

A importância da biópsia líquida no diagnóstico oncológico

The importance of liquid biopsy in cancer diagnosis

DOI:10.34117/bjdv8n7-288

Recebimento dos originais: 23/05/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Priscilla Alves Pinheiro

Graduação em Biomedicina pelo Centro Universitário (ICESP)

Instituição: Centro Universitário (ICESP)

Endereço: R 536, R. 300, Qs 5, Rua 300, 482, Brasília - DF

E-mail: priscila.pinheiro@icesp.br

Eduardo Gomes de Mendonça

Doutor em Bioquímica Agrícola

Instituição: Centro Universitário (ICESP)

Endereço: R 536, R. 300, Qs 5, Rua 300, 482, Brasília - DF

E-mail: eduardo.mendonca@icesp.edu.br

Erica C.C Caldas Rosa

Doutora em Ciências da Saúde

Instituição: Centro Universitário (ICESP)

Endereço: R 536, R. 300, Qs 5, Rua 300, 482, Brasília – DF

E-mail: erica.campos@icesp.edu.br

RESUMO

Introdução: A biópsia Líquida veio para auxiliar na ampliação dos estudos de vários cânceres, pois esta doença é uma das que mais causa mortes no mundo. Essa nova metodologia vem para detectar células e fragmentos de origem tumoral. **Objetivo:** É descrever a técnica de diagnóstico por biópsia líquida para os cânceres existentes e aprofundado na definição da importância da biópsia líquida na detecção de uma gama de biomarcadores tumorais. **Metodologia:** Este é um estudo do tipo transversal qualitativo através de uma revisão bibliográfica sobre “Biópsia Líquida”. Existe uma vasta bibliografia com fontes seguras nas informações sobre esse assunto. Que amplia o conhecimento de profissionais da área da saúde e principalmente ajudar pacientes com câncer. **Conclusão:** Esse artigo mostra como a Biópsia Líquida é relevante nas pesquisas de diversos cânceres, a partir da coleta de sangue para a detecção de analitos como CTC’s, cfDNA, exossomos entre outros, pois esses biomarcadores esclarecem melhor os tumores do que na Biópsia Tradicional, que é um método menos específico e bem mais desconfortável.

Palavras-chave: biópsia líquida, células tumorais circulantes, DNA tumoral circulante.

ABSTRACT

Introduction: Liquid biopsy came to assist in expanding studies of various cancers, as this disease is one of the most deadly in the world. This new methodology comes to detect cells and fragments of tumor origin. **Objective:** To describe the technique of diagnosis by liquid biopsy for existing cancers and to further define the importance of liquid biopsy in

the detection of a range of tumor biomarkers. Methodology: This is a qualitative cross-sectional study through a literature review on "Liquid Biopsy". There is a vast bibliography with reliable sources in the information on this subject. It expands the knowledge of health professionals and mainly helps cancer patients. Conclusion: This article shows how the Liquid Biopsy is relevant in the research of several cancers, from the collection of blood for the detection of analytes such as CTC's, fcDNA, exosomes, among others, because these biomarkers clarify the tumors better than in the Traditional Biopsy, which is a less specific and much more uncomfortable method.

Keywords: liquid biopsy, circulating tumor cells, circulating tumor DNA.

1 INTRODUÇÃO

A biópsia líquida envolve na análise dos biomarcadores de tecido tumoral, sendo usado para análise de urina, saliva, líquido cefalorraquidiano, derrame cerebral pleural e principalmente o sangue. Esse método é realizado para o diagnóstico, como também para o estadiamento e terapêutica dos pacientes oncológicos.

Atualmente, os índices de mortalidade referentes ao câncer apontam um número elevado por mostrar-se necessária a busca por tratamentos mais rápidos e eficazes para o rápido enfrentamento da doença (SALVÀ, 2017).

O câncer é considerado atualmente como uma das doenças que mais causam mortes no mundo. Isso ocorre durante a replicação das células, que em função de algum fator genético e ou epigenético, sofrem mutações que levam à reprodução descontrolada, gerando os vários tipos de cânceres conhecidos. O erro genético das células ocorre também em função da predisposição familiar (SALVÀ, 2017). A epigenética consiste no conjunto de fatores que alteram a expressão gênica de uma célula que não são provenientes da informação genética, mas sim, a partir da transcrição (SILVA, et al, 2020).

Acreditava-se que as células tumorais somente eram encontradas no tecido atingido inicialmente. Em 1896, a hipótese de que haveria Células Tumorais Circulantes (CTC) foi proposta por um cientista australiano chamado Thomas Ashworth. Porém a existência de um método de diagnóstico que leva em consideração as células tumorais e fragmentos de DNA circulantes (cfDNA) na corrente sanguínea só foi proposta em 1977 (AGHAMIR, et al, 2020).

Recentemente a FDA (Food and Drug Administration) aprovou a realização do primeiro teste de biópsia líquida para monitorar cânceres de mama metastático, cólon e próstata usando a medição de (CTC). Três anos depois, em 2016, foi feito o primeiro teste

de biópsia líquida analisando cfDNA. Essa técnica deve ser totalmente considerada complementar, para principalmente o acompanhamento de pacientes com cânceres de difícil acesso (RAMIRO, et al, 2020).

Com os avanços tecnológicos existentes nos últimos anos, como o sequenciamento do genoma humano, a biópsia líquida se tornou cada vez mais viável, considerando que é um método menos invasivo que a biópsia convencional, mais preciso e que possibilita o estadiamento do câncer. Além disso, esse método oferece mais especificidade no diagnóstico, e pode ajudar também no acompanhamento de pacientes com resistência a medicamentos, conseguindo assim, facilitar a conduta terapêutica do tratamento (SAQUICELA, et al, 2019).

O exame de Biópsia Líquida é atualmente de grande importância para o diagnóstico de muitas patologias e principalmente do câncer. O propósito desta revisão bibliográfica é explorar de forma significativa esse assunto para ampliar o conhecimento de profissionais da área da saúde e principalmente ajudar pacientes com câncer.

Diagnósticos e estadiamentos rápidos auxiliam no prognóstico da cura, de forma mais eficaz. No Brasil, essa técnica, por ser de custo elevado, ainda não está em uso pelo SUS (Sistema Único de Saúde). Porém é uma técnica inovadora para acompanhar o diagnóstico e controle de doenças. É notório que essa situação seja passageira e que, em um futuro bem próximo, o SUS também começará a usá-la. Esse método já se encontra em uso na rede particular, sendo analisada por médicos, biomédicos e outros profissionais da área, que se reúnem para discutir cada caso de forma rápida e personalizada.

Portanto, este estudo tem como objetivo geral descrever a técnica de diagnóstico por biópsia líquida para os cânceres existentes e aprofundado na definição da importância da biópsia líquida na detecção de uma gama de biomarcadores tumorais e visa compreender sobre esse novo método de diagnóstico e estadiamento na área oncológica, uma vez que possibilita novos caminhos na busca de tratamentos mais eficientes e menos invasivos.

2 METODOLOGIA

Este é um estudo do tipo transversal qualitativo através de uma revisão bibliográfica sobre “Biópsia Líquida”. A estratégia de busca dos artigos utilizados estão de acordo com as bases de dados importantes na área da saúde, tendo como acesso a Biblioteca Virtual em saúde (BVS), Scielo (SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ONLINE), LILACS (Literatura Latino -Americana e do Caribe em Ciências da Saúde),

INCA (Instituto Nacional do Câncer), FioCruz (Fundação Oswaldo Cruz) e PubMed Central® (literatura de revistas biomédicas e de ciências da vida). Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) utilizados foram “Biópsia Líquida, CTCs, ctDNA, Exossomos , liquid biopsy and traditional biopsy”.

Os critérios de inclusão foram: artigos originais, nacionais e internacionais, em língua portuguesa, espanhola e inglesa, publicados entre 2010 e 2020 (sem eliminar publicações importantes anteriores ao período pesquisado), que tenham como cerne o tema proposto. Artigos que não contemplarem os critérios citados acima serão excluídos da pesquisa.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 CÂNCER E EPIGENÉTICA

A principal alteração da epigenética, para a oncogênese, que vem sendo estudada é a metilação (figura 01). Essa alteração ocorre no DNA, quando é adicionado um grupo metila (-CH₃) em um nucleotídeo específico (citosina), já nas histonas pode haver a metilação ou a acetilação que é a adição de ácido acético (-OCH₃) nos aminoácidos arginina e ou lisina.

“A metilação influencia no perfil das células neoplásicas e, é marcado pela hipermetilação, quanto pela hipometilação, No entanto, a hipermetilação das ilhas de CpG, localizadas nos promotores de genes de supressão tumoral, e a hipometilação global aparentam um importante papel no desenvolvimento do câncer.” (SILVA, et al, 2020).

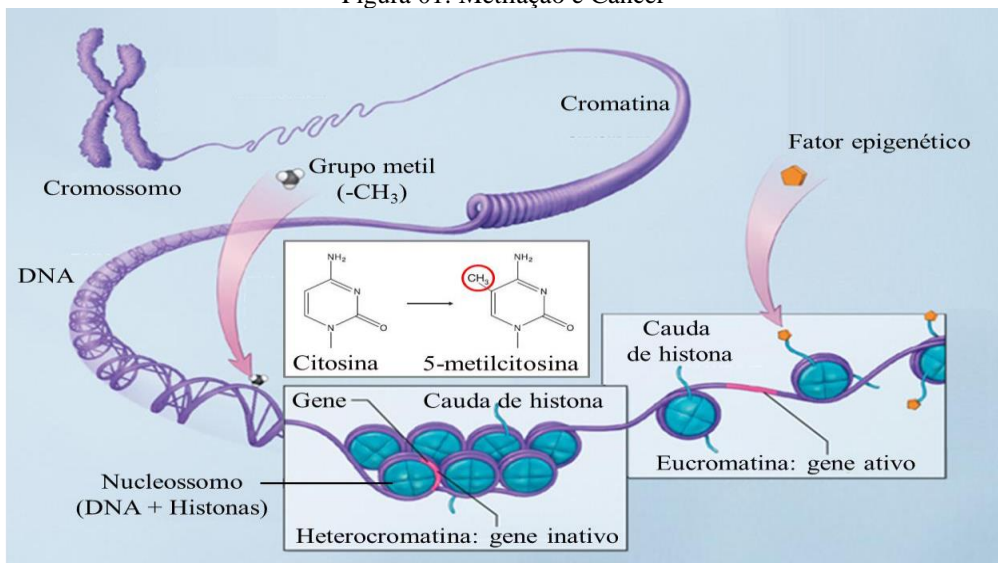
A proteína RB (retinoblastoma) está envolvida na supressão da maioria dos tumores malignos, por meio do controle da reprodução das células. É considerada uma guardiã do ciclo celular e supressão tumoral já que estando não fosforilada controla a repressão da transcrição de genes e proteínas relacionados com a progressão do ciclo celular (Du et al,2009).

3.2 APLICAÇÃO DA BIÓPSIA LÍQUIDA NA MEDICINA DE PRECISÃO

A biópsia líquida, consiste na detecção do DNA tumoral circulante indicando as alterações genômicas das células tumorais, em níveis prematuros ou avançados, usando fluidos corporais para encontrar os biomarcadores que indicam a existência de determinada mutação ou não, sendo assim, usado para identificar a melhor e mais personalizada opção de tratamento para o paciente (Banys-Paluchowski, M., et al. 2020).

O diagnóstico é feito a partir de material coletado, como o sangue ou fluidos biológicos como urina, saliva, líquido cefalorraquidiano (LCR), derrame cerebral pleural ou bile de pacientes com câncer. Embora tenha essas várias opções, o fluido sanguíneo é o mais indicado, pois nele há uma maior possibilidade de encontrar células cancerígenas e fragmentos, auxiliando no prognóstico, tratamento e estadiamento dos cânceres, como de mama, ovário, intestino e outros (ALEGRET, 2020).

Figura 01: Metilação e Câncer



Fonte: Figura modificada de <http://commonfund.nih.gov/epigenomics/figure>

“O termo biópsia líquida é, portanto, usado em contraste com a biópsia de tecido tumoral tradicional obtido cirurgicamente, e envolve a análise de biomarcadores em material tumoral, geralmente isolado da corrente sanguínea ou fluidos biológicos como urina, saliva, líquido cefalorraquidiano (LCR), derrame cerebral pleural ou bile de pacientes com câncer” (RAMIRO, et al, 2020).

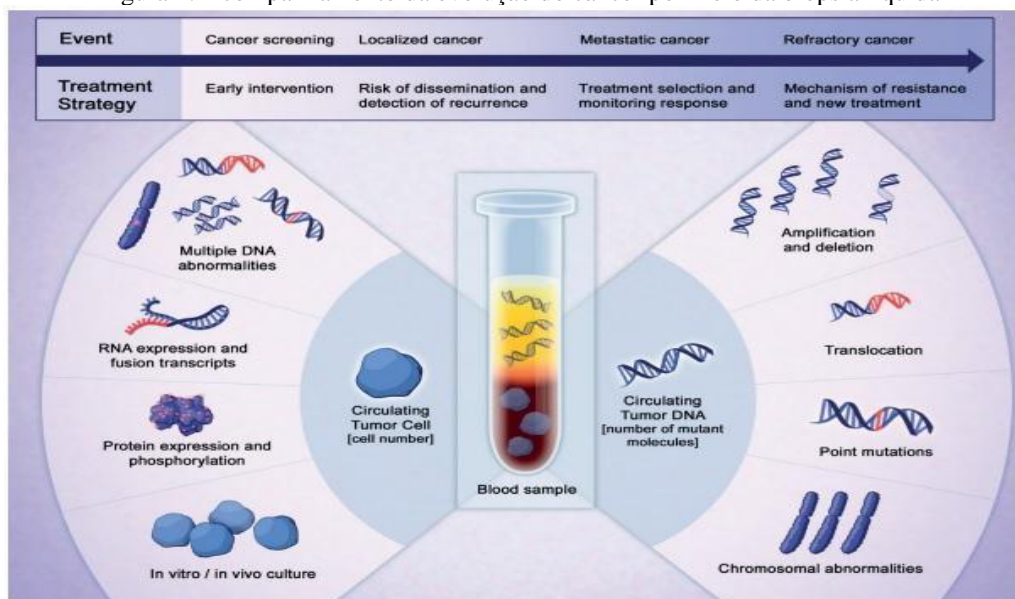
Para complementar o conceito de biópsia líquida de forma mais aprofundada para um bom entendimento, (ARECHEDERRA,2020) a técnica se inicia na identificação de analitos como células tumorais circulantes (CTC), fragmentos de DNA circulante (cfDNA), RNA circulante (cfRNA), metabolitos, proteínas, vesículas extracelulares a partir do sangue periférico, mas em específico CTCs e cfDNA.

”Biomarcadores que são analisados dependem do analito, o tipo de tumor e aplicação clínica e incluem mutações somáticas, deleções, ampliações, fusões gênicas, marcas de metilação do DNA, miRNAs específicos, proteínas e metabólitos, entre outros no diagnóstico” (ARECHEDERRA 2020, p.-2).

Devido às dificuldades apresentadas na terapêutica do câncer que apenas usam métodos tradicionais, têm-se algumas limitações, como dificuldades para alcançar o local do câncer e também, na demora pelos resultados dos exames. Assim, é necessário que surjam novas tecnologias, para buscar melhores prognósticos na área da oncologia. Em busca de novos métodos de diagnóstico, surgiu a biópsia líquida para tentar entender o câncer de forma mais completa, como no diagnóstico, estadiamento e acompanhamento em busca da melhor abordagem terapêutica para pacientes oncológicos. (SAQUICELA, et al, 2019; Wen, G., et al. 2020).

A biópsia líquida possui grande vantagem na especificidade, que pode detectar mutações genéticas e epigenéticas. A maioria dos tumores liberam fragmentos de DNA (cfDNA), Células Tumorais Circulantes (CTC) e exossomos (EXOs) que encontram-se na membrana destas células na circulação, a partir das respostas celulares ao tumor (Figura 02) como na apoptose, necrose e também nos atritos que estas células sofrem aleatoriamente. Assim a nova técnica é utilizada para identificar esses analitos circulantes na corrente sanguínea (CÂMARA, 2019).

Figura 2: Acompanhamento da evolução do câncer por meio da biópsia líquida



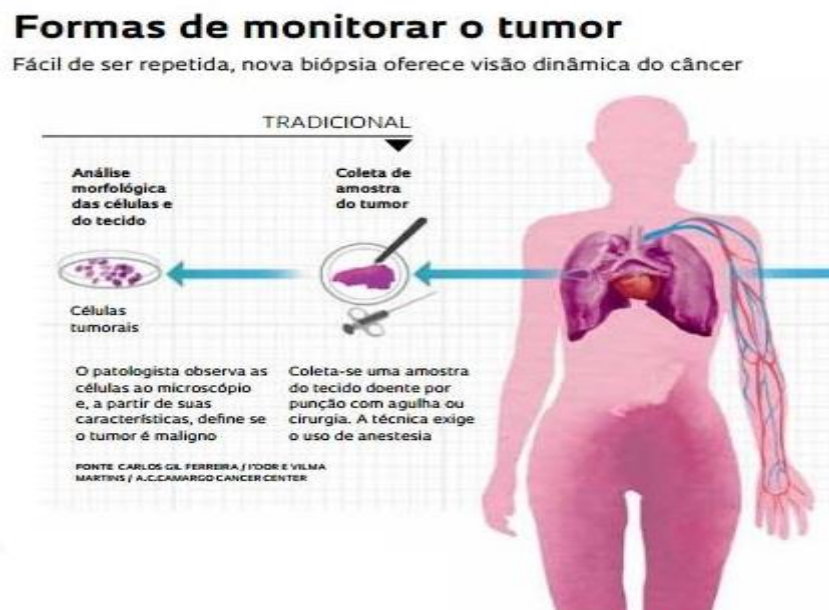
Fonte: Marc Beishon – What can learn from liquid biopsies?. CancerWorld, Number 68 Sept-Oct 2015

3.3 PRINCIPAIS DIFERENÇAS ENTRE BIÓPSIA LÍQUIDA E BIÓPSIA TRADICIONAL

Na biópsia líquida há várias vantagens em comparação à biópsia convencional, sendo elas: minimamente invasiva, praticamente indolor, rapidez no resultado, alto grau

de heterogeneidade que é capaz de analisar várias regiões do nódulo e também permite um acompanhamento longitudinal do tumor (AGHAMIR, et al, 2020). A biópsia tradicional é um exame que consiste na retirada de tecido suspeito (figura 3), em qualquer parte do corpo, para realizar uma análise laboratorial. É um exame invasivo cujo objetivo é saber se nessa amostra há presença de câncer, outras doenças ou alterações celulares permite a avaliação prognóstica da agressividade biológica das células tumorais (AGRAWAL.AK et al, 2012).

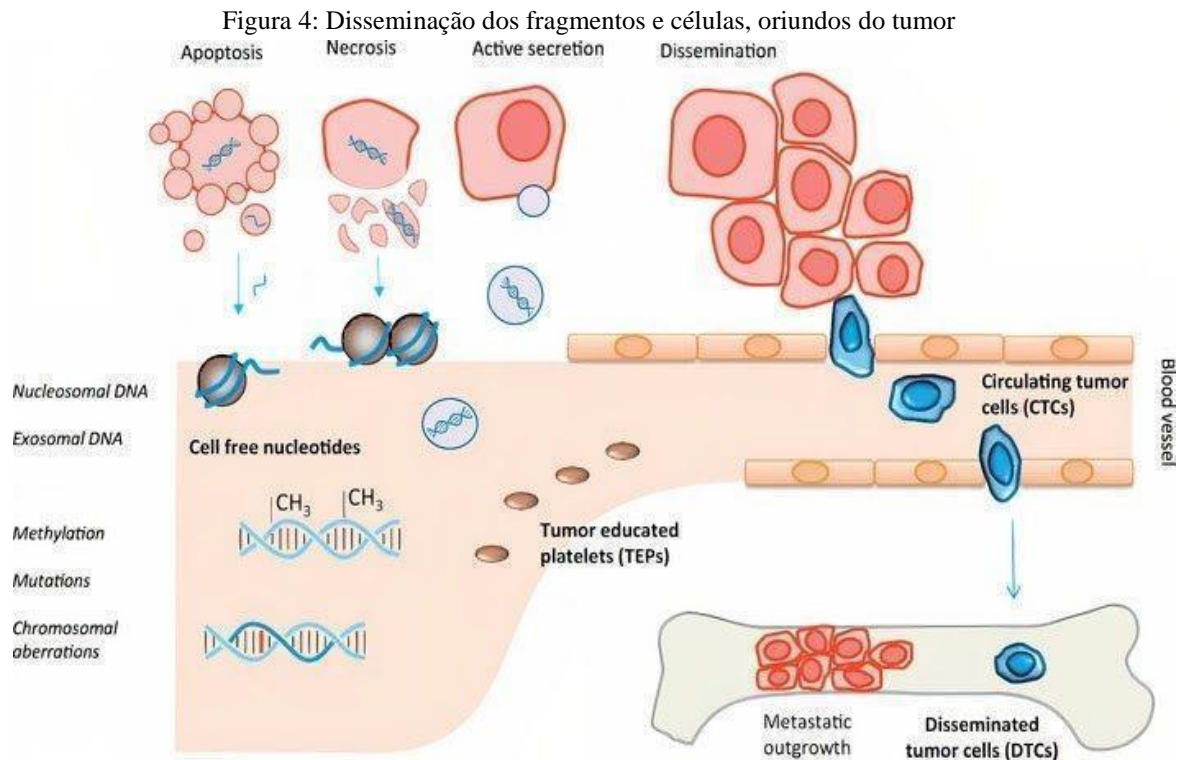
Figura 3: Biópsia tradicional do câncer de mama.



Fonte: modificado de: <http://www.prevencaodecancer.com.br/atualidades.php?id=111>

Já a biópsia líquida consiste em um exame menos invasivo que busca identificar biomarcadores circulantes no sangue e em outros fluidos biológicos, a partir do material genético tumoral (DNA) (Figura 4). A dosagem desses analitos tem bastante utilidade na detecção precoce, na recidiva tumoral, nas metástases e também servem para fazer estimativa do tamanho do tumor e acompanhar o sucesso terapêutico.

Esse método não é totalmente sensível para todos os tipos de tumores e nem tem muita sensibilidade para reconhecer tumores primários, pois no geral, há poucas células, fragmentos e exossomos tumorais circulantes. Porém, uma vez que as células tumorais são encontradas na corrente sanguínea, pode-se fazer exames mais específicos (SALVÀ, 2017).



Fonte: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S2001037018301958-gr1>

3.4 ESTUDOS DOS PRINCIPAIS ANALITOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

As Células Tumorais Circulantes (CTC), tem origem de tumores primários, e elas se desprendem involuntariamente e aleatoriamente do tumor, e entram no sangue onde permanecem circulando nos endotélios por um curto período de tempo. E que para sobreviverem no sangue as CTC's precisam se adaptar às situações em que o ambiente se encontra. Estas células têm características distintas das células normais do corpo, como a densidade e tamanho, medindo cerca de 20 um a 30 um de diâmetro, e pela densidade é possível selecioná-las (SALVÀ, 2017).

O isolamento das CTCs pode ser feito por diversos métodos, porém dois destes são classificados por propriedades biológicas e ou físicas. Na propriedade física é realizada a centrifugação por gradiente de densidade ou microfiltração por fluxo lateral (ALEGRET, 2020).

Durante a centrifugação o material é processado a uma velocidade de 300 e 400 gramas a cada 30 minutos, ao final da centrifugação é separada para filtração, a parte da amostra que contém plasma, células tumorais e plaquetas. A microfiltração por fluxo lateral, consiste no uso de dispositivos com micro poros, formando canais laterais e verticais, que capturam as células tumorais, mas deixam as outras células passarem em função do seu tamanho menor.

Para a filtração biológica é usado o enriquecimento positivo e negativo. No enriquecimento positivo são usados anticorpos que se ligam aos antígenos presentes na superfície das células tumorais. Já o enriquecimento negativo consiste no uso de anticorpos que aglutinam e removem as células que não são tumorais e usam o CD45 para retirar os leucócitos. Após a separação, o isolamento da CTCs, ocorre por meio de técnicas como, a imunofluorescência, imunohistoquímica e imunomagnética, dentre estas a que tem melhor desempenho é a imunomagnética, que separa as células sem o uso de pré tratamento (SALVÀ, 2017).

Na detecção de CTCs por meio da imunomagnética, no câncer de mama, segundo Silva:

“Células do câncer de mama da linhagem (SUM149) podem expressar os marcadores de superfície CD44+ e CD24+, as células poderão ser: CD44+/CD24+, CD44+/CD24-, CD44-/CD24+ e CD44-/CD24-. Nesse esquema o objetivo é isolar as células que expressavam apenas o marcador CD44 +/CD24-. Primeiro foi adicionado à amostra o anticorpo anti-CD24 com esferas não magnetizadas, esse complexo se ligará às células. Imagens microscópicas (20x) de células coradas por imunofluorescência após sua captura por filtração de fluxo lateral. células CD44+/CD24+ e CD44-/CD24+, em seguida, adicionou-se o anticorpo anti CD44 com esferas magnetizadas. Apenas as células CD44 +/CD24- ligaram-se ao complexo anticorpo-esfera-magnética.

Os fragmentos de DNA circulante (cfDNA) ou (ctDNA) aqui neste artigos estão colocados como a mesma molécula, pois em alguns artigos varia essa referência, estes são liberados em processos necróticos e ou apoptóticos, o tamanho geralmente corresponde a 180 pares de base que indicam a sua origem de células que sofreram apoptose. Desde que a técnica de NGS surgiu houve um avanço na pesquisa do cfDNAs, pois até então os testes não conseguiam ter um detalhamento melhor. Estes fragmentos são liberados na corrente sanguínea, como também fragmentos de células normais, sendo que esses cfDNAs são liberados dependendo do tipo de câncer, tamanho e vascularização do tumor. Como são muito sensíveis seu tempo de meia-vida varia entre 16 minutos a 2 horas, isso também vai depender da ação do nosso sistema de defesa, que pode fagocitar e eliminar o cfDNA (SILVA, 2020).

Os Exossomos (EXOs), para Aghamir, essas partículas contém parte do DNA materno e são provenientes de tecido tumoral ou tecido de uma célula normal. Esses fragmentos podem ser capturados por outras células e serem fundidos na membrana plasmática ou com os lisossomos. Essas partículas têm como característica serem ricos

em lipídeos de membrana, como colesterol, ceramida, esfingolipídios e glicerofosfolipídios com longas cadeias alifáticas saturadas (SALVÀ, 2017).

“Se os exossomos se fundem com os lisossomos na célula alvo, seu conteúdo será degradado com enzimas proteolíticas, mas se ao contrário os exossomos se fundirem na membrana plasmática seu conteúdo é liberado no citoplasma da célula produzindo uma modificação parácrina no comportamento da célula alvo” (SALVÀ, 2017).

Assim, entende-se que essas moléculas têm uma participação expressiva na metástase. Elas carregam DNA tumoral para células de órgãos com mais sensibilidade às moléculas encontradas em sua membrana plasmática (SALVA, 2017).

Cabe ressaltar que os CTC 's, fcDNA e os exossomos, são geralmente encontrados em baixas concentrações e com meia vida de aproximadamente 5 horas, sendo necessário que logo após a coleta é realizada a detecção destes analitos (SAQUICELA, et al, 2019). Sendo os exossomos uma fonte mais expressiva e de maior quantidade de informações de material genético do tumor. É necessário que busque mais estudos dos exossomos, pois ainda não foi tão aprofundado (RO- MAY, 2018).

Apesar dos cânceres de útero e ovário serem silenciosos e terem sintomas inicialmente, como perda de peso e apetite, existem dois biomarcadores que indicam o surgimento desses cânceres de 2 a 12 meses antes dos tumores aparecerem. O HE4 e o CA125 são proteínas que predizem a origem da massa tumoral e possibilitam o acompanhamento precoce da metástase. O HE4 foi encontrado em 80% dos casos de câncer, a presença desse biomarcador é comum em cânceres epiteliais (Almeida, 2007).

Estes biomarcadores são usados também para testes de condições não neoplásicas, como a endometriose, doença muito comum em mulheres. Há também o biomarcador, que é indicado no pré-tratamento, no pós tratamento cirúrgico de 2 a 4 semanas e no início da quimioterapia de 3 a 6 meses. Sendo usado apenas para estadiamento, pois não é sensível nem específico para diagnóstico de patologias (ALMEIDA, et al, 2007).

O antígeno carcinoembrionário (CEA) é outro importante marcador biológico encontrado principalmente quando há a presença de um câncer no colo do reto, mas ele também está presente em outros tipos de cânceres como uterino, pulmonar, pancreático ou até mesmo tumores benignos (ALMEIDA, et al, 2007). Além desses biomarcadores, há também os miRNAs produzidos durante a transcrição celular, Em função da sua instabilidade são geralmente encontrados em moléculas extracelulares, eles podem ser

usados como medidores da expressão gênica da célula de quem são oriundos, o que os torna úteis no diagnóstico cancerígeno (ALEGRET, 2020).

3.5 PRINCIPAIS TÉCNICAS UTILIZADAS BIÓPSIA LÍQUIDA

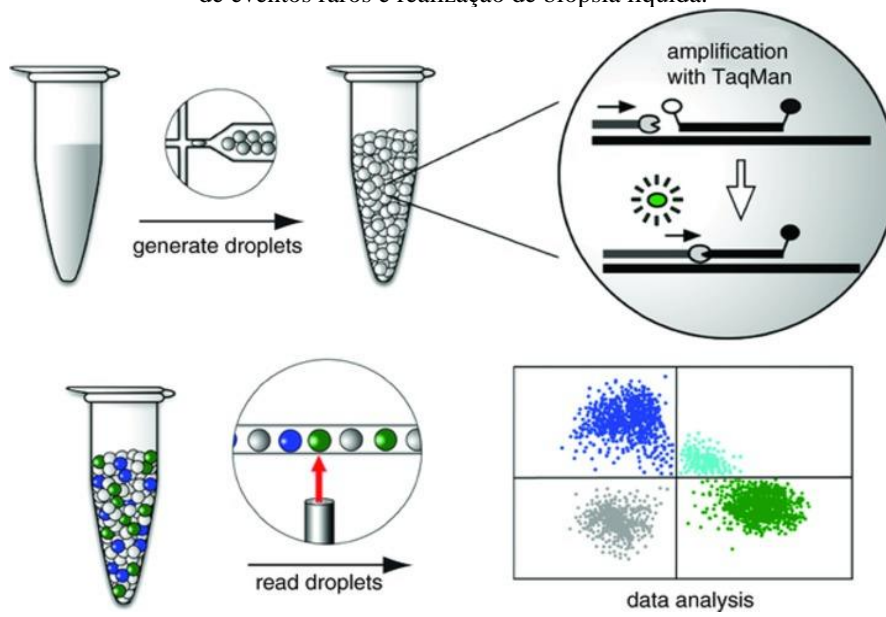
As principais técnicas que demonstram total sensibilidade, a serem utilizadas para o diagnóstico de mutações genética e epigenética são: (PCR convencional), que é a técnica tradicional, porém ainda há o PCRq (PCR quantitativo), ddPCR (PCR quantitativo digital), RT-PCR (Transcriptase reversa) e o NGS (Next Generation Sequence). Há ainda, para os biomarcadores proteicos a fluorometria (JIMENEZ, 2020), pois avaliam somente substâncias pré definidas.

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em tempo real é um método que consiste na duplicação do DNA em média de 30 a 40 ciclos, para obter um resultado satisfatório e usando na reação moléculas alvo como marcadores fluorescentes para detectar o biomarcador desejado (SALVÀ, 2017).

De acordo com Guedes (2020), a PCR serve para diagnóstico no intuito de estadiamento acompanhando mínimas variantes específicas que já são pré definidas. Sendo que o método RT-PCR oferece alta especificidade e rápido resultado, porém baixa sensibilidade e por isso é necessário recorrer a uma biópsia do tecido tumoral tradicional.

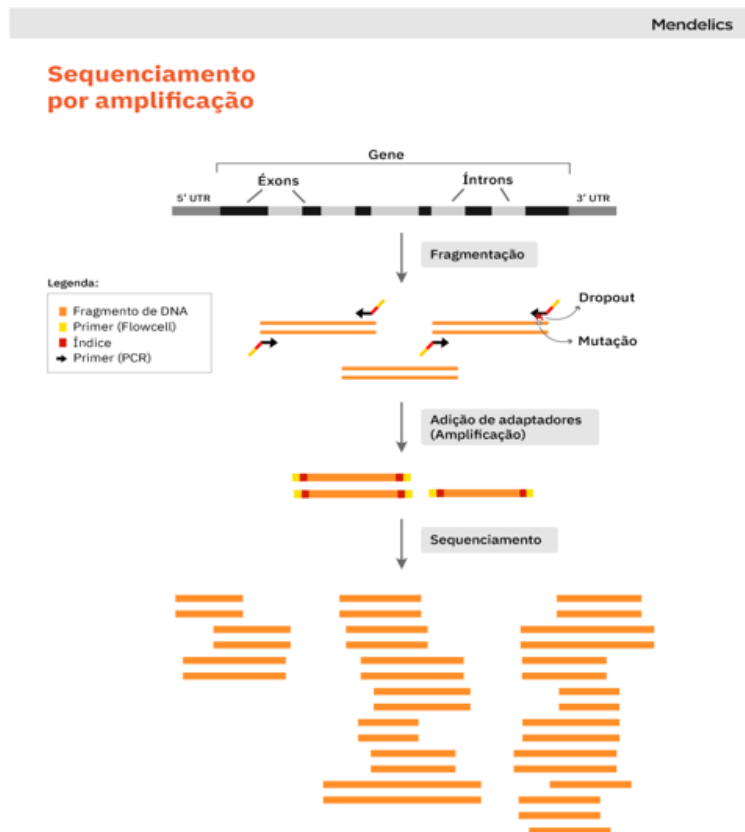
Outra variante do PCR é o PCRq, que faz uma análise quantitativa e com menor custo, porém tem baixo valor para identificação (MURAD, 2020). Outras técnicas que estão ganhando espaço em função de sua eficiência e eficácia, tendo como principal fator a baixa quantidade de ctDNA no sangue periférico, são as técnicas de NGS (Figura 5) e a qPCR, sendo a última mais usada atualmente.

Figura 6: Droplet digital PCR - ddPCR. Técnica que apresenta melhor sensibilidade e permite a detecção de eventos raros e realização de biópsia líquida.



Fonte: <https://www.bio-rad.com/pt-br/category/digital-pcr>

Figura 5: Título: sequenciamento de nova geração NGS



Fonte: <https://blog.mendelics.com.br/ngs-targeted-sequencing/>

A técnica do sequenciamento de última geração (Next-generation sequencing-NGS) é usada para diagnósticos de materiais já determinados e também de novos biomarcadores (ALEGRET, 2020) e por ser mais sensível é possível analisar vários genes em uma única vez, assim este procedimento pode detectar múltiplas variantes em uma amostra, sem mesmo ter um alvo específico ou um prévio conhecimento do analito (GUEDES, 2021).

O ddPCR(Droplet Digital Polymerase Chain Reaction) ou PCR digital em gotas, realiza a análise de material (figura 6), por meio da separação em 20.000 gotas, que sofrem relações individuais. Assim, esse método diminui oscilações na acurácia dos resultados, inibindo casos raros que possam alterar os testes, além de diminuir o volume residual da amostra e a concentração de fatores inibitórios à PCR.

4 DISCUSSÃO

Segundo a pesquisa feita pela Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (Iarc), aproximadamente, 10 milhões de pessoas morreram por cânceres, além disso o número de novos casos desta doença atingiu a marca de 19.9 milhões de pessoas diagnosticadas a cada dois anos.

Considerando esse cenário, a biópsia líquida surge como um método eficiente tanto de diagnóstico quanto de estadiamento. Porém esse método ainda tem alto custo e está em fase de aprimoramento, sendo assim possui pouca informação na revisão de literatura, por isso precisa de mais engajamento científico para produzir mais informações sobre esse assunto e elevar o estado da arte desta técnica, além disso também é necessário haver pesquisas mais detalhadas para entender o código genético do DNA destas células tumorais (SILVA, 2020).

Sendo assim, a Biópsia Líquida é de grande importância, pois atualmente essa doença provoca uma maior incidência de novos casos. Sabemos que alguns fatores como a alimentação, depressão, sedentarismo, tabagismo, alcoolismo entre outros favorecem no prognóstico de pessoas com cânceres, por estes e outros fatores nos traz imensa necessidade de mais pesquisa com tecnologia avançada (MARTINS, 2021).

5 CONCLUSÃO

Por fim, esse artigo mostra como a Biópsia Líquida é relevante nas pesquisas de diversos cânceres, a partir da coleta de sangue para a detecção de analitos como CTC's, cfDNA, exossomos entre outros, pois esses biomarcadores esclarecem melhor os tumores

do que na Biópsia Tradicional, que é um método menos específico e bem mais desconfortável. Essa técnica facilita de forma satisfatória principalmente no prognóstico, estadiamento e terapêutica de pacientes oncológicos.

Apesar de não ser ainda usada pelo SUS, já é realizada nas redes particulares, contudo essa método provavelmente irá ser acrescida para rede pública, pois os kits que são usados estão com custos mais acessíveis; assim, será possível usar essa técnica tanto na rede particular quanto na pública e acredita-se que esta possa em um futuro próximo substituir uma técnica pela outra. A princípio em nossa realidade a Biópsia Líquida é apenas usada concomitantemente, auxiliando assim de forma expressiva a técnica convencional.

AGRADECIMENTOS

Diante de vários obstáculos que enfrentei, agradeço a todos que passaram na minha vida durante essa trajetória, a Deus em primeiro lugar, minha mãe que não está mais entre nós e agora descansando, e a outras pessoas especiais que fizeram de tudo para eu estar aqui finalizando esse curso.

Aos professores, principalmente a minha orientadora Doutora e Professora: Érica Carine C. C. Rosa que teve um papel fundamental na elaboração deste artigo; e que também compreendeu minha situação pessoal. Estarei sempre grata a todos os docentes que participaram na minha graduação desde o início, não esquecerei dos conhecimentos que cada um me propuseram.

Parabéns e gratidão a todos, por essa experiência única que guardarei e levarei para minha vida pessoal e profissional.

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. DOI: 10.1177/2516865720904052. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7050026/?tool=pmcentrez&report=abstract>

AGRAWAL AK, Jelen M, Rudnicki J, Grzebieniak Z, Zukrowski P, Nienartowick E. Molecular markers (c-erbB-2, p53) in breast cancer. **Folia Histochem Cytobiol**. 2008.

ALEGRET, Ramiro Álvarez. Liquid biopsy in oncology: A consensus statement of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. **Revista Española de Patología**, Volume 53, Issue 4, October–December 2020, Pages 234-245, <<https://doi.org/10.1016/j.patol.2019.12.001>>

ALMEIDA, José Ricardo Chamhum de, et al. Marcadores tumorais: Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2007.

1. 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. DOI: <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0009>. Acesso em: 19 de junho de 2021.

BANYS-PALUCHOWSKI, M., et al. (2020). "Liquid Biopsy in Breast Cancer." *Geburtshilfe Frauenheilkd*. **US National Library of Medicine**. 80(11): 1093-1104.

Du W, Searle JS. The rb pathway and cancer therapeutics. *Curr Drug Targets*. 2009;10(7):581-589.

GUEDES, Rafael. Biópsia Líquida é uma nova era do tratamento de câncer. **Varstation**, 30 de novembro de 2020. Disponível em: <https://varstation.com/pt/blog/genetica/biopsia-liquida-e-uma-nova-era-do-tratamento-de-cancer/>. Acesso em: 30 de março de 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 Laboratorio*, Volume 1, Issue 3, 20200036, ISSN 2628-491X, DOI: <<https://doi.org/10.1515/almed-2020-0036>>.

MARTINS, Ivana Ribeiro et al. "Liquid Biopsies: Applications for Cancer Diagnosis and Monitoring" *Genes* 12, no. 3: 349, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes12030349>. Acesso em: 24 de maio de 2021.

MURAD, André Márcio. A Biópsia Líquida na prática oncológica: técnicas mais utilizadas nas análises genômicas de DNA tumoral circulante. **LabNetwork**, 12 de março de 2020. Disponível em: <https://www.labnetwork.com.br/noticias/a-biopsia-liquida-na-pratica-oncologica-tecnicas-mais-utilizadas-nas-analises-genomicas-de-dna-tumoral-circulante>. Acesso em: 25 de maio de 2021.

PALMIROTTA, R. et al. Liquid biopsy of cancer: a multimodal diagnostic tool in clinical oncology. **Ther Adv Med Oncol**, 29 de agosto de 2018, Vol. 10: 1 –24.DOI: <http://doi.org/10.1177/1758835918794630>.

ROMAY, Laura Muinelo; AROZAMENA, Carlos Casas; ABAL, Miguel. Liquid Biopsy in Endometrial Cancer: New Opportunities for Personalized Oncology. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute**. 7 August 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19082311>.

SALVÀ, Jaime Ribes. Biopsia Líquida en el Diagnóstico del Cáncer. **Universitat de Les Illes balears**, 2016-2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11201/146054>.

SAQUICELA, R. S. et al. Capítulo 2: Biópsia líquida: Diagnóstico e monitoramento do câncer- Revisão da Teoria e da Prática Médica 2. **Atena Editora**, 2019. DOI:10.22533/at.ed.072190309. Disponível em: <https://www.atenaeditora.com.br/post-artigo/21014>.

SILVA, Fábio Henrique Ferreira. Biópsia líquida como ferramenta de diagnóstico do câncer: uma revisão da literatura.**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE**, 11 de novembro de 2020. Acesso em: 23 de maio de 2021.

SILVA, Gessika Almeida; CASTRO, Nayara Sousa; FIGUEIREDO, Ronildo Oliveira. Mecanismos epigenéticos e a ação da expressão da proteína BRCA na carcinogênese mamária. **Brazilian Journal of Development**, 28 de outubro de 2020, vol. 6, n. 10. DOI: 10.34117/bjdv6n10-623. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/18961>.

Você sabe o que é ddPCR?. **Labnetwork**, 15 de junho de 2020. Disponível em: <https://www.labnetwork.com.br/noticias/voce-sabe-o-que-e-ddpcr/#:~:text=A%20sigla%20ddPCR%20vem%20de,Digital%20em%20Gotas%2C%20ou%20ddPCR>. Acesso em: 25 de maio de 2021.

WEN, G., et al. "The potential of using blood circular RNA as a liquid biopsy biomarker for human diseases." **Protein Cell**. **Springer Link**, 2020.