

Estudo britânico mostra que um exame de sangue simples pode prever a resposta do câncer de mama avançado à administração dos medicamentos oncológicos. Resultado foi observado em pacientes com e sem mutações específicas

Biópsia líquida avalia eficácia de tratamento

» PALOMA OLIVETO

Um exame de sangue que analisa fragmentos de DNA tumoral poderá antecipar a eficácia da terapia em pacientes com câncer de mama avançado, mesmo antes do início do tratamento. Segundo os autores do estudo, a descoberta, publicada na revista *Clinical Cancer Research*, mostra que é possível monitorar a resposta aos medicamentos com uma técnica não invasiva, identificando rapidamente quem não está se beneficiando do protocolo clínico.

No estudo, cientistas do Instituto de Pesquisa do Câncer de Londres, no Reino Unido, analisaram amostras de sangue de 167 pessoas com câncer de mama avançado. A biópsia líquida, feita no início do tratamento e quatro semanas depois, detectou a presença de quantidades mínimas do DNA do tumor. Os pesquisadores compararam os níveis do material com informações sobre a resposta à terapia, incluindo o tempo de crescimento da doença. Eles observaram uma forte associação entre baixos níveis do chamado DNA tumoral circulante (ctDNA) e a eficácia dos medicamentos.

O ctDNA refere-se a fragmentos de DNA liberados no sangue por células tumorais que passam por morte celular ou liberam material genético ativamente. "Quando um tumor está em desenvolvimento, fragmentos do material genético ou células se desprendem da lesão primária e entram na corrente sanguínea. O exame é capaz de identificar essas partículas antes mesmo que lesões sejam detectadas por exames de imagem, como tomografia ou mamografia", explica Ramon Andrade de Mello, do Centro Médico Paulista High Clinic Brazil, em São Paulo, e vice-presidente da Sociedade Brasileira de Cancerologia.

Além do potencial diagnóstico, o ctDNA oferece uma janela não invasiva para a resposta do câncer à terapia. "Essa tecnologia ajuda a monitorar a evolução da doença, identificar mutações genéticas e orientar ajustes no tratamento, especialmente em terapias-alvo e imunoterapia", destaca Andrade de Mello. O médico afirma que a taxa de eficácia demonstrada em estudos fica em torno de 92%.

Variantes

No estudo britânico, as pacientes participaram do ensaio clínico plasmaMAT-CH. Elas foram agrupadas com base no tipo de câncer de mama e na característica do tumor. O primeiro grupo incluiu mulheres com variantes nos genes ESR1, HER2, AKT1, AKT ou PTEN que receberam tratamentos direcionados para as alterações. O segundo era composto por pessoas com câncer de mama triplo negativo e sem mutação alvo. Elas foram tratadas com uma combinação dos medicamentos olaparib e cerasertib.

Para pacientes do segundo grupo, baixos níveis de ctDNA antes do início do tratamento foram associados a uma sobrevida livre de progressão mais longa – 10,2



A biópsia líquida procura, no sangue, fragmentos do DNA do tumor. Quanto maior for o nível, menor a resposta ao tratamento

Quatro perguntas para

GABRIELLE SCATTOLIN, ONCOLOGISTA E MEMBRO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA (SBOC)



Por que o ctDNA vem sendo considerado um termômetro da resposta ao tratamento em pacientes com câncer de mama avançado?

O ctDNA é a carga de DNA tumoral liberada na corrente sanguínea a partir da morte ou renovação das células sanguíneas. Ele carrega as informações genéticas do tumor e reflete diretamente a carga tumoral ativa, muitas vezes antes que qualquer alteração seja identificável nos exames de imagem. Assim, a medida de DNA circulante tumoral serve para acompanhamento dinâmico e seriado da resposta ou da resistência do tumor aos tratamentos.

Como o ctDNA pode ajudar no acompanhamento do tratamento oncológico?

A queda precoce do ctDNA sugere uma supressão eficaz da doença mesmo quando os exames de imagem ainda mostram doença residual visível. Ou seja, funcionaria como um marcador precoce de eficácia terapêutica, antecipando informações cruciais sobre resposta ou falha terapêutica e permitindo moldar o tratamento oncológico de forma mais eficaz.

Esse exame de sangue poderia, no futuro, ajudar o médico a trocar mais cedo um tratamento que não está funcionando?

Sim. Esse é um dos principais potenciais clínicos do ctDNA segundo o estudo: a identificação precoce da resistência ao tratamento, permitindo a troca antecipada de terapias ineficazes. Dessa forma, se evitariam toxicidades cumulativas secundárias a tratamentos que não estavam funcionando mais, além de possibilitar também a escolha mais rápida de terapias alvo com base em mutações emergentes detectadas no ctDNA. Salienta, porém, que o próprio estudo resalta que esta estratégia ainda precisa de validação em estudos clínicos prospectivos e randomizados antes de ser adotada

como padrão de conduta.

Quais são hoje os principais limites do uso do ctDNA na rotina do Sistema Único de Saúde e da medicina privada?

Há várias limitações a serem superadas antes que o ctDNA se torne uma realidade viável para o manejo das neoplasias malignas. Em relação ao custo, sabemos que os testes de ctDNA são caros, especialmente os painéis genômicos mais amplos, o que é uma barreira tanto no SUS como em serviços privados brasileiros. Além disso, serviços desta complexidade precisariam ser concentrados em grandes centros e laboratórios especializados, o que, pelas dimensões continentais do Brasil, também seria um fator limitante. Sobre a validação científica, faltam muitas respostas, qual o melhor momento para coletar o ctDNA, quais pontes de corte devem ser usados para definir resposta ou falha e como integrar os resultados à prática clínica. Assim, embora promissor pelo racional científico envolvido, ainda há um longo caminho para que o ctDNA seja incorporado nas tomadas de decisões em oncologia. (PO)

meses, em comparação com 4,4 meses. A porcentagem de mulheres que responderam ao tratamento — com redução ou desaparecimento do tumor — foi de 40%

para aquelas com quantidades reduzidas dos fragmentos do câncer, em comparação a 9,7% para aquelas com taxas mais altas.

No primeiro grupo, a associação foi semelhante, porém mais fraca. Nas pacientes com ctDNA indetectável, a doença permaneceu sob controle por 10,6 meses

(contra 3,5 meses). A resposta ao tratamento entre as mulheres com níveis baixos dos fragmentos foi 46,2%, comparado a 7,9% verificado naquelas cujas taxas continuaram altas.

Correlação

No segundo grupo, o exame de sangue após quatro semanas de tratamento também mostrou uma forte correlação entre os níveis de ctDNA e os resultados. Pacientes cujo DNA tumoral não era mais detectável tiveram o câncer controlado por 12 meses, em comparação com 4,3 meses naquelas que ainda tinham material genético circulando no sangue. A resposta ao tratamento também foi significativamente maior para aqueles com ctDNA indetectável: 85,7% responderam à terapia, contra 11,4%.

Iseult Browne, pesquisadora clínica do Instituto de Pesquisa do Câncer de Londres e primeira autora do estudo, conta que os resultados complementam descobertas anteriores da mesma equipe. Em 2020, os cientistas constataram que as biópsias líquidas podem detectar com precisão as alterações genômicas que impulsão o câncer, ajudando a direcionar melhor as terapias. "Nossas descobertas corroboram o uso do ctDNA como um biomarcador não invasivo para prever resultados e monitorar a resposta ao tratamento", afirma.

Personalizadas

"Ao rastrear as alterações no DNA tumoral no sangue apenas algumas semanas após o início do tratamento, podemos começar a identificar quem provavelmente se beneficiará e quem pode precisar de uma abordagem diferente mais cedo", disse, em nota, Nicholas Turner, pesquisador de Oncologia Molecular no Instituto de Pesquisa do Câncer de Londres e líder do estudo. "Isso tem o potencial de tornar as decisões de tratamento mais rápidas, mais personalizadas e, em última análise, mais eficazes para pessoas que vivem com câncer de mama metastático." Turner destacou que as descobertas precisam ser validadas em estudos maiores.

Embora ainda restrita a alguns centros médicos brasileiros — todos da rede privada —, Ramon Andrade de Mello explica que a biópsia líquida já pode ser incorporada na prática clínica, quando há suspeita de recorrência da doença, para avaliar a resposta ao tratamento ou quando os sintomas são claros, apesar de um exame de imagem negativo. "Outra indicação importante é quando uma biópsia convencional traz risco elevado ao paciente", diz.

Para o vice-presidente da Sociedade Brasileira de Cancerologia, a técnica deverá se tornar cada vez mais relevante para diagnosticar e monitorar a resposta ao tratamento. "Esse teste vai complementar os exames de imagem. Ele não substitui, mas agrega agilidade e segurança para acelerar os diagnósticos e proporcionar desfechos positivos contra o câncer."

EFEITO ADICIONAL

Vacina contra herpes-zóster pode retardar envelhecimento

Public Domain/Divulgação



Estudo indica vacinação também ajuda a prevenir infecções

A vacinação contra herpes-zóster não só protege contra a doença infecciosa, como pode contribuir para um envelhecimento biológico mais lento em adultos mais velhos, de acordo com um novo estudo da Escola de Gerontologia Leonard Davis da Universidade do Sul da Califórnia (USC). A pesquisa observacional — não estabelece uma relação de causa e efeito — baseia-se em dados de 3,8 mil pessoas com 70 anos ou mais.

Segundo os autores, mesmo controlando outras variáveis sociodemográficas e de saúde, aqueles que receberam a vacina contra herpes-zóster apresentaram, em média, um envelhecimento biológico geral mais lento em comparação com indivíduos não vacinados. Também chamada de cobreiro, a doença é causada pelo mesmo vírus da catapora (varicela-zóster), reativado após

anos de dormência. O risco é maior para pessoas com 50 anos ou mais e pessoas imunocomprometidas.

Embora as vacinas sejam projetadas para proteger contra infecções agudas, pesquisas recentes destacaram uma possível conexão entre imunizantes para adultos e menores riscos de demência e outras doenças neurodegenerativas. "Esse estudo contribui para as evidências emergentes de que as vacinas podem desempenhar um papel na promoção do envelhecimento saudável, modulando sistemas biológicos além da prevenção de infecções", disse Jung Ki Kim, primeira autora do estudo.

Inflamação

Em média, os indivíduos vacinados apresentaram níveis de inflamação significativamente menores,

envelhecimento epigenético e transcriptômico (alterações na forma como os genes são transcritos em RNA usado para criar proteínas) mais lento e pontuações compostas de amadurecimento biológico mais baixas. "Embora os mecanismos biológicos exatos ainda precisem ser compreendidos, o potencial da vacinação para reduzir a inflamação a torna uma adição promissora a estratégias mais amplas voltadas para a promoção da resiliência e o retardado do declínio relacionado à idade", acredita Kim.

Os autores ressaltam que são necessárias mais pesquisas para replicar e ampliar os resultados. Concluem, porém, que "o estudo contribui para um crescente conjunto de trabalhos que sugerem que as vacinas podem desempenhar um papel nas estratégias de envelhecimento saudável, além da simples prevenção de doenças agudas".