

CAPÍTULO 22

O FUTURO DA ONCOLOGIA DE PRECISÃO

Gustavo de Oliveira Bretas

Oncologista clínico – Grupo Oncoclínicas, Rio de Janeiro

Aline Coelho Gonçalves

Oncologista clínica – Grupo Oncoclínicas, Rio de Janeiro

Carlos Gil Moreira Ferreira

Chief Medical Officer (CMO) do Grupo Oncoclínicas

Introdução

Como previamente abordado, a Medicina de Precisão tem sido uma aspiração para o tratamento do câncer, especialmente desde que o Projeto Genoma Humano global, financiado publicamente, foi concluído em 2003¹. Nos anos seguintes, organizações farmacêuticas, empresas de diagnóstico, instituições acadêmicas e gigantes da tecnologia têm trabalhado para tornar realidade o tratamento mais direcionado. Por muitos anos, os pilares do tratamento do câncer eram a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia citotóxica inespecífica. Devido aos avanços no entendimento de biologia molecular, ao desenvolvimento de ferramentas para sequenciamento de última geração (NGS) e à identificação de assinaturas moleculares, além do desenvolvimento de drogas que sejam capazes de atuar em seus alvos, a Medicina de Precisão se tornou uma realidade na Oncologia, mas ainda restrita aos grandes centros.

Neste capítulo, discutimos algumas direções em relação ao futuro da Oncologia de Precisão e seus principais desafios e oportunidades (tabela 1).

Tabela 1. Desafios e oportunidades na Oncologia de Precisão

	Desafios	Oportunidades
Estudos clínicos	Estudos de fase III randomizados tradicionais necessitam de muitos pacientes, são caros e demorados	Estudos de fase II com desenho inovador (<i>basket</i> ou <i>umbrella</i>) e estudos com dados de mundo real
Acesso	Terapias direcionadas e testes moleculares aumentaram substancialmente o custo do tratamento do câncer	Promoção de estudos de custo-efetividade e interação entre gestores e médicos
Educação médica	A interpretação dos resultados dos testes e o acesso a agentes aprovados ou medicamentos experimentais em ensaios clínicos	Estimulação dos <i>tumor boards</i> moleculares multidisciplinares; auxílio da inteligência artificial para filtrar informações e apoiar decisões clínicas

Novas metodologias

A seguir, recapitulamos brevemente algumas das ferramentas já discutidas em outros capítulos.

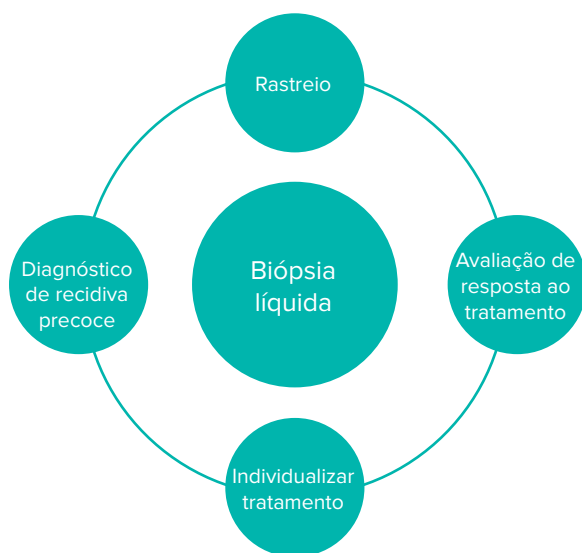
Biópsia líquida

Atualmente, monitoramos e avaliamos a resposta do tratamento ao câncer com exames de imagem. Entretanto, a coleta de ctDNA ou de células tumorais circulantes (CTC) estão surgindo como meios de avaliar dinamicamente a resposta à terapia². Além disso, a presença de ctDNA e de CTC pode prever a recorrência do tumor após o tratamento definitivo, podendo ser usada para estratificação de risco^{3,4}. Tais resultados, ainda utilizados em estudos clínicos, suportam uma mudança de paradigma, demonstrando que as biópsias líquidas podem detectar a recidiva em fase pré-clínica, além de fazer uma avaliação de

resposta ao tratamento mais precocemente, oferecendo uma janela de intervenção terapêutica.

Além disso, já podemos ver no horizonte a biópsia líquida para individualizar tratamentos de acordo com o surgimento de novas mutações ao decorrer do tratamento, mesmo que precocemente. Um exemplo recente foi o estudo PADA-1. Neste estudo, 1.017 mulheres foram tratadas com inibidor de aromatase (IA) mais inibidor de ciclina (neste caso, o palbociclibe) como terapia de primeira linha e forneceram amostras de sangue para triagem de mutação ESR1 na linha de base, após um mês e depois a cada dois meses. Após uma mediana de 15 meses de acompanhamento, 172 participantes apresentaram mutações ESR1 detectadas por biópsia líquida, mas nenhuma evidência de progressão da doença. Essas mulheres foram aleatoriamente designadas para continuar com a terapia padrão de IA mais palbociclibe (n=84) ou para mudar para fulvestranto mais palbociclibe. O risco de progressão da doença ou de morte foi 37% menor para as mulheres que mudaram para fulvestranto em relação àquelas que permaneceram na terapia padrão. Especificamente, a sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 11,9 meses no braço de fulvestranto e de 5,7 meses no braço de terapia padrão⁵ (figura 1).

Figura 1. Futuras aplicações da biópsia líquida



Terapia gênica

Um dos exemplos de terapias gênicas que vem sendo estudada é a chamada CRISPR – repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente interespçadas (do Inglês, *clustered regulary interspaced short palindromic repeats*). É um

mecanismo de defesa presente em bactérias, que possui uma função similar a de uma tesoura: ele consegue clivar o material genético em locais específicos, sendo capaz de promover alteração gênica devido a sua capacidade de modificar sequências de DNA com sucesso. Tem sido avaliado para identificação de novos alvos terapêuticos, biomarcadores no tratamento contra o câncer e de genes envolvidos na resistência a drogas. Suas aplicações ainda têm sido pesquisadas em estudos clínicos, mas já existem dados de segurança para o seu uso^{6,7}.

Proteogenômica

O futuro vai além de apenas o entendimento das alterações genéticas. Embora a genômica tenha formado a base para as abordagens atuais da Medicina de Precisão, ela sozinha não consegue explicar todas as alterações tumorais e justificar as diferenças nos desfechos de pacientes com uma mesma mutação, por exemplo. Isso pode acontecer porque nem sempre a alteração genética está presente ao nível de proteínas. Essa avaliação pode ser feita combinando a espectrometria de massa com sequenciamento de DNA e RNA. A proteogenômica tem sido considerada o próximo passo na compreensão da biologia do câncer, porque fornece informações ainda mais precisas, podendo proporcionar novos potenciais alvos de drogas e a elucidação de mecanismos de resistência⁸.

Tumor boards moleculares e educação médica

Os *tumor boards* são considerados ferramentas valiosas para promover a qualidade do atendimento em Oncologia, reduzindo a vulnerabilidade do paciente e promovendo fortalecimento da equipe que lida com o paciente dentro das instituições⁹. Muitos desafios existem para a implementação da Oncologia de Precisão, mas as lacunas de conhecimento na interpretação dos resultados dos testes e no acesso *off-label* a agentes aprovados ou a medicamentos experimentais em ensaios clínicos são algumas barreiras enfrentadas pelos oncologistas na prática clínica. Sabemos que existe uma nova gama de mutações *drivers* com potenciais alvos terapêuticos e o tratamento do câncer se torna ainda mais complexo, com uma linguagem nem sempre entendida por todos. Isso requer uma equipe multidisciplinar composta por médicos oncologistas, geneticistas, cirurgiões, radioterapeutas, farmacêuticos, patologistas, especialistas moleculares (biólogos e bioestatísticos, entre outros) e especialistas em tecnologia da informação (figura 2).

Além disso, faz-se imperativo o desenvolvimento e a aplicação das tecnologias de inteligência artificial (IA) a tais reuniões. A interpretação de dados é um grande obstáculo na implementação de sequenciamento clínico de rotina por NGS para diagnóstico e manejo do câncer, pois depende principalmente de informações na literatura científica e médica. Devido ao grande número de publicações em Oncologia (em média, 200 mil por ano), os pesquisadores precisam encontrar a literatura relevante para associar as mutações genômicas identificadas a

informações sobre a doença, os medicamentos eficazes e o prognóstico. Devido ao grande volume de informações científicas geradas, o médico não consegue processá-las sozinho. Já existem diversas plataformas e aplicativos aprovados que disponibilizam e integram esses bancos de dados (exemplo: CancerLinQ – ASCO)¹⁰. Portanto, o uso da IA se tornará cada vez mais indispensável na prática diária e servirá para corroborar decisões clínicas com rapidez e segurança. Entretanto, o gerenciamento de *big data* requer grandes servidores e especialistas em Bioinformática, ainda pouco disponíveis no nosso meio^{11,12}.

Para concluir, essas reuniões devem ser incentivadas dentro das instituições, sempre que possível com ajuda da IA, uma vez que os *tumor boards* moleculares podem melhorar os resultados clínicos em pacientes com câncer e funcionam como multiplicadores de conhecimento de uma área relativamente nova¹³⁻¹⁵.

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

