

Biópsia líquida avança como ferramenta para detectar mutações em câncer de pulmão

Resultado do exame pode sair em dois dias; estudo do Hospital de Amor apoiado pela FAPESP contribui para aprimorar o monitoramento da doença, mas custo alto ainda é uma barreira

Fernanda Bassette | Agência FAPESP – A detecção precoce de alterações genéticas no câncer de pulmão por meio de biópsia líquida pode se tornar uma ferramenta importante para acelerar o diagnóstico e orientar o tratamento de pacientes no Brasil. Um estudo apoiado pela FAPESP e publicado na revista *Molecular Oncology* mostrou que é possível identificar mutações relevantes em amostras de sangue de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC, na sigla em inglês) usando um painel multigênico comercial. A pesquisa foi conduzida no Hospital de Amor (antigo Hospital de Câncer de Barretos), referência nacional em oncologia, e avaliou a presença de DNA tumoral circulante (ctDNA) em diferentes grupos de pacientes, incluindo indivíduos assintomáticos.

O câncer de pulmão não pequenas células representa cerca de 85% dos casos da doença, sendo o subtipo mais prevalente. Dentro dele, há diferentes grupos, como o adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas. O adenocarcinoma, em especial, é marcado pela presença de mutações que se tornaram alvo de terapias específicas, alterando o curso do tratamento nos últimos anos. Há pouco mais de dez anos, a sobrevida mediana não ultrapassava oito meses. Hoje, o cenário é outro: já se fala em sobrevida global em torno de dois a três anos se o paciente receber terapias-alvo, podendo chegar a dez anos em alguns casos.

“O adenocarcinoma é o subtipo do câncer de pulmão que mais se beneficiou do avanço da genômica e, por isso, ele é o principal alvo do nosso estudo”, explica a pesquisadora Letícia Ferro Leal, cossupervisora do estudo. “Genes como EGFR, ALK e KRAS têm o que chamamos de ‘acionabilidade’. Isso significa que, quando identificamos uma alteração dessas no paciente, existe uma droga-alvo capaz de agir diretamente sobre ela”, diz.

Ao todo, o estudo examinou 32 amostras de plasma de 30 pacientes. A maioria deles não havia recebido nenhum tratamento anteriormente, mas também foram incluídos pacientes previamente tratados e quatro participantes de um programa de rastreamento de câncer de pulmão. Os pesquisadores então usaram um painel

comercial desenhado especificamente para mutações conhecidas no adenocarcinoma e buscaram alterações em 11 genes relacionados ao desenvolvimento do tumor. O desempenho da técnica surpreendeu: 65,6% das amostras apresentaram mutações, sendo que essa taxa chegou a 87,5% entre os pacientes que já tinham passado por alguma terapia.

As mutações mais frequentes ocorreram nos genes TP53 (40,6%), KRAS (28,1%) e EGFR (12,5%). Embora o TP53 seja o gene mais mutado em diferentes tipos de câncer, ainda não existe uma droga específica para ele. Já as alterações em EGFR e uma alteração específica em KRAS (p.G12C) são diretamente acionáveis – no caso de EGFR, com várias opções de medicamentos já aprovados no Brasil. Uma delas, a mutação EGFR p.T790M, ligada à resistência ao tratamento, foi identificada em uma das amostras analisadas.

“Esse tipo de mutação pode surgir mesmo em pacientes que inicialmente respondem bem ao tratamento. No entanto, ela costuma ser detectada quando o paciente já apresentou progressão da doença. O mesmo ocorre em pacientes com mutações em outros genes, tratados com outras terapias-alvo. É um grande desafio da oncologia”, afirma Leal.

Um dos achados mais marcantes do estudo ocorreu no grupo de rastreamento: um participante assintomático apresentou uma mutação no gene TP53 seis meses antes do diagnóstico de câncer. Para os pesquisadores, isso demonstra o potencial da biópsia líquida como ferramenta complementar ao rastreamento de populações de risco, especialmente fumantes e ex-fumantes.

Tempo é crucial

Na prática clínica, explica a pesquisadora, o grande diferencial da realização da biópsia líquida para câncer de pulmão é o tempo. Enquanto a análise convencional do tumor obtido por biópsia ou cirurgia pode levar semanas entre coleta, processamento da amostra, avaliação em patologia e liberação do laudo, a biópsia líquida encurta consideravelmente esse caminho.

“O tempo é um fator crucial quando falamos em câncer de pulmão. Quando fazemos a biópsia do tecido, precisamos considerar o tempo que o paciente esperou para conseguir agendar a biópsia ou a cirurgia. Somente após esse período começa a contar o tempo de processamento da amostra e de análise molecular. No melhor dos cenários, esse laudo leva em torno de duas semanas a partir da coleta. Com a biópsia líquida, fazemos a coleta a qualquer momento e o

resultado pode sair em dois dias, antecipando o início do tratamento”, explica a pesquisadora.

Além da agilidade e redução do tempo de resposta, o estudo mostrou outra vantagem: o painel utilizado foi capaz de detectar ctDNA mesmo em amostras congeladas, sem a necessidade de tubos especiais ou transporte imediato para laboratórios especializados, como costuma acontecer. Isso amplia a possibilidade de adoção do método em serviços públicos de saúde, que nem sempre dispõem de estrutura complexa para testes moleculares.

Custo ainda é barreira

Apesar dos resultados promissores, Leal reconhece que a incorporação da biópsia líquida à rotina do sistema público de saúde no Brasil ainda enfrenta barreiras importantes, especialmente econômicas. O teste utilizado no estudo custa cerca de R\$ 6 mil por paciente. Embora o valor possa diminuir com o aumento da concorrência entre empresas de sequenciamento genético, essa quantia ainda é elevada para a maior parte da população.

No setor privado, diversas terapias-alvo já estão disponíveis por meio do rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). No Sistema Único de Saúde (SUS), as opções são escassas e restritas a alguns centros de referência, sendo que poucos deles conseguem oferecer testes moleculares rotineiros. “Às vezes, o paciente até tem condições de pagar pelo teste, mas não consegue custear a terapia, que pode chegar a R\$ 40 mil por mês. Por isso ainda existem muitos casos de judicialização”, comenta Leal.

Leal também ressalta que, embora o painel usado pelos pesquisadores seja altamente sensível (chegando a ser dez vezes mais sensível do que alguns testes feitos em tecido do tumor), um resultado negativo não exclui a presença de mutações. “Se a biópsia líquida não detecta nenhuma alteração, é preciso confirmar com o tecido. Ainda não podemos substituir completamente a biópsia convencional, são exames complementares”, afirma a pesquisadora. Isso se deve, em parte, à dificuldade de detecção de mutações em estágios iniciais da doença, quando o volume de DNA tumoral circulante é muito pequeno.

Apesar das limitações, a conclusão dos pesquisadores é que a biópsia líquida tem potencial de acelerar diagnósticos, orientar de forma mais precisa o tratamento e antecipar decisões clínicas em pacientes com câncer de pulmão. O estudo reforça que a estratégia é viável, pode ser incorporada à rotina hospitalar no Brasil e tem

condições de beneficiar pacientes tanto com tumores iniciais quanto avançados.

“Nosso trabalho mostra que é possível detectar várias mutações ao mesmo tempo, reduzir o tempo de resposta e usar amostras que não exigem coleta especial. Isso antecipa o início do tratamento e pode mudar o desfecho do paciente”, resume Leal. A expectativa é que, com a queda dos custos de sequenciamento e a ampliação da oferta de testes, o acesso à medicina personalizada no câncer de pulmão se torne cada vez mais próximo da realidade brasileira.

O artigo Feasibility of a ctDNA multigenic panel for non-small-cell lung cancer early detection and disease surveillance pode ser lido em: febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1878-0261.70131.

<https://agencia.fapesp.br/biopsia-liquida-avanca-como-ferramenta-para-detectar-mutacoes-em-cancer-de-pulmao/56789>

Veículo: Online -> Agência de Notícias -> Agência de Notícias - Agência FAPESP