

CAPÍTULO 15

ONCOLOGIA DE PRECISÃO EM HEMATOLOGIA

Carla Boquimpani

Hematologista – Grupo Oncoclínicas, Rio de Janeiro

Durante os últimos anos, nossa compreensão sobre os mecanismos moleculares e interações celulares relevantes para doenças malignas das células do sangue melhorou substancialmente.

Os princípios básicos da Medicina Personalizada, descritos como “aplicar os medicamentos mais adequados para o paciente certo no momento certo”, são bastante antigos. Uma descrição sistemática do que hoje poderíamos chamar de uma teoria da Medicina Personalizada já era desenvolvida pelos antigos gregos em torno de Hipócrates (460-370 a.C.). Na verdade, o próprio Hipócrates enfatizou a importância de individualizar o manejo do paciente, alegando que “muitas vezes é mais importante saber qual pessoa tem uma doença do que saber que tipo específico de doença ela é”¹.

Durante as últimas três décadas, a rápida expansão de áreas como Medicina Genômica e Medicina Digital, bem como as novas ferramentas e tecnologias criadas para funcionar de forma “rápida e em grande escala” nessas áreas, impulsionaram substancialmente a Medicina de Precisão e a Medicina Personalizada em várias disciplinas². Junto com o desenvolvimento de novas terapias contra o câncer e novos conceitos sobre a evolução e a progressão de doenças malignas, essas ferramentas e tecnologias emergentes revolucionaram a Hematologia Clínica e a Oncologia nos últimos anos, melhorando substancialmente os diagnósticos, os prognósticos e a terapia³.

Novas contribuições incluem um conhecimento detalhado sobre fatores exógenos iniciadores de doenças, fatores endógenos (genéticos, somáticos e epigenéticos) ou facilitadores da evolução da doença e ações e interações medicamentosas que fundamentam a eficácia e os perfis de eventos adversos em coortes definidas de pacientes. Como resultado, a Medicina de Precisão está crescendo rapidamente em novas disciplinas que apoiam o clínico a fazer o diagnóstico correto, na previsão de resultados e na seleção ideal de pacientes para terapias direcionadas. Além disso, as ferramentas da Medicina de Precisão estão facilitando muito o desenvolvimento de novos medicamentos, abordagens terapêuticas e novos modelos de pontuação prognóstica. No entanto, embora os papéis emergentes da Medicina de Precisão em Hematologia e Oncologia sejam claramente visíveis, várias questões permanecem. Por exemplo: permanece desconhecido como as ferramentas de Medicina de Precisão podem ser implementadas em sistemas de saúde e se todas as abordagens possíveis também são acessíveis. Além disso, é necessário definir terminologias e relacioná-las a ferramentas e estratégias específicas e relacionadas ao contexto em ciências básicas e aplicadas.

A Hematologia é uma disciplina bem desenvolvida, em que o conceito da Medicina de Precisão e da Medicina Personalizada já tem sido implementado com sucesso⁴. Um exemplo de destaque é a evidência de conceitos de terapia-alvo molecular contra o BCR-ABL1 nos estágios de desenvolvimento pré-clínico em Hematologia aplicada em casos de leucemia mieloide crônica (LMC),

usando drogas específicas, como o imatinibe⁵. Grandes esforços de pesquisa e os conhecimentos sobre a evolução das doenças levaram ao desenvolvimento de inibidores de tirosina quinase (TKI) de segunda e de terceira gerações nesta doença. O conhecimento preciso sobre perfis de interação de drogas e os eventos adversos relacionados a cada TKI pode permitir a escolha individualizada do melhor tratamento^{6,7}. Como resultado, os inibidores de BCR-ABL1 agora são usados com grande precisão em várias coortes de pacientes, com base em variáveis moleculares específicas da doença e relacionadas ao paciente (idade, comorbidades, risco de desenvolver eventos adversos), seguindo o princípio da Medicina Personalizada^{8,9}.

A pesquisa em doenças hematológicas é frequentemente considerada como à frente do tempo em comparação com outras disciplinas, tanto em ciências básicas quanto em contextos translacionais. Portanto, não é surpreendente que, em contraste com outras áreas de doenças, o conceito em torno da Medicina de Precisão e da Medicina Personalizada esteja bem mais estabelecido e seja facilmente aplicável em Hematologia.

Considerando que a Medicina de Precisão está mais relacionada a características específicas da doença e a interações moleculares ou celulares e explora como esses recursos impactam o diagnóstico, o prognóstico e os desfechos em geral dos pacientes, a Medicina Personalizada também se relaciona a vários aspectos do paciente de uma forma abrangente, incluindo idade, gênero, características genéticas, variáveis epigenéticas e comorbidades. Às vezes, a Medicina Personalizada inclui até aspectos mentais, sociais e/ou psicológicos. Com relação ao desenvolvimento e ao uso das drogas, a Medicina de Precisão está se concentrando mais em interações drogas-alvo e na eficácia da droga em células e pacientes. Com maior frequência, a Medicina Personalizada também deve considerar as interações medicamentosas. Por fim, deve considerar vários aspectos relacionados ao paciente, a fim de desenvolver escores de risco, prevenção de doenças, estratégias ou conceitos de intervenção precoce.

Os principais objetivos e perspectivas da Medicina de Precisão e da Medicina Personalizada em neoplasias hematológicas são os desfechos específicos, que são os gatilhos mais importantes para o desenvolvimento das ferramentas para abordagens das patologias hematológicas. Esses objetivos e desfechos são mostrados na tabela 1. Em Medicina de Precisão, os objetivos se concentram em resultados e em desfechos em coortes de pacientes, independentemente da situação geral do paciente como indivíduo. Em contraste, na Medicina Personalizada, o objetivo é se concentrar na estratégia e no resultado ideal no paciente individualmente, dependendo de várias doenças relacionadas e numerosas variáveis específicas de cada paciente (tabela 1).

Em suma, a Medicina Personalizada está operando além do âmbito da Medicina de Precisão, uma vez que também leva em consideração diversas

variáveis relacionadas ao paciente, com o objetivo de selecionar os subconjuntos de pacientes e os pacientes como indivíduos para uma intervenção “ótima”, personalizada (individualizada) equilibrando a eficácia, eventos adversos (potenciais), qualidade de vida e expectativas do paciente. Como mencionado, a Medicina Personalizada também deve considerar comorbidades e possíveis interações medicamentosas em cada caso.

Tabela 1. Metas e desfechos em Medicina de Precisão e Medicina Personalizada em neoplasias hematológicas

Metas e desfechos em Medicina de Precisão
• Reconhecimento precoce de estágios pré-malignos de uma neoplasia agressiva; • Prevenção do desenvolvimento de uma doença maligna com abordagens profiláticas ideais; • Estabelecimento do diagnóstico correto e de variantes de uma neoplasia em todos os subconjuntos de pacientes; • Estabelecimento do perfil prognóstico do paciente através da aplicação de escores prognósticos; • Estabelecimento do plano de tratamento utilizando informações moleculares e celulares e biomarcadores, incluindo genéticos, somáticos, epigenéticos, relacionados à via, metabólicos e/ou padrões e interações relacionadas ao proteoma, incluindo pré-intervenção em teste de drogas <i>in vitro</i>; • Definição das ferramentas e parâmetros ideais para medir as respostas ao tratamento e monitorar os resultados de longo prazo em pacientes.
Metas e desfechos em Medicina Personalizada
• Reconhecimento precoce do risco do indivíduo de apresentar estágios pré-malignos de uma malignidade; • Seleção ajustada por idade, sexo e comorbidade da abordagem profilática ideal para prevenir o desenvolvimento de uma doença maligna em pacientes individuais; • Definição do risco do indivíduo de transformação maligna em neoplasias hematológicas indolentes usando escores prognósticos; • Definição de estratégias de monitoramento ideais em pacientes individuais antes, durante e depois da terapia; • Estabelecimento do diagnóstico correto e de variantes de uma neoplasia, bem como sua etiologia em pacientes individuais, levando em consideração fatores relacionados à doença e ao paciente; • Estabelecimento do prognóstico de cada paciente em relação à sobrevida global, sobrevida livre de doença, qualidade de vida esperada, morte e morbidades relacionadas ao tratamento (eventos adversos), aplicando pontuações prognósticas e levando em consideração variáveis adicionais relacionadas ao paciente; • Seleção das abordagens terapêuticas ideais e do momento ideal de terapia em pacientes individuais, com base em variáveis relacionadas à doença e ao paciente, como idade, sexo, antecedentes genéticos e étnicos, comorbidades, aspectos sociais e geográficos, parâmetros psicológicos e mentais, estado de treinamento (aptidão), funções cognitivas e outros; • Definição da maneira ideal de medir as respostas ao tratamento e monitorar resultados de longo prazo em pacientes individuais, dependendo da doença relacionada e variáveis relacionadas ao paciente.

Uma série de ferramentas diferentes foram desenvolvidas no contexto da Medicina de Precisão básica, translacional e aplicada à Hematologia. Exemplos pertinentes são mostrados na tabela 2. Uma grande vantagem na pesquisa em neoplasias hematológicas é que as células neoplásicas podem ser obtidas facilmente, principalmente em pacientes com leucemia. Um foco na Medicina de Precisão em Hematologia é o rastreamento em larga escala de novas lesões genéticas e somáticas relevantes no contexto de neoplasias hematológicas (tabela 2).

Tabela 2. Ferramentas e abordagens empregadas em Medicina de Precisão em neoplasias hematológicas

Diagnóstico/prognóstico (exemplos)
• Avaliações moleculares para perfis/padrões de mutação (painéis NGS) para apoiar o diagnóstico, a variante de doenças e o grau/subconjunto de prognóstico em pacientes individuais; • Mensuração dos níveis de DRM por tecnologias de imagem precisas (varreduras), citometria de fluxo, PCR, imuno-histoquímica ou outros métodos; • Descoberta e desenvolvimento pré-clínico de novos diagnósticos ou prognósticos de marcadores específicos (biomarcadores) explorando células neoplásicas derivadas de pacientes ou geralmente conjuntos de <i>big data</i> disponíveis preparados a partir de células derivadas de pacientes; • Triagens genéticas de mutações para apoiar o diagnóstico (doenças hereditárias ou predisposições) e prognóstico (padrões de genes prognósticos); • Fenotipagem celular baseada em anticorpos de células neoplásicas para estabelecer ou apoiar o diagnóstico e para auxiliar no prognóstico em pacientes individuais; • Análises cromossômicas de alta capacidade e estudos FISH multicoloridos para apoiar o diagnóstico, a variante de doenças e o grau/subconjunto de prognóstico em pacientes individuais; • Abordagens e ferramentas avançadas, incluindo genômica, transcriptômica, proteômica, metabolômica, farmacogenômica e multiômica em amostras a granel e em nível de uma única célula, com o objetivo de aumentar a precisão no diagnóstico e no prognóstico; • Abordagens de testes multifármacos que preveem respostas de células derivadas de pacientes a uma única droga ou combinações de drogas em pacientes individuais; • Aplicação de conjuntos de dados em grande escala e bioinformática para definir subconjuntos de pacientes e para confirmar o diagnóstico e a variante da doença ou para apoiar o prognóstico; • Sistemas de imagem avançados combinando bioimagem, tomografia e radiomarcção, varreduras para detectar células neoplásicas em vários órgãos e/ou envolvimento de linfonodos.
Terapêutico (exemplos)
• Descoberta e desenvolvimento pré-clínico de alvos terapêuticos, explorando derivados do paciente, células neoplásicas ou grandes conjuntos de dados preparados a partir de células derivadas de pacientes; • Aplicação de medicamentos direcionados específicos (baseados em anticorpos, baseados em células, pequenas moléculas e outros) com base na expressão e na função do alvo em células neoplásicas: (1) ensaios clínicos em fase II-IV (para confirmar a eficácia) ou (2) na prática (aprovado pelas autoridades de saúde); • Terapia de fator de crescimento com base em uma deficiência confirmada ou produção inadequada de células ou fatores de crescimento em uma situação de demanda (por exemplo, injeção de eritropoietina como comedicação em pacientes com eritropoietina endógena baixa em neoplasias hematológicas); • Combinação de abordagens terapêuticas com células-tronco para desenvolver terapias curativas a fim de erradicar a doença e outras doenças a ela relacionadas, em coortes definidas de pacientes.

Veja esse conteúdo na íntegra
acessando a OC Academia:
<http://ocacademia.com>

