



Medicina de Precisão em Oncologia Clínica: Avanços, desafios e direções futuras

Gustavo Antônio Strapasson

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Católica de Pelotas

Endereço: R. Gonçalves Chaves, 373 - Centro, Pelotas - RS, CEP: 96015-560

E-mail: gstrapasson10@gmail.com

ORCID: 0009-0000-1287-6382

Rafael Maia Ferraz de Souza

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso, campus Cáceres

Endereço: Av. São João, S/N - Cavahada, Cáceres - MT, CEP: 78200-000

E-mail: afamaia1514@gmail.com

ORCID: 0009-0007-9554-1238

Renata Bittencourt Ponte

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano, campus Belo Horizonte

Endereço: R. Líbano, 66 - Itapoã, Belo Horizonte - MG, CEP: 31710-03

E-mail: renatabittencourt.ponte@gmail.com

ORCID: 0009-0003-0927-8412

Cristina Gusmao Santiago

Médica Residente em Saúde da Família e da Comunidade

Instituição: Universidade Estadual de Montes Claros

Endereço: Campus Universitário Prof. Darcy Ribeiro, Av. Prof. Rui Braga, s/n - Vila Mauriceia, Montes Claros - MG, 39401-089

E-mail: crisgsantiago@yahoo.com.br

ORCID: 0000-0002-9866-3173

Bárbara Aparecida Braun Pinto Mendes

Graduada em Medicina

Instituição: Centro universitário de Várzea Grande

Endereço: Avenida Dom Orlando Chaves, número 2655, bairro Cristo Rei, Bloco D, Várzea Grande - MT, CEP 78118-000

E-mail: 94barbarabraun@gmail.com

ORCID: 0009-0008-4512-4863

Lucca de Paula Giacometti

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic, campus Araras

Endereço: Av. Dona Renata, 71 - Centro, Araras - SP, CEP: 13606-134

E-mail: lucca_giacometti68@outlook.com

ORCID: 0009-0009-1828-5941



Lúzio Zelles de Alencastro Junior

Graduado em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica De Goiás - Campus I

Endereço: R. 235, 722 - Setor Leste Universitário, Goiânia - GO, CEP: 74605-050

E-mail: luziojunior@hotmail.com

ORCID: 0009-0009-0718-255X

Lorrany Ramos Aguiar

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Maurício de Nassau

Endereço: Av. São Desidério, N° 2440 - CEP: 47.808-180 - Bairro Ribeirão, Barreiras - BA,

CEP: 47808-180

E-mail: lorranyaguiar16@gmail.com

ORCID: 0009-0001-5265-2508

Vanessa Gabrieli Spagnol Goi

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic, campus Araras

Endereço: Av. Dona Renata, 71 - Centro, Araras - SP, CEP: 13606-134

E-mail: vanessagoi18@hotmail.com

ORCID: 0009-0008-5167-5522

Mariana Ribeiro Moreira

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic, campus Araras

Endereço: Av. Dona Renata, 71 - Centro, Araras - SP, CEP: 13606-134

E-mail: dimari_moreira@hotmail.com

ORCID: 0009-0002-5476-9619

Lucas Dias Guaraná

Graduado em Medicina

Instituição: Centro Universitário Uninassau, campus Recife

Endereço: R. Jonathas de Vasconcelos, 92 - Boa Viagem, Recife - PE, CEP: 51021-140

E-mail: lucas.guarana@hotmail.com

ORCID: 0009-0003-9319-6048

RESUMO

A medicina de precisão emergiu como uma abordagem promissora em oncologia clínica, oferecendo potencial para melhorar o diagnóstico, o tratamento e os resultados dos pacientes. Nos últimos anos, foram feitos avanços significativos no campo da medicina de precisão em oncologia clínica, com o desenvolvimento de novas terapias direcionadas e ferramentas de diagnóstico. No entanto, a implementação da medicina de precisão em oncologia também tem sido marcada por desafios significativos, incluindo questões relacionadas com a partilha de dados, privacidade e acesso a tratamentos acessíveis. Neste trabalho de pesquisa, exploraremos os avanços feitos na medicina de precisão em oncologia clínica, os desafios encontrados na implementação desta abordagem e as direções futuras para a medicina de precisão em oncologia clínica. Ao examinar estas questões, pretendemos fornecer uma visão abrangente do estado atual da medicina de precisão em oncologia clínica e do seu potencial para melhorar o tratamento do cancro.

Palavras-chave: Medicina, Pesquisa, Oncologia.



1 INTRODUÇÃO

A medicina de precisão emergiu como uma abordagem promissora em oncologia clínica, oferecendo potencial para melhorar o diagnóstico, o tratamento e os resultados dos pacientes. Nos últimos anos, foram feitos avanços significativos no campo da medicina de precisão em oncologia clínica, com o desenvolvimento de novas terapias direcionadas e ferramentas de diagnóstico. No entanto, a implementação da medicina de precisão em oncologia também tem sido marcada por desafios significativos, incluindo questões relacionadas com a partilha de dados, privacidade e acesso a tratamentos acessíveis. Neste trabalho de pesquisa, exploraremos os avanços feitos na medicina de precisão em oncologia clínica, os desafios encontrados na implementação desta abordagem e as direções futuras para a medicina de precisão em oncologia clínica. Ao examinar estas questões, pretendemos fornecer uma visão abrangente do estado atual da medicina de precisão em oncologia clínica e do seu potencial para melhorar o tratamento do cancro.

2 MEDICINA DE PRECISÃO EM ONCOLOGIA CLÍNICA

2.1 QUE AVANÇOS FORAM FEITOS NO CAMPO DA MEDICINA DE PRECISÃO EM ONCOLOGIA CLÍNICA?

O campo da medicina de precisão em oncologia clínica avançou significativamente nos últimos anos. Os ensaios clínicos em oncologia foram impulsionados para a vanguarda da medicina de precisão mais do que qualquer outra especialidade médica, devido a tecnologias de triagem eficientes [1]. Além disso, informações sobre biologia tumoral foram acumuladas para avançar na medicina de precisão em oncologia clínica [1]. Ensaios clínicos adaptativos estão sendo usados para testar vários tratamentos simultaneamente e fazer ajustes em tempo real, levando ao desenvolvimento de novos desenhos de ensaios clínicos [1]. O uso de biomarcadores e terapias direcionadas melhorou os resultados dos pacientes em oncologia clínica [1], e a radiooncologia pode mostrar a eficácia da medicina de precisão [2]. Além disso, a identificação de marcadores genômicos e moleculares específicos em pacientes com câncer [1] aumentou o potencial da medicina de precisão em oncologia clínica [2]. Por exemplo, a fusão do gene Bcr-Abl na LMC levou ao desenvolvimento do imatinib, um inibidor seletivo do BCR-ABL, que melhorou as taxas de sobrevivência global dos pacientes com LMC para 90% ao longo de 5 anos e 88% ao longo de 8 anos [3]. As terapias baseadas em alvos também melhoraram substancialmente a vida de alguns pacientes em comparação com terapias citotóxicas convencionais, como trastuzumabe, lapatinibe, pertuzumabe ou ado-trastuzumabe emtansina para câncer de mama HER2-positivo [3]. A adição de trastuzumab à quimioterapia retardou significativamente a progressão da doença e aumentou a taxa de resposta objetiva e prolongou o tempo de sobrevivência [3]. A oncologia de precisão envolve a extração de informações importantes de big data médica, incluindo informações genômicas, e dados médicos adicionais, como informações completas do genoma e do epigenoma, são necessários para aumentar o número de pacientes que se beneficiam da



medicina de precisão [4]. O painel de genes direcionados (TGP), juntamente com o sequenciamento de próxima geração, é o método central da medicina de precisão em oncologia, e tecnologias de ponta de IA e TIC são necessárias para analisar dados muito grandes com eficiência e precisão [4]. No entanto, a pesquisa em oncologia de precisão ainda está em sua infância e informações detalhadas sobre mutações genéticas precisam ser levadas em consideração para uma análise eficaz [4]. Estudos recentes identificaram importantes mecanismos moleculares/vias de sinalização no desenvolvimento e progressão do câncer, e a oncologia de precisão baseada em análises ômicas em larga escala usando aprendizado de máquina e técnicas de aprendizado profundo tem sido ativamente estudada [4]. No entanto, a natureza explicativa e interpretativa dos resultados requer maior exploração, e um modelo que permita a compressão de parâmetros sem comprometer o poder expressivo do modelo precisa ser selecionado [4]. As propriedades biológicas de uma mutação genética também variam dependendo da função do gene e da localização da mutação, portanto a redução da dimensionalidade é necessária para uma análise eficaz dos dados brutos [4]. Além disso, os avanços tecnológicos e a pesquisa clínica permitiram que os oncologistas de radiação personalizassem os tratamentos com base em parâmetros clínicos e informações anatômicas [2]. Novos conceitos biológicos, como guiados por biomarcadores

2.2 QUE DESAFIOS FORAM ENCONTRADOS NA IMPLEMENTAÇÃO DA MEDICINA DE PRECISÃO EM ONCOLOGIA?

Apesar dos avanços, a medicina de precisão em oncologia enfrenta inúmeros desafios. Um dos principais desafios é a limitação na disponibilidade de terapias direcionadas para algumas alterações genômicas [5]. Além disso, para obter uma melhor compreensão do significado funcional das alterações genômicas, é necessário um perfil molecular completo [6]. Isto é ainda agravado pela complexidade da interpretação das alterações genômicas e pela exigência de experiência multidisciplinar [5]. Além disso, devido ao custo do perfil genômico e das terapias direcionadas, a implementação da medicina de precisão é uma barreira significativa [5]. Outro desafio é a heterogeneidade tumoral, que consiste em múltiplas subpopulações de células geneticamente distintas que evoluem com o tempo e o tratamento, resultando em heterogeneidade espacial e temporal [7]. Este fenômeno desafiou os pressupostos tradicionais da relativa homogeneidade das células tumorais e da natureza estática dos genomas tumorais ao longo do tempo [7]. Além disso, a implementação da medicina de precisão é desafiada pela compreensão limitada do significado funcional de muitas alterações genômicas, pela disponibilidade de terapias direcionadas para algumas alterações genômicas [5] e pela pressão de retorno de resultados antes do início do tratamento de primeira linha [8]. Além disso, atrasos na análise molecular, na obtenção de amostras de arquivo FFPE da patologia e no prazo entre a biópsia e a decisão terapêutica [8] são desafios. Além disso, o recrutamento de uma coorte de pacientes com diversos tipos de tumores e uma baixa porcentagem de pacientes com tecido adequado



para análise molecular [8] também são desafios significativos. Para ajudar a superar esses desafios, os pesquisadores propuseram vários projetos de ensaios inovadores, como estudos de plataforma, ensaios guarda-chuva e de cesta, e ensaios de polvo e adaptativos, que têm o objetivo comum de usar novos métodos e protocolos mestres para responder a múltiplas perguntas em um único ensaio. [6]. Este tipo de desenho também oferece acesso a ensaios clínicos para um grande número de pacientes em um único ensaio [6]. Além disso, os ensaios clínicos de próxima geração continuam a avaliar tratamentos direcionados selecionados por biomarcadores em pacientes selecionados [6]. Além disso, dados do mundo real, aplicações digitais, registros observacionais estruturados e aprendizado de máquina e IA são papéis emergentes na medicina de precisão [6]. Finalmente, a expansão dos critérios de elegibilidade comuns para pacientes com câncer de pulmão e a ampliação dos critérios de elegibilidade em ensaios clínicos [6] podem aumentar o acesso para mais pacientes com câncer.

2.3 QUAIS SÃO AS DIREÇÕES FUTURAS PARA A MEDICINA DE PRECISÃO EM ONCOLOGIA CLÍNICA?

A medicina de precisão em oncologia tem o potencial de revolucionar o tratamento do câncer e espera-se que tenha um impacto significativo na melhoria dos resultados dos pacientes [9]. No entanto, não é provável que forneça uma solução única para a maioria dos problemas oncológicos [9]. O futuro da medicina de precisão deve envolver a participação ativa do paciente nas decisões de tratamento, aconselhamento pré e pós-teste para testes genômicos e decisões informadas para evitar a venda excessiva da medicina de precisão em oncologia, especialmente em um futuro próximo [9]. É necessária uma abordagem direcionada, que se concentre em questões específicas bem definidas, onde itens acionáveis estão disponíveis [9]. Diretrizes e regulamentos devem ser implementados para controlar o mercado exponencialmente crescente de testes diretos ao consumidor [9]. Intervenções direcionadas são ideais para clones pré-malignos com alguns eventos oncogênicos [9]. O futuro da medicina de precisão em oncologia reside em estratégias de prevenção, como o desenvolvimento de agentes preventivos específicos da síndrome do câncer familiar como ponto de partida e estratégias para limitar o crescimento de clones pré-malignos em toda a população [9]. Uma abordagem personalizada pode incorporar uma variedade de fatores genômicos, epigenéticos, transcriptômicos, proteômicos, metabolômicos e/ou prognósticos específicos do paciente [10]. O tema central da medicina de precisão é que o manejo é individualizado e adaptado a cada paciente e seu tumor, o que se espera que seja um princípio orientador do manejo do câncer no futuro [10]. O uso rotineiro de tratamento biologicamente personalizado apresenta uma grande oportunidade para os oncologistas de radiação integrarem melhor as ciências da radiação e a terapia [10]. Os limites das abordagens atuais baseadas na complexidade do tumor e da biologia do tecido normal do paciente estão sendo apreciados [10]. Ensaios clínicos baseados em medicina de precisão estão em andamento no câncer



de mama triplo negativo (TNBC), e o cenário atual e as direções futuras da medicina de precisão e do TNBC estão sendo resumidos em uma revisão [11]. Cânceres geneticamente semelhantes podem ser tratados de forma semelhante [11] e a Sociedade Americana de Radiação Oncológica deve tomar medidas para promover a radioterapia de precisão em oncologia clínica, envidando esforços para aumentar a conscientização sobre o papel da radiação oncológica de precisão e da radiogenômica, e comprometendo-se com o conceito de oncologia de precisão e especificamente radioterapia de precisão [10]. É necessário um esforço concertado para compreender como levar a radioterapia de precisão à realidade clínica nos próximos dez anos [10]. Biomarcadores preditivos para toxicidade tecidual normal podem permitir o aumento da dose sem efeitos colaterais inaceitáveis, a oncologia de radiação de precisão pode otimizar a proporção terapêutica para pacientes individuais, a radiosensibilidade genômica dos tumores pode ser medida para aumentar a terapia, prevendo aqueles com alto risco de doenças relacionadas à radiação os efeitos colaterais podem melhorar a conformidade do tratamento e a radioterapia pode ser prontamente individualizada [10]. A direção futura da medicina de precisão em oncologia clínica é identificar quais tipos de câncer terão

A medicina de precisão em oncologia clínica registou progressos significativos nos últimos anos, com a utilização de biomarcadores e terapias direcionadas melhorando os resultados dos pacientes. Os ensaios clínicos adaptativos também contribuíram para o desenvolvimento de novos desenhos de ensaios clínicos, permitindo ajustes em tempo real e o teste de vários tratamentos simultaneamente. A radioterapia oncológica demonstrou a eficácia da medicina de precisão, e a Sociedade Americana de Radioterapia Oncológica deve tomar medidas para promover a radioterapia de precisão na oncologia clínica. No entanto, ainda existem desafios a enfrentar, como identificar quais os tipos de cancro que beneficiarão mais da medicina de precisão e aproximar a radioterapia de precisão da realidade clínica nos próximos dez anos. Os ensaios clínicos de próxima geração continuam a avaliar tratamentos direcionados selecionados por biomarcadores em pacientes selecionados, e é necessário um esforço concertado para compreender como alcançar a radioterapia de precisão na prática clínica. É claro que a medicina de precisão na oncologia clínica tem o potencial para revolucionar o tratamento do cancro, e a investigação futura deve centrar-se na abordagem dos desafios restantes e no avanço do campo em direção ao seu pleno potencial.



REFERÊNCIAS

- Janiaud, P., Serghiou, S., Ioannidis, J. Hot Topic New clinical trial designs in the era of precision medicine: An overview of definitions, strengths, weaknesses, and current use in oncology. (n.d.) Recuperado November 28, 2023, de www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737218302019
- Baumann, M., Krause, M., Overgaard, J., Debus, J. Radiation oncology in the era of precision medicine. (n.d.) Recuperado November 28, 2023, de www.nature.com/articles/nrc.2016.18
- Shin, S., Bode, A., Dong, Z. Precision medicine: the foundation of future cancer therapeutics. (n.d.) Recuperado November 28, 2023, de www.nature.com/articles/s41698-017-0016-z
- Hamamoto, R., Suvarna, K., Yamada, M., Kobayashi, K. Cancers | Free Full-Text | Application of Artificial Intelligence Technology in Oncology: Towards the Establishment of Precision Medicine. (n.d.) Recuperado November 28, 2023, de www.mdpi.com/2072-6694/12/12/3532
- Borad, M., LoRusso, P. Symposium on precision medicine Twenty-First Century Precision Medicine in Oncology: Genomic Profiling in Patients With Cancer. (n.d.) Recuperado November 28, 2023, de www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002561961730575X
- Fountzilias, E., Tsimberidou, A. Clinical trial design in the era of precision medicine. (n.d.) Recuperado November 28, 2023, de genomemedicine.biomedcentral.com
- Chen, H., Bonneville, R., Roychowdhury, S. Review Implementing precision cancer medicine in the genomic era. (n.d.) Recuperado November 28, 2023, de www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X17302328
- Chantrill, L., Nagrial, A., Watson, C., Johns, A. Precision Medicine for Advanced Pancreas Cancer: The Individualized Molecular Pancreatic Cancer Therapy (IMPACT) Trial | Clinical Cancer Research | American Association for Cancer Research. (n.d.) Recuperado November 28, 2023, de aacrjournals.org
- Habeeb, N., Kulasingam, V., Diamandis, E. Use of Targeted Therapies for Precision Medicine in Oncology | Clinical Chemistry | Oxford Academic. (n.d.) Recuperado November 28, 2023, de academic.oup.com
- Hall, W., Bergom, C., Thompson, R. Precision Oncology and Genomically Guided Radiation Therapy: A Report From the American Society for Radiation Oncology/American Association of Physicists in Medicine/National Cancer Institute Precision Medicine Conference - ScienceDirect. (n.d.) Recuperado November 28, 2023, de www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301617309823
- Hossain, F., Majumder, S., David, J., Miele, L. Cancers | Free Full-Text | Precision Medicine and Triple-Negative Breast Cancer: Current Landscape and Future Directions. (n.d.) Recuperado November 28, 2023, de www.mdpi.com/2072-6694/13/15/3739