

# La biopsia liquida

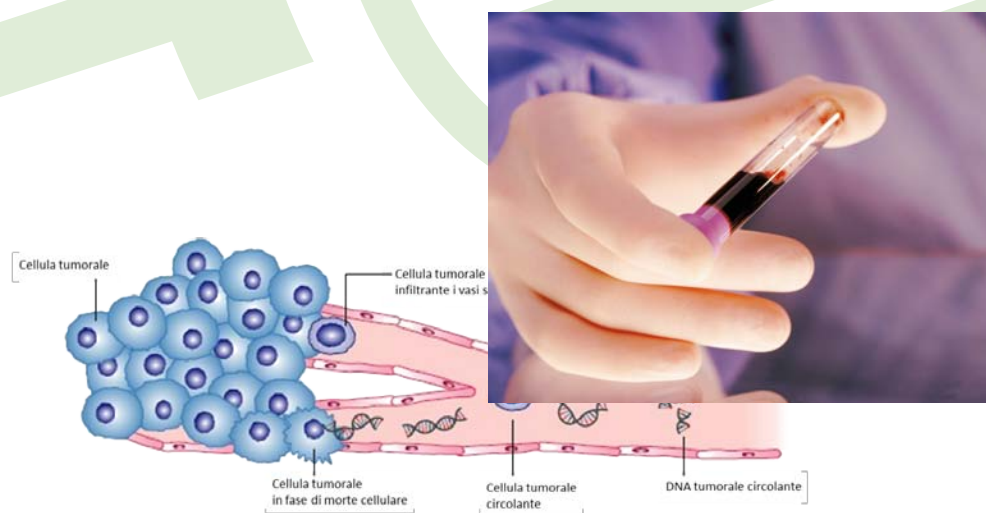
## informazioni per i pazienti

A cura di Alessandro Inno e Giulio Metro  
maggio 2017



# Indice

|   |   |
|---|---|
| Cos'è la biopsia tradizionale e a cosa serve?             | 3 |
| Cosa si intende per biopsia liquida?                      | 4 |
| Quali sono i potenziali vantaggi della biopsia liquida?   | 6 |
| Quali sono i limiti della biopsia liquida?                | 6 |
| Quali sono le attuali applicazioni della biopsia liquida? | 7 |



## Gruppo di lavoro

**Coordinamento:** **Stefania Gori**  
*UOC Oncologia Medica*  
Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria - Negrar (VR)

**Alessandro Inno**  
*UOC Oncologia Medica*  
Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria, Negrar (VR)

**Giulio Metro**  
*Oncologia Medica*  
Ospedale Santa Maria della Misericordia, Azienda Ospedaliera di Perugia (PG)

**Nicola Normanno**  
*Dipartimento della Ricerca, Struttura Complessa Biologia Cellulare e Bioterapie*  
Istituto Nazionale dei Tumori-Fondazione G. Pascale, Napoli

# Cos'è la biopsia tradizionale e a cosa serve?

## La biopsia rappresenta una procedura essenziale per la diagnosi di tumore.

La biopsia tradizionale consiste nel prelievo di cellule o di tessuto da una sospetta area tumorale presente in un organo solido.

Esistono diversi tipi di biopsia:

- **la biopsia escissionale**, che consiste nella rimozione chirurgica dell'intera area sospetta
- **la biopsia incisionale**, che consiste nella rimozione chirurgica di una parte dell'area sospetta
- **l'agobiopsia**, che consiste in un prelievo di cellule o di tessuto dall'area sospetta mediante un ago che può essere di diverso calibro a seconda dei casi; se si utilizza un ago di piccolo calibro si parla di "biopsia con ago sottile" o "agoaspirato", mentre se si utilizza un ago di grosso calibro si parla di "core biopsy" (Figura 1).

A seconda della sede, la biopsia può essere effettuata mediante differenti approcci:

- **biopsia cutanea**, se l'area da sottoporre al prelievo è sulla superficie della pelle;
- **biopsia percutanea** (biopsia di un organo profondo effettuata dall'esterno, attraverso la cute); in tal caso l'operatore può essere coadiuvato da strumentazioni radiologiche quali l'ecografia o la TAC che fungano da guida per individuare il punto più appropriato in cui effettuare il prelievo (Figura 1);
- **biopsia endoscopica** (biopsia effettuata mediante un endoscopio); in tal caso la biopsia viene effettuata mediante endoscopio, un tubo flessibile che viene introdotto attraverso un orifizio naturale (ad esempio naso, bocca, ano) e, oltre a consentire la visualizzazione mediante telecamera degli organi cavi in cui viene inserito, permette l'esecuzione di biopsie a carico della parete di tali organi: esempi di endoscopia sono la broncoscopia (per lo studio della trachea e dei bronchi), la esofago-gastro-duodenoscopia (per lo studio delle prime vie digestive) e la colonscopia (per lo studio dell'ultima parte dell'intestino).
- **biopsia mediante esplorazione chirurgica** di un distretto corporeo (addome, torace, mediastino),

che può essere effettuata a cielo aperto, mediante dissezione chirurgica della parete dell'addome (**laparotomia**) o del torace (**toracotomia**) o mediante introduzione di fibre ottiche e strumenti per biopsia attraverso piccole incisioni dell'addome (**laparoscopia**), del torace (**toracoscopia**) o del mediastino (**mediastinoscopia**). Queste metodiche vengono generalmente utilizzate soltanto se non è praticabile la biopsia percutanea o endoscopica.

## Il campione prelevato mediante biopsia

viene poi analizzato dal patologo che, avvalendosi di particolari tecniche di preparazione e colorazione del campione ed osservando il campione così allestito al microscopio, effettua l'**esame citologico** (se il campione è costituito da cellule) o l'**esame istologico** (se il campione è costituito da un frammento di tessuto). Tali esami consentono di formulare la diagnosi di tumore e di identificarne il tipo; in un secondo momento il patologo può effettuare analisi di tipo molecolare sul materiale prelevato con la biopsia in modo da ottenere ulteriori informazioni sulla prognosi del tumore nonché sull'efficacia di un determinato trattamento anti-tumorale. Per alcuni tipi di tumore infatti, si possono effettuare **analisi molecolari** per specifiche alterazioni genetiche che sono in grado di identificare quali sono i tumori maggiormente sensibili al trattamento con farmaci a bersaglio molecolare.

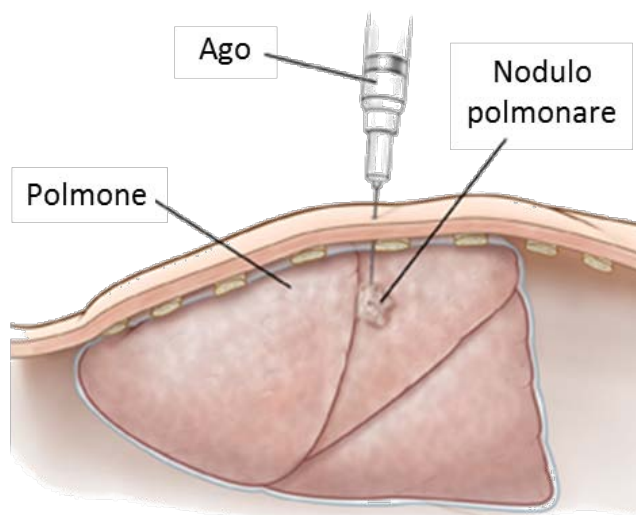


Fig. 1 Agobiopsia percutanea di un nodulo polmonare sospetto

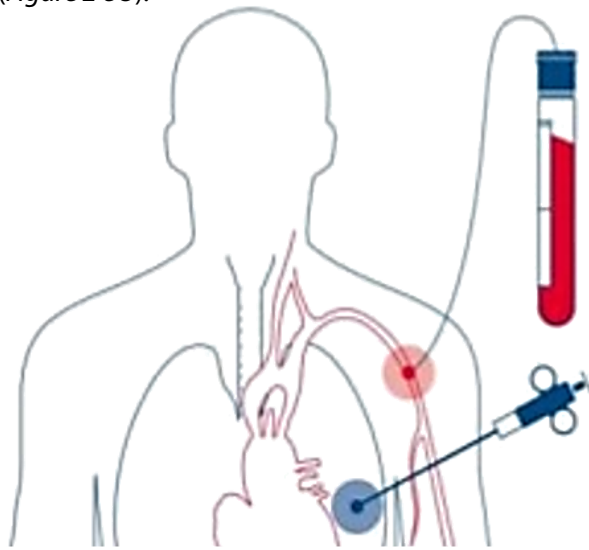


# Cosa si intende per biopsia liquida?

Col termine **biopsia liquida** ci si riferisce alla possibilità di effettuare analisi su materiale di origine tumorale (cellule, proteine, DNA oppure RNA) che può essere ottenuto da un liquido corporeo (generalmente si tratta di un **prelievo di sangue**). (Figure 2 e 3).

Il termine biopsia liquida è una definizione impropria che spesso ingenera malintesi. Infatti, la biopsia liquida **non** consente di effettuare una diagnosi di cancro: la diagnosi di cancro viene effettuata su tessuto tumorale.

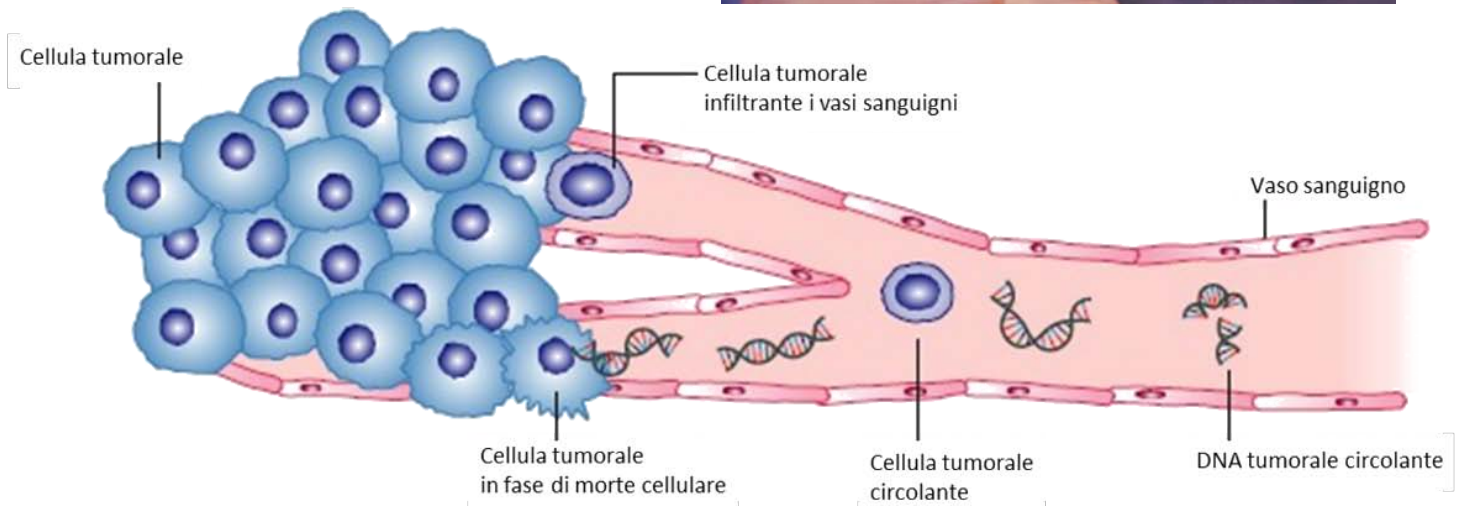
**La biopsia liquida può invece essere utilizzata per la identificazione di marcatori prognostici o predittivi.**



Biopsia liquida

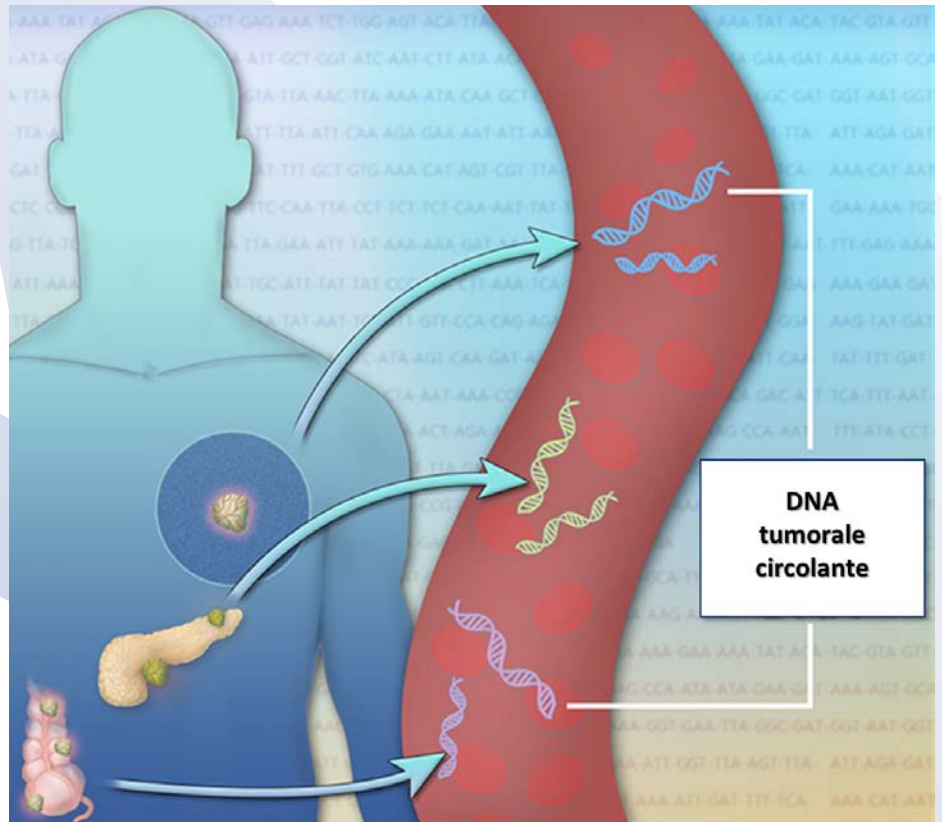
Biopsia tissutale

**Fig. 2** La biopsia liquida è una procedura minimamente invasiva che consiste in un prelievo di sangue, a differenza della biopsia tissutale che è una procedura invasiva che consiste nel prelievo di cellule o tessuto



**Fig. 3** Cellule tumorali circolanti e DNA tumorale circolante

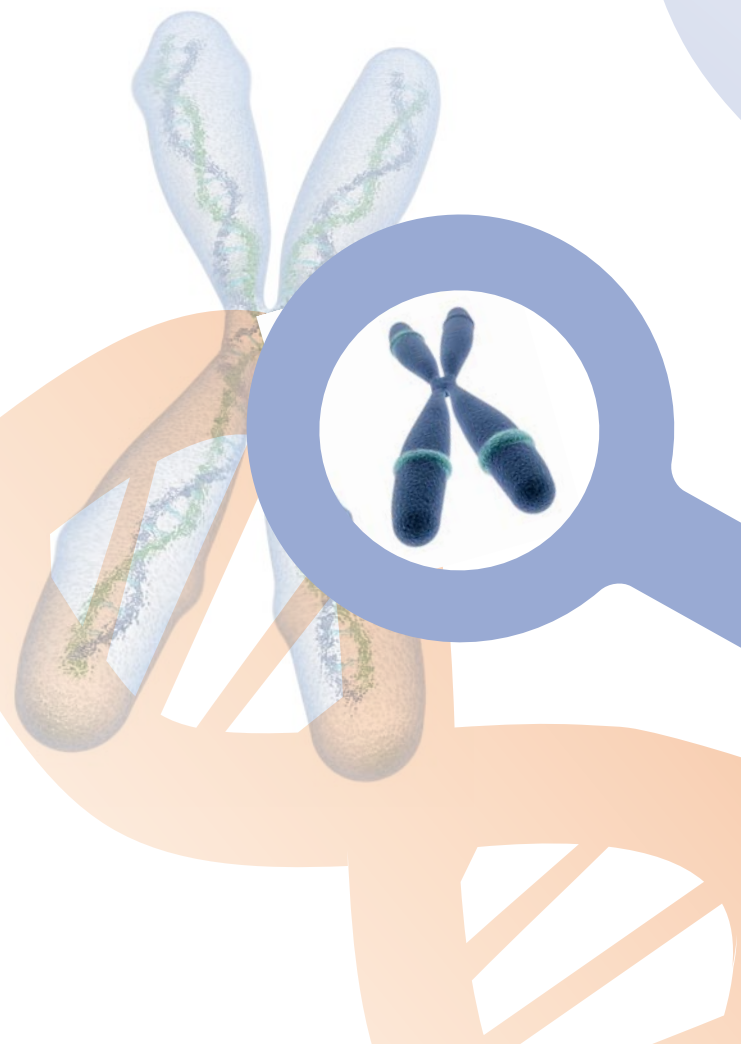
**Fig. 4** Il DNA tumorale circolante è rappresentativo dell'intera malattia tumorale



Le analisi effettuate sul sangue sono state principalmente rivolte allo studio delle cellule tumorali circolanti e del DNA tumorale circolante. (Figure 3 e 4).

**Le cellule tumorali circolanti** sono cellule tumorali che si distaccano dal tessuto tumorale per poi migrare attraverso i vasi sanguigni. Tali cellule possono essere identificate ed isolate nel prelievo di sangue di una frazione di pazienti affetti da tumore, ma sono presenti generalmente in numero estremamente esiguo.

La bassa frequenza di tali cellule nel sangue dei pazienti, insieme alla complessità ed ai costi della procedura necessaria per il loro isolamento, hanno finora limitato la diffusione su larga scala nella pratica clinica dell'analisi delle cellule tumorali circolanti. Maggiormente utilizzata invece è la **ricerca del DNA tumorale circolante** il cui impiego è entrato nella pratica clinica. Il DNA tumorale circolante è rilasciato nel sangue dalle cellule tumorali che muoiono. Una volta isolato dal sangue dei pazienti può essere sottoposto ad **analisi molecolari** che possono fornire importanti informazioni. In particolare, l'analisi del DNA tumorale circolante può riscontrare la presenza o l'assenza di mutazioni in specifici geni del tumore che possono rendere la malattia sensibile o resistente al trattamento con farmaci a bersaglio molecolare.



# Quali sono i potenziali **vantaggi** della biopsia liquida?

I vantaggi principali della biopsia liquida rispetto a quella tradizionale sono i seguenti:

**È una procedura rapida e minimamente invasiva**, in quanto si tratta di un semplice prelievo di sangue le cui complicanze sono pressoché trascurabili, a differenza della biopsia tradizionale che è più invasiva, potenzialmente gravata da maggiori complicanze e che può richiedere tempistiche più lunghe.

**Può essere ripetuta** periodicamente in modo semplice e sicuro. Il tumore è una malattia le cui caratteristiche molecolari possono modificarsi nel tempo, anche in relazione al trattamento che viene effettuato. Avere informazioni aggiornate in tempo reale su come il tumore si sta modificando può essere utile al clinico per effettuare le scelte terapeutiche più appropriate.



# Quali sono i **limiti** della biopsia liquida?

I principali limiti attuali della biopsia liquida rispetto a quella tradizionale sono i seguenti:

**Non fornisce le informazioni necessarie per la diagnosi di tumore.** Il DNA tumorale circolante consente di verificare la presenza o l'assenza di specifiche alterazioni, ma non sostituisce l'esame citologico o istologico, possibile soltanto con la biopsia tradizionale, il quale rimane essenziale per formulare la diagnosi di tumore e identificarne il tipo.

Nel caso in cui l'analisi del DNA tumorale circolante rilevi una **alterazione genetica** specifica per un tipo di tumore, il risultato del test è estremamente affidabile. Se invece l'analisi del DNA circolante non dovesse rilevare alcuna alterazione genetica, tale risultato potrebbe non essere affidabile e, se possibile, andrebbe effettuata una biopsia tradizionale per effettuare una ulteriore analisi.



# Quali sono le attuali applicazioni della biopsia liquida?

## **Nella pratica clinica, la biopsia liquida ha indicazioni limitate.**

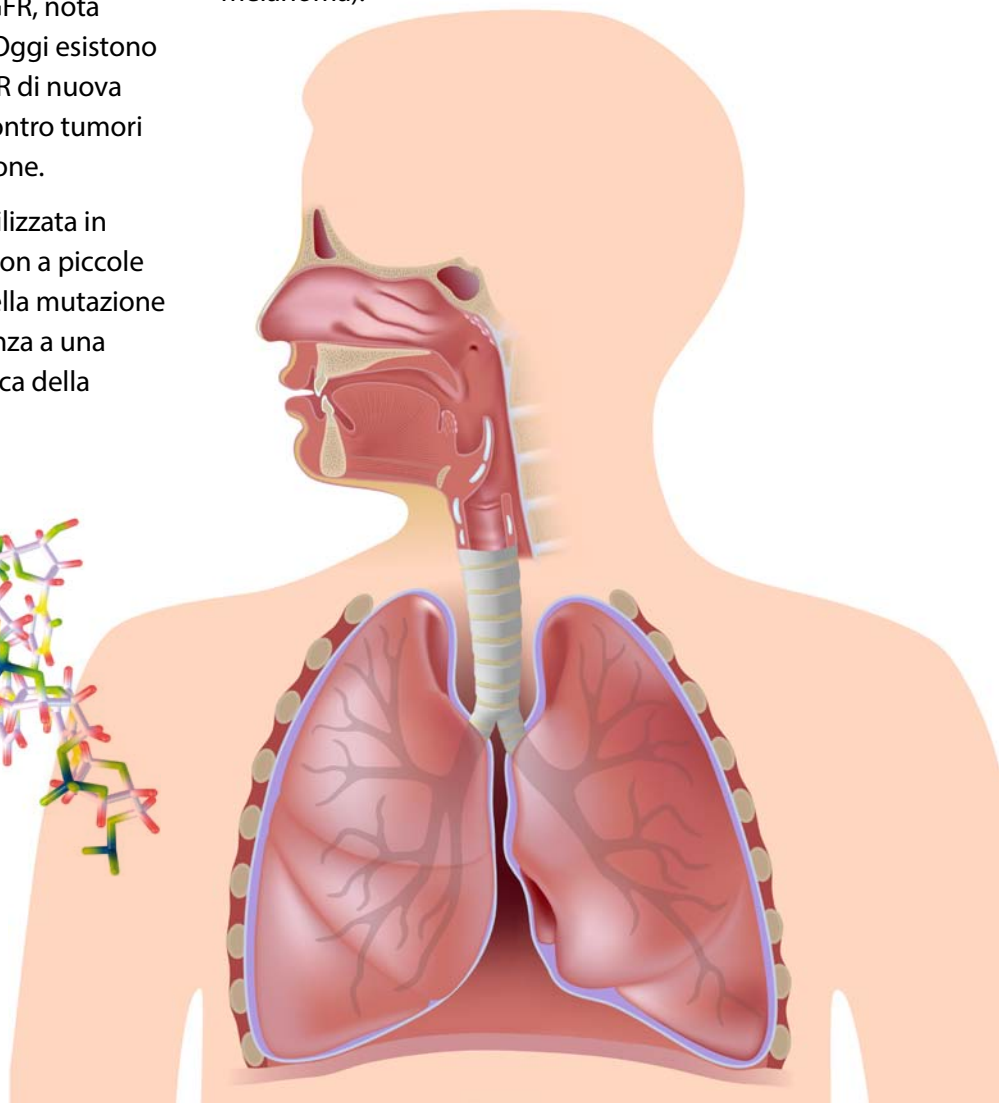
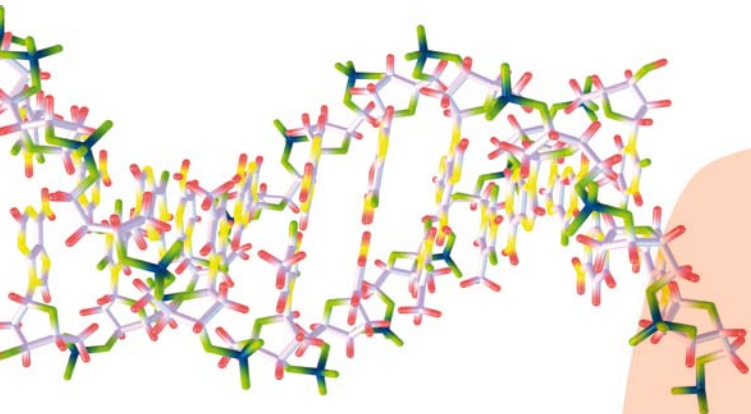
Attualmente, infatti, la biopsia liquida è utilizzata per l'analisi del gene EGFR nel DNA tumorale circolante in caso di tumore polmonare non a piccole cellule con metastasi a distanza, quando il materiale proveniente dalla biopsia tradizionale non sia sufficiente per effettuare tale esame.

È importante avere informazioni relative al gene dell'EGFR sia prima dell'inizio della terapia anti-tumorale che durante il trattamento. Infatti, se alla diagnosi sono presenti specifiche mutazioni a carico di questo gene, il trattamento più efficace è rappresentato da farmaci inibitori di EGFR e non dalla chemioterapia tradizionale. Inoltre, nel corso del trattamento con i farmaci inibitori di EGFR, il tumore può diventare resistente alla terapia ed in circa il 50% dei casi la resistenza è dovuta all'emergenza di una ulteriore mutazione del gene EGFR, nota come mutazione di resistenza T790M. Oggi esistono dei farmaci denominati inibitori di EGFR di nuova generazione che sono efficaci anche contro tumori che abbiano sviluppato questa mutazione.

La biopsia liquida può essere quindi utilizzata in pazienti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule sia alla diagnosi per la ricerca della mutazione dell'EGFR, sia al momento della resistenza a una terapia con inibitori di EGFR per la ricerca della mutazione T790M.

**Nel paziente alla diagnosi è tuttavia sempre necessaria una biopsia tessutale per la valutazione istologica. Nei pazienti che diventano resistenti agli inibitori di EGFR, la biopsia liquida viene invece spesso proposta come primo approccio diagnostico per la ricerca della mutazione T790M, in quanto procedura più rapida e meno invasiva della biopsia tradizionale. Tuttavia, in caso di risultato negativo è indispensabile procedere alla biopsia tessutale a causa della bassa sensibilità della analisi effettuata sul DNA tumorale circolante.**

Sebbene le attuali applicazioni della biopsia liquida siano limitate alle neoplasie polmonari, è probabile che grazie alla ricerca in tale ambito il ruolo della biopsia liquida possa essere esteso in un prossimo futuro alla scelta del trattamento ed al monitoraggio della terapia in altri tumori (colon, mammella, ovaio, melanoma).



Vuoi avere sempre con te sul tuo smartphone o tablet i quaderni informativi?



**Puoi consultarli  
con l'app PINO**

PINO (Pazienti Informati Notizie Oncologia), l'app di **Fondazione AIOM** consente di consultare facilmente le informazioni per i pazienti anche su smartphone e tablet.



**INFORMAZIONI  
PER I PAZIENTI**



Associazione Italiana di Oncologia Medica



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Via Nöe, 23 - 20133 Milano  
I piano  
Tel. +39 02 26 68 33 35

[fondazioneaiom@fondazioneaiom.it](mailto:fondazioneaiom@fondazioneaiom.it)  
[presidente@fondazioneaiom.it](mailto:presidente@fondazioneaiom.it)  
[www.fondazioneaiom.it](http://www.fondazioneaiom.it)

Via Nöe, 23 - 20133 Milano  
IV piano  
Tel. +39 02 70 63 02 79  
Fax +39 02 23 60 018  
[aiom.segretario@aiom.it](mailto:aiom.segretario@aiom.it)