratamento quimioterápico com platina (ESAKI et al., 2019).

A biópsia líquida é um dos métodos mais promissores para diagnóstico e seguimento de neoplasias, essa abordagem estreia uma nova fase das intervenções minimamente invasivas e da medicina de precisão (PIOTROWSKA et al., 2014). Pacientes com padrão tumoral geneticamente sensíveis a terapia com TKI tem progressão de sobrevida livre (SFP) superior ao tratamento quimioterápico com platina (considerado como terapia de primeira

linha) (REMON et al., 2017). Por ser um procedimento não invasivo, a biópsia líquida pode ser repetida nesses pacientes, sem intervenções cirúrgicas, como as biópsias teciduais (gold standard) (HARATANI et al., 2014).

Uma das grandes limitações de seguimento dinâmico desses pacientes com exames histopatológicos ocorre de que as lesões tendem a ser heterogêneas e uma amostra localizada pode não representar globalmente a amostra nem suas características. A mutação de T790M representa uma substituição de aminoácido treonina por metionina na posição 790 do exon 20 do gene EGFR. Somente essa alteração é responsável por mais da metade dos mecanismos de resistência adquiridos em relação ao imunobiológico. Essa alteração da genética tumoral torna os TKI ineficientes no controle de doença local (REMON et al., 2017). A EFGR representa um grupo de proteínas de membrana da forma quinase citoplasmática com função de transdução e sinalização ao fator de crescimento, com expressão em CPNPC (PIOTROWSKA et al., 2014).

## BIÓPSIA LÍQUIDA NO DIRECIONAMENTO DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO

A biópsia líquida encontra rastros de células cancerígenas ou DNA tumoral através do exame de sangue, seu mecanismo de ação traz informações genéticas detectadas nos tumores podendo determinar a melhor resposta em cada tratamento específico (HUANG et al., 2017), no câncer de pulmão ctDNA liberado é detectável em níveis de 0,1% a 5% do cfDNA total (WADOWSKA et al., 2020).

A capacidade de detectar no câncer de pulmão os mutantes do EGFR também foi outro fator que gerou interesse. A utilização em um método de triagem, é considerada uma técnica minimamente invasiva, ela captura a heterogeneidade tumoral e monitora dinamicamente as alterações moleculares tumorais, acompanhando também as respostas ao tratamento detectando doenças residuais pós cirúrgicas. Embora vários avanços tenham sido feitos, o uso da biópsia líquida na prática clínica do câncer de pulmão ainda apresenta desafios como saber qual abordagem tornará a plataforma mais adequada a

CTCs ou ctDNA para gerenciar esses pacientes nos meios da medicina de precisão (HUANG et al., 2017).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo de diagnóstico e tratamento para pacientes acometidos com o câncer de pulmão é longo, doloroso e muito invasivo, os exames realizados anterior à biópsia são de cunho sugestivo, com tudo, como a atualização da medicina se faz constante, há possibilidades de novas descobertas, a biópsia líquida foi uma delas, que proporciona um acompanhamento mais frequente por não ser um procedimento invasivo, não causa dor e é mais rápido, o rastreamento genético permite que os médicos se certifiquem da efetividade da terapêutica e a evolução da doença, porém, não é um método utilizado para diagnóstico conclusivo.

## REFERÊNCIAS

ARAUJO; BALDOTTO; CASTRO JR; KATZ; FERREIRA; MATHIAS; MASCARENHAS; LOPES; CARVALHO; TABACOF; MARTÍNEZ-MESA; VIANA; CRUZ; ZUKIN; MARCHI; TERRA; RIBEIRO; LIMA; WERUTSKY; BARRIOS.

**Câncer de pulmão no Brasil.** Jornal Brasileiro de Pneumologia. Brasília, v.44, n.1, p.55-64, 2018.

BORGES; ANDRADE; ARAÚJO; SILVA; VIANA; BITTENCOURT; PEREIRA.

**Concordancia entre biopsia liquida e biopsia tecidual como fonte de material biologico para detecção de mutações no gene egfr em pacientes com câncer de pulmão.** Revista de medicina e saúde. Brasilia. V.8. n.3, p. 349-358. 2019

BRASIL, Instituto Nacional de Câncer (INCA) Ministério da Saúde. **Câncer de Pulmão.** Rio de Janeiro, 19 de Agosto de 2021.

BRASIL, Instituto Nacional de Câncer (INCA) Ministerio da Saúde. **Cuidados Paliativos Oncologicos: Controles de sintomas.** Rio de Janeiro, 2016.

BRASIL, Hospital Sírio-Libanês. **Biópsia líquida veio para ficar.** São Paulo, 31 de Maio de 2019.

BRASIL, Presidência da Republica, Secretaria Geral, Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 13.896.** S.I., 30 de Outubro de 2019.

CRUZ, Charles S. Dela; TANOUE, Lynn T.; MATTHAY, Richard A.. **Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention**. Clinics in Chest Medicine. New Haven, v.32, n.4, p.605-44, 2011.

DUFFY, Michael J.. **Tumor Markers in Clinical Practice: A Review Focusing on Common Solid Cancers**. Medical Principles and Practice. Ireland, v.22, n.1, p.4-11, 2013.

ESAKI; MEDEIROS; SAQUICELA; AMORIM; BORGES; TEIXEIRA; RIBEIRO; CASTRO; TEIXEIRA; MILHOMEM. **Biopsia líquida na conduta e prognóstico da mutação t790m do egr docnp com resistência a TKI**. In: MATTOS, Samuel Miranda; FREIRE, kellen Alves (org.). Atenção Interdisciplinar em Saúde. Ponta Grossa, PR. Ed. Atena. 2019. Cp.18. v.1 p. 179-184.

FERREIRA, Daniela; MIRANDA, Juliana; MARTINS-LOPES, Paula; ADEGA, Filomena; CHAVES, Raquel. **Future Perspectives in Detecting EGFR and ALK Gene Alterations in Liquid Biopsies of Patients with NSCLC**. International Journal of Molecular Sciences. 07 de Abril de 2021.

GOULD, Michael K.; DONINGTON, Jessica; LYNCH, William R.; MAZZONE, Peter J.; MIDTHUM, David E.; NAIDICH, David P.; WIENER, Renda Soylemez. **Evaluation of Individuals With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer?**. Chest. Glenview, v.143, n.5, p. 93-120, 2013.

GRISTINA, Valerio; MALAPELLE, Umberto; GALVANO, Antonio; PISAPIA, Pasquale; PEPE, Francesco; ROLFO, Chistian; TORTORICI, Silvia; BAZAN, Viviana; TRONCONE, Giancarlo; RUSSO, Antonio. **The significance of epidermal growth factor receptor uncommon mutations in non-small cell lung cancer: A systematic review and critical appraisal**. Câncer Treatment Reviews, v.85, 01 de Abril de 2020.

HARATANI, K.; HAYASHI, H.; TANAKA, T.; KANEDA, H.; TOGASHI, Y.; SAKAI, K.; HAYASHI, K.; TOMIDA, S.; CHIBA, Y.; YONESAKA, K.; NONAGASE, Y.; TOKAHAMA, T.; TONIZAKI, J.; TANAKA, K.; YOSHIDA, T.; TANIMURA, K.; TAKEDA.; YOSHIOKA, H.; ISHIDA, T.; MITSUDOMI, T.; NISHIO, K.; NAKAGAWA, K.. **Tumor immune microenvironment and nivolumab efficacy in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer based on T790M status after disease progression during EGFR-TKI treatment**. Annals of Oncology, v. 28, n. 7, p. 1532-1539, 2017.

HOLDENRIEDER, Stefan; PAGLIARO, Lance; MORGENSTERN, David; DAYYANI, Farshid. **Clinically Meaningful Use of Blood Tumor Markers in Oncology**. BioMed Research International. Germany, vol. 2016, ID do artigo 9795269, 10 páginas, 2016.

HUANG, Wei-Lun; CHEN, Yi-Lin; YANG, Szu-Chun; HO, Chung-Liang; WEI, Fang; WONG, David T. ; SU, Wu-chou; Lin, Chien-Chung. **Liquid biopsy genotyping in**

**lung cancer: ready for clinical utility?**. *Oncotarget*. Taiwan, v.8, n.11, p.18590-18608, 2017.

KILGOUR, Elaine; ROTHWELL, Dominic G; BRADY, Ged; DIVE, Caroline. **Liquid Biopsy-Based Biomarkers of Treatment Response and Resistance**. *Câncer Cell Review*, v. 37, e. 4, p. 485-495, 13 de Abril de 2020.

LI, Yang; TIAN, Xudong; GAO, Lei; JIANG, Xiaohong; FU, Rao; ZHANG, Tingting; REN, Tianying; HU, Ping; WU, Yaping; ZHAO, Peige; YANG, Dawei. **Clinical significance of circulating tumor cells and tumor markers in the diagnosis of lung cancer**. *Cancer Medicine*. v.8, n.8, p.3782-3792, 2019.

MALHOTRA, Jyoti; MALVEZZI, Matteo; NEGRI, Eva; VECCHIA, Carlo La.; BOFFETTA, Paolo. **Risk factors for lung cancer worldwide**. *European Respiratory Journal*. Reino Unido, v.48, n.3, p.889-902, 2016.

MALY, Vilem; MALY, Ondrej; KOLOSTOVA, Katarina; BOBEK, Vladimir. **Circulating Tumor Cells in Diagnosis and Treatment of Lung Cancer**. *In Vivo*. Prague, v.33, n.4, p.1027-1037, 2019.

NEVES, Ana Raquel Domingues. **Biópsias líquidas no estudo da mutação EGFR no carcinoma de não-pequenas células do pulmão**. FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA. Coimbra, 2018.

PIOTROWSKA, Z.; NIEDERST, MJ; MINO-KENUDSON, Mari; OYARVIDE, Vicente Morales; FULTON, L.; HOWE, E.; GAINOR, JF; FIDIAS, Panos; HEIST, RS; SHAW, AT; ENGELMAN, JA; SEQUIST, LV. **Variation in Mechanisms of acquired Resistance Among EGFR-Mutant NSCLC Patients With More Than 1 Postresistant Biopsy: Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer**. *International Journal of Radiation Oncology, Biology Physics*, v. 90, n. 5, p. S6-S7, 2014.

POULET, Geoffroy; MASSIAS, Joséfina; TALY, Valerie. **Liquid Biopsy: General Concepts**. *Acta Cytologica*, Basel, v.63, n.6, p.449-455, 2019.

REMON, Jordi; MENIS, Jessica; HASAN, Baktiar; PERIC, Aleksandra; MAIO, Eleonora de; NOVELLO, Silvia; RECK, Martin; BEEGHMANS, Thierry; WASAG, Bartosz; BESSE, Benjamin; DZIADZIUSZKO. **The APPLE trial: feasibility and activity of AZD9291 (osimertinib) treatment on positive plasma T790M in EGFR-mutant NSCLC patients**. EORTC 1613. *Clinical Lung Cancer*, v. 18, n. 5, p. 583-588, 2017.

SCHWARTZ, Ann G.; COTE, Michele L.. **Epidemiology of Lung Cancer**. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Detroit, v.893, p.21-41, 2016.

ZORZETTO, Ricardo. **No sangue mais uma pista sobre o câncer**. *Revista de Pesquisa FAPESP*. São Paulo, n 253, p 51-55, Março de 2017.

WADOSWSKA, Katarzyna; BIL-LULA, Iwona; TREMBECKI, Łukasz;  
ŚLIWIŃSKA-MOSSOŃ, Mariola. **Genetic Markers in Lung Cancer Diagnosis: A Review**. International Journal of Molecular Science. Poland, v.21, n.13, p.4569, 2020.

WITHROW, S J. **Principios de Biópsia**. Departamento de Ciências Clínicas, Faculdade de Medicina Veterinária e Biomedicina Ciências, Colorado State University, EUA. 18 de Março de 2014.