v7.n7.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E BIÓPSIA LÍQUIDA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CÂNCER: PERSPECTIVAS PARA A ONCOLOGIA DE PRECISÃO

ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND LIQUID BIOPSY IN EARLY CANCER DIAGNOSIS: PERSPECTIVES FOR PRECISION ONCOLOGY

INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y BIOPSIA LÍQUIDA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER: PERSPECTIVAS PARA LA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN

Rosiclerk Ottilo Cavassani Neto[1], Fernando Malachias de Andrade Bergamo[2], Lara Dias Ribeiro[3], Ana Paula Miranda Mundim[4], Ana Carolina Mendes Betanzoz[5], Emily Jamile Silva Da Anunciação[6], Chrystianne Ferreira da Silva Braz Cunha[7], Marcelo dos Santos Cales[8], Marilia Fagury Videira Marceliano Alves[9], Alexandre Maslinkiewicz[10]

e778570
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i7.8570

PUBLICADO: 07/2026

RESUMO

Introdução: O cenário oncológico global impõe a necessidade de métodos diagnósticos precoces para reduzir a mortalidade. A biópsia líquida surge como alternativa não invasiva aos exames convencionais, permitindo o isolamento de analitos como o DNA tumoral circulante (ctDNA) e células tumorais circulantes (CTCs). Contudo, a baixa relação sinal-ruído em estágios iniciais e a interferência da Hematopoiese Clonal (HC) limitam sua aplicação. A integração de Inteligência Artificial (IA) e Aprendizado de Máquina (*Machine Learning* - ML) surge para mapear assinaturas moleculares complexas. Objetivo: Analisar o papel da IA aplicada à biópsia líquida como ferramenta diagnóstica oncológica precoce. Metodologia: Revisão integrativa da literatura baseada no acrônimo PICO e busca estruturada nas bases PubMed/MEDLINE e Lilacs/BVS utilizando descritores controlados. Foram incluídos 8 artigos originais publicados nos últimos cinco anos para análise crítica. Resultados e Discussão: Algoritmos de redes neurais e modelos multimodais parecem demonstrar alta especificidade ao discriminar padrões de clivagem de nucleases e perfis de metilação aberrantes. A IA atua na filtragem de variantes benignas de HC de genes como *TP53* e *KRAS*. Em sistemas orgânicos, a tecnologia exibe relevância na predição não invasiva de mutações. Ferramentas de IA Explicável (XAI) parecem mitigar o efeito "caixa-preta", enquanto o Aprendizado Federado (FL) viabiliza o treinamento descentralizado seguro. Considerações Finais: A convergência entre IA e biópsia líquida abre caminho para o diagnóstico preventivo e personalizado, embora sua translação dependa da padronização pré-analítica, validação clínica em coortes externas e adaptação de marcos regulatórios globais.

PALAVRAS-CHAVE: Inteligência Artificial; Biópsia Líquida; Oncologia; Diagnóstico Precoce.

[1] Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Pelotas.
[2] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Pinhais.
[3] Graduanda em Medicina pela Universidade de Rio Verde.
[4] Enfermeira epidemiologista pela Secretaria Municipal de Saúde de Manaus.
[5] Graduanda em Medicina pela Universidade Metropolitana de Santos.
[6] Graduanda em Medicina pela Universidade Leonardo Da Vinci sede Salto del Guaira. Graduada em Odontologia pela Universidade Federal do Pará.
[7] Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Alfredo Nasser.
[8] Graduado em Medicina pelo Centro Universitário São Lucas.
[9] Pós-graduada em Odontologia pela Universidade Iguaçu.
[10] Especialista em Vigilância e Cuidado em Saúde no Enfrentamento da COVID-19 e outras Doenças, Universidade Federal do Piauí.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

ABSTRACT
Introduction: The global oncological landscape demands early diagnostic methods to reduce mortality. Liquid biopsy has emerged as a non-invasive alternative to conventional examinations, enabling the isolation of analytes such as circulating tumor DNA (ctDNA) and circulating tumor cells (CTCs). However, a low signal-to-noise ratio in early stages and interference from Clonal Hematopoiesis (CH) limit its application. The integration of Artificial Intelligence (AI) and Machine Learning (ML) has emerged to map complex molecular signatures. Objective: To analyze the role of AI applied to liquid biopsy as an early oncological diagnostic tool. Methodology: An integrative literature review based on the PICO acronym, with a structured search in PubMed/MEDLINE and Lilacs using controlled descriptors. Eight original articles published in the last five years were included for in-depth analysis. Results and Discussion: Neural network algorithms and multimodal models seem to demonstrate high specificity in discriminating nuclease cleavage patterns and aberrant methylation profiles. AI acts in filtering benign CH variants of genes such as TP53 and KRAS. Across different organ systems, the technology shows relevance in the non-invasive prediction of mutations. Explainable AI (XAI) tools seem to mitigate the "black-box" effect, while Federated Learning (FL) enables secure decentralized training. Final Considerations: The convergence of AI and liquid biopsy paves the way for preventive and personalized diagnosis, although its translation depends on pre-analytical standardization, clinical validation in external cohorts, and the adaptation of global regulatory frameworks.

KEYWORDS: *Artificial Intelligence; Liquid Biopsy; Oncology; Early Diagnosis.*

RESUMEN
Introducción: *El panorama oncológico global impone la necesidad de métodos diagnósticos precoces para reducir la mortalidad. La biopsia líquida surge como una alternativa no invasiva a los exámenes convencionales, permitiendo el aislamiento de analitos como el ADN tumoral circulante (ctDNA) y las células tumorales circulantes (CTCs). Sin embargo, la baja relación señal-ruido en etapas iniciales y la interferencia de la Hematopoyesis Clonal (HC) limitan su aplicación. La integración de Inteligencia Artificial (IA) y Aprendizaje Automático surge para mapear firmas moleculares complejas.* ***Objetivo:*** *Analizar el papel de la IA aplicada a la biopsia líquida como herramienta diagnóstica oncológica precoz.* ***Metodología:*** *Revisión integrativa de la literatura basada en el acrónimo PICO y búsqueda estructurada en las bases PubMed/MEDLINE y Lilacs utilizando descriptores controlados. Se incluyeron 8 artículos originales publicados en los últimos cinco años para un análisis extenso.* ***Resultados y Discusión:*** *Los algoritmos de redes neuronales y los modelos multimodales parecen demostrar una alta especificidad al discriminar patrones de escisión de nucleasas y perfiles de metilación aberrantes. La IA actúa en el filtrado de variantes benignas de HC de genes como TP53 y KRAS. En sistemas orgánicos, la tecnología muestra relevancia en la predicción no invasiva de mutaciones. Las herramientas de IA Explicable (XAI) parecen mitigar el efecto "caja negra", mientras que el Aprendizaje Federado (FL) viabiliza el entrenamiento descentralizado seguro.* ***Consideraciones Finales:*** *La convergencia entre la IA y la biopsia líquida abre camino hacia el diagnóstico preventivo y personalizado, aunque su traslación depende de la estandarización preanalítica, la validación clínica en cohortes externas y la adaptación de marcos regulatorios globales.*

PALABRAS CLAVE: *Inteligencia Artificial; Biopsia Líquida; Oncología; Diagnóstico Precoz.*

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

INTRODUÇÃO

O cenário oncológico global enfrenta um desafio epidemiológico importante, com projeções indicando uma maior incidência de neoplasias malignas nas próximas décadas (Bray *et al.*, 2024). Diante desse panorama, a detecção precoce consolidou-se como o pilar determinante para a redução das taxas de mortalidade e para a melhora prognóstica, uma vez que a intervenção terapêutica em estágios iniciais e localizados correlaciona-se a índices significativamente superiores de sobrevida global (Tiwari; Mishra; Kuo, 2025). Contudo, as abordagens diagnósticas convencionais, pautadas predominantemente em exames de imagem estrutural e biópsias teciduais invasivas, exibem limitações técnicas notórias. Dentre estas, destacam-se a incapacidade de detectar lesões clínicas incipientes, os riscos inerentes a procedimentos cirúrgicos de repetição e a representatividade parcial da heterogeneidade molecular do tumor decorrente de amostragem estática (Ma *et al.*, 2024).

Nesse contexto, a biópsia líquida tem sido investigada na oncologia de precisão como um método para o monitoramento do perfil tumoral via isolamento de analitos circulantes, como o DNA tumoral circulante (ctDNA), células tumorais circulantes (CTCs) e vesículas extracelulares (VEs) (AbdelHamid *et al.*, 2026). Apesar do potencial clínico, a utilização da biópsia líquida para triagem inicial apresenta desafios analíticos relacionados à baixa relação sinal-ruído. Em estágios iniciais da doença, a concentração de ctDNA no plasma é reduzida, dificultando a sua detecção devido à presença de material genético de fundo proveniente de processos fisiológicos normais (Moss *et al.*, 2018).

Para abordar essa limitação analítica e interpretar os padrões moleculares da biópsia líquida, a integração de IA e ML tem sido investigada. Modelos computacionais permitem o processamento de grandes volumes de dados, auxiliando na identificação de assinaturas tumorais que podem não ser detectadas por métodos estatísticos convencionais (Moser *et al.*, 2023). Portanto, este estudo propõe mapear e avaliar os progressos científicos nessa área. O objetivo desta revisão integrativa é analisar o papel da IA aplicada à biópsia líquida como ferramenta diagnóstica oncológica precoce, discutindo suas dinâmicas de aplicação em diferentes sistemas orgânicos, biomarcadores sistêmicos, fatores de confusão biológica e os desafios para sua validação clínica.

2. METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, delineada com o propósito de fornecer uma compreensão abrangente sobre a aplicação da Inteligência

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Artificial combinada à biópsia líquida no diagnóstico oncológico precoce. Para a condução desta pesquisa, estabeleceu-se um processo estruturado em seis etapas distintas: formulação da pergunta norteadora; busca e amostragem na literatura; categorização dos estudos; avaliação crítica das evidências incluídas; interpretação dos resultados; e síntese do conhecimento. A pergunta norteadora foi estruturada a partir do acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparação e *Outcome*/Desfecho), resultando na seguinte formulação: "De que maneira a aplicação de algoritmos de IA em análises de biópsia líquida contribui para o diagnóstico precoce do câncer e quais são as principais barreiras para sua validação clínica?".

A busca bibliográfica foi executada por meio do levantamento de artigos científicos indexados nas bases de dados internacionais de alta relevância científica, incluindo PubMed/MEDLINE e Lilacs/BVS. Foram utilizados descritores controlados e termos correlatos em língua inglesa, combinados por operadores booleanos, tais como: ("Inteligência Artificial" *OR* "Aprendizado de Máquina" *OR "Artificial Intelligence" OR "Machine Learning"*) *AND* ("Biópsia Líquida" *OR* "DNA *Tumoral Circulante*" *OR "Liquid Biopsy" OR "Circulating Tumor DNA*") *AND* ("Detecção Precoce de Câncer" *OR* "Oncologia de Precisão" *OR* "*Early Detection of Cancer" OR "Precision Oncology"*)

Para atender aos objetivos desta revisão, os critérios de inclusão contemplaram ensaios clínicos, estudos de coorte (prospectivos e retrospectivos), revisões sistemáticas e meta-análises que abordassem a interface entre modelos computacionais e a análise de analitos circulantes no diagnóstico oncológico precoce. Adicionalmente, foi incluído um estudo sobre o monitoramento da Doença Residual Mínima (DRM), dada sua relevância como estratégia de detecção precoce de recidivas. A seleção restringiu-se a publicações dos últimos cinco anos, redigidas em inglês, português ou espanhol. Foram excluídos relatos de caso isolados, editoriais, cartas ao editor, estudos em modelos animais sem correlação translacional direta, publicações duplicadas e artigos que não apresentassem rigor quanto aos parâmetros bioinformáticos ou estatísticos dos algoritmos de IA utilizados.

Após a busca nas plataformas, realizada em maio de 2026, foram encontrados 492 artigos (285 via PUBMED e 207 via LILACS/BVS). Após a aplicação do filtro temporal dos últimos cinco anos, restaram 454 artigos (266 na PUBMED e 188 na LILACS). Destes, 64 foram removidos por duplicidade, restando 390 artigos para a triagem inicial. Após a leitura de títulos e resumos, 370 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Dos 20 estudos remanescentes selecionados para leitura na íntegra, 12 foram descartados por não apresentarem rigor metodológico quanto aos parâmetros bioinformáticos ou por não descreverem a validação clínica de forma consistente. Ao final do processo, oito

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

artigos foram selecionados para compor a base teórica desta revisão. As demais referências que sustentam a discussão foram extraídas a partir da análise criteriosa desses textos selecionados. A Tabela 1 apresenta os autores, ano de publicação, título completo e principais resultados dos artigos escolhidos.

A triagem inicial foi realizada mediante a leitura dos títulos e resumos pelos autores, seguida pela avaliação na íntegra dos textos selecionados. A organização e categorização dos dados foram operadas de forma a agrupar as evidências por afinidade temática nos subcapítulos de resultados, englobando o mapeamento de biomarcadores por ML, limitações pré-analíticas e aplicações específicas em neuro-oncologia, tumores respiratórios, urológicos e do sistema digestivo. Por fim, a avaliação crítica pautou-se na análise da validade interna e externa das plataformas de IA discutidas (como *CancerSEEK*, *DELFI* e *SPOT-MAS*), culminando na síntese conceitual apresentada nesta obra.

A estratégia PICO foi rigorosamente aplicada para delimitar o conjunto de ensaios e resultados terapêuticos analisados; contudo, a fundamentação desta revisão estende-se a um corpo documental adicional, essencial para a compreensão dos mecanismos subjacentes à tecnologia. Ao integrar literatura sobre princípios computacionais e desafios biológicos, foi possível ancorar os achados clínicos em uma base teórica satisfatória. Essa metodologia visa assegurar que a discussão não se limite a métricas estatísticas, mas contemple também a maturidade tecnológica e as barreiras reais para a translação clínica do diagnóstico oncológico. A Tabela 1 sintetiza as principais características, como autores, ano, título e principais resultados dos oito estudos eleitos para compor a base teórica desta revisão.

Tabela 1

Autores e ano de publicação	**Título Completo**	**Principais Resultados**
AbdelHamid *et al.* (2026)	*Artificial intelligence-powered liquid biopsy in cancer: a paradigm shift in cancer detection and personalized care.*	Sugerir que o uso de algoritmos de aprendizado profundo possa extrair padrões complexos epigenéticos e fragmentômicos em dados de NGS, auxiliando na identificação inicial de assinaturas tumorais no cfDNA.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Voigtlaender *et al.* (2025)	*Value of artificial intelligence in neuro-oncology.*	Discutir o papel indicativo de modelos de deep learning e radiômica para predizer, de forma não invasiva, o status molecular de gliomas a partir de exames estruturais e de neuroimagem.
Ma *et al.* (2024)	*Liquid biopsy in cancer: current status, challenges, and future perspectives.*	Mapear o panorama clínico atual de biomarcadores circulantes, apontando potenciais caminhos para contornar a heterogeneidade tumoral nos sistemas digestivo e urológico.
Frasca *et al.* (2024)	*Explainable and interpretable artificial intelligence in medicine: a systematic bibliometric review.*	Apresentar o crescimento exponencial nas pesquisas sobre XAI, sugerindo abordagens para reduzir vieses algorítmicos e estabelecer a confiança clínica no uso médico dessas tecnologias.
Rajesh *et al.* (2026)	*Multimodal artificial intelligence for early cancer detection via liquid biopsy, imaging, and clinical records.*	Propor que a integração analítica e simultânea de dados de biópsia líquida, registros clínicos e exames de imagem em plataformas de IA possa elevar os índices de acurácia em rastreios de tumores em estágios iniciais.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Tiwari; Mishra; Kuo, 2025	*Current AI technologies in cancer diagnostics and treatment.*	Analisar o panorama atual das inovações computacionais aplicadas ao ecossistema oncológico, indicando o potencial prático do ML e do aprendizado profundo para acelerar o desenvolvimento de biomarcadores digitais preditivos e otimizar abordagens em terapias celulares personalizadas.
Kann; Hosny; Aerts, 2021	*Artificial intelligence for clinical oncology.*	Estruturar as premissas de aplicação da inteligência artificial na rotina da oncologia clínica, apontando a IA explicável e o aprendizado federado como estratégias viáveis para qualificar a interpretabilidade dos achados.
Cherukuri *et al.* (2025)	*Artificial Intelligence-Enhanced Liquid Biopsy and Radiomics in Early-Stage Lung Cancer Detection: A Precision Oncology Paradigm.*	Explorar a hipótese de que o monitoramento longitudinal de proteínas exossomais e o perfilamento molecular possam complementar a identificação de DRM e de mecanismos de escape imune de modo menos invasivo.

Fonte: autores (2026).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Mapeamento de biomarcadores circulantes via aprendizado de máquina

O panorama epidemiológico global do câncer aponta para uma projeção de 29 milhões de novos casos incidentes até o ano de 2040 (Bray *et al.*, 2024). Diante desse cenário, o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico precoce e monitoramento dinâmico constitui um

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

fator importante para a determinação dos desfechos clínicos e da sobrevida global (Tiwari; Mishra; Kuo, 2025). A biópsia líquida fundamenta-se na detecção de analitos derivados do tumor em fluidos corporais, incluindo CTCs, ctDNA, VEs e plaquetas educadas por tumor (AbdelHamid *et al.*, 2026).

Contudo, a adoção prática da biópsia líquida na rotina de triagem ainda enfrenta desafios analíticos, sobretudo pela baixa relação sinal-ruído nos estágios iniciais da doença. A fração de ctDNA representa, frequentemente, apenas 0,01% a 10% do total de DNA livre de células (cfDNA) detectado no plasma. A maior parte desse volume genético consiste em material de fundo, resultante da apoptose fisiológica de tecidos saudáveis — predominantemente de linhagens hematopoiéticas (Moss *et al.*, 2018). Para superar essa interferência e identificar com precisão os sinais moleculares esparsos, a oncologia tem substituído modelos estatísticos convencionais por algoritmos avançados de IA e ML.

A aplicação de algoritmos de IA na biópsia líquida visa solucionar o desafio da baixa relação sinal-ruído, permitindo a identificação de assinaturas tumorais que, isoladamente, seriam indistinguíveis do material genético saudável. AbdelHamid *et al.* (2026) destacam que o uso de Redes Neurais Convolucionais (CNN) e Recorrentes (RNN) na análise de dados de sequenciamento de nova geração (NGS) possibilita a extração de padrões fragmentômicos e epigenéticos complexos, fundamentais para esse diagnóstico. Este processo baseia-se na atividade de nucleases no microambiente tumoral, que induz padrões específicos de clivagem no ctDNA, gerando fragmentos caracteristicamente mais curtos (130 a 160 pb, com picos em 143 a 145 pb) em comparação com o comprimento de proteção nucleossômica clássica de cerca de 166 pb preservado no cfDNA não maligno (Moser *et al.*, 2023).

Essa lógica analítica permitiu o desenvolvimento de plataformas multimodais de alta precisão. O sistema *CancerSEEK*, por exemplo, integra a detecção de mutações somáticas em regiões genômicas específicas do cfDNA com a quantificação de proteínas circulantes, alcançando uma especificidade de 99% na avaliação de tumores não metastáticos (Cohen *et al.*, 2018). Em paralelo, o sistema *DELFI* (*DNA Evaluation of Fragments for Early Interception*) foca no perfil de fragmentação do genoma completo via sequenciamento superficial, demonstrando alta acurácia (98% de especificidade) em diversas malignidades sólidas (Cristiano *et al.*, 2019).

O ensaio *SPOT-MAS* aprimora essa detecção ao integrar dados de metilação, variação do número de cópias (CNVs) e motivos terminais, registrando sensibilidade de 72,4% e especificidade de 97,0% em avaliações prospectivas para neoplasias gastrointestinais, hepáticas, pulmonares e mamárias (Nguyen *et al.*, 2023). Ademais, os avanços em arquiteturas computacionais têm demonstrado que a análise unimodal de analitos circulantes pode ser

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

potencializada por sistemas de IA multimodal. Conforme sugerido por Rajesh *et al.* (2026), o emprego de modelos de fusão baseados em atenção permite integrar dados genéticos da biópsia líquida a registros clínicos e características radiológicas, mitigando a baixa relação sinal-ruído e otimizando a sensibilidade na identificação de neoplasias em estágios iniciais.

Além da análise exclusiva de DNA, a tecnologia tem avançado para outros biomarcadores. A heterogeneidade fenotípica das CTCs é mapeada por classificadores híbridos do tipo CNN-SVM, que utilizam dados morfológicos obtidos por microfluídica para identificar aglomerados celulares com sensibilidade superior a 90%. Por fim, o monitoramento de biomarcadores exossomais também se beneficia do aprendizado de máquina, como exemplificado pelo sistema *ASCENDx*, que associa a separação acústica ao ML para isolar microRNAs específicos, atingindo 95,8% de sensibilidade no rastreio do câncer colorretal (Naquin *et al.*, 2024).

3.2. Fatores de confusão biológica, limitações pré-analíticas e práticas de IA explicável

A superação dos limites da biópsia líquida agnóstica exige que a IA atue como elo importante entre o ruído biológico e a precisão diagnóstica. O principal entrave à especificidade, o fenômeno da Hematopoiese Clonal (HC), caracteriza-se pela expansão de clones hematopoiéticos com mutações somáticas senescentes que liberam DNA mutado na circulação (Chan *et al.*, 2020). Sem o filtro algorítmico, modificações em genes como *TP53* e *DNMT3A* derivadas dessas linhagens benignas mimetizam perfis neoplásicos, elevando drasticamente o risco de falso-positivos (Magee *et al.*, 2025). Nesse contexto, a IA torna-se indispensável ao operacionalizar fluxos complexos que comparam o sinal do plasma com o sequenciamento profundo de leucócitos periféricos, permitindo que as variantes da HC sejam isoladas e filtradas do sinal tumoral autêntico (Aran, 2025).

Essa capacidade de refinamento é vital para mitigar inclusive as inconsistências de variáveis pré-analíticas, incluindo a degradação de analitos por falhas na padronização de coleta e armazenamento, o que ameaça a reprodutibilidade dos ensaios (Batool *et al.*, 2023). Para que essa potência computacional seja plenamente integrada à clínica, a IA deve evoluir além da opacidade das "caixas-pretas" do aprendizado profundo - termo usado quando a lógica interna de um algoritmo é tão complexa que não permite entender claramente como ele chegou a um resultado (Frasca *et al.*, 2024).

A adoção de ferramentas de IA Explicável (XAI) é o que transforma o processamento multidimensional em evidência médica validável. O framework *SHAP*, ao utilizar a teoria dos jogos para quantificar o peso específico de cada variável, como sítios de metilação, confere

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

transparência ao resultado preditivo. De forma simétrica, a abordagem *LIME* permite mapear os determinantes locais de cada diagnóstico individual, criando modelos interpretáveis que conectam diretamente os achados digitais aos processos fisiopatológicos reais do tumor (Abbas; Jeong; Lee, 2025).

Portanto, a XAI transcende a mera validação técnica dos algoritmos, auxiliando a tornar a biópsia líquida uma ferramenta mais funcional para a oncologia de precisão. Ao traduzir resultados computacionais complexos em informações biologicamente compreensíveis, essa abordagem permite que o médico interprete a lógica por trás das predições, integrando os dados ao raciocínio clínico com maior transparência (Cherukuri *et al.*, 2025).

3.3. Abordagem e biomarcadores sistêmicos em neuro-oncologia

As neoplasias do Sistema Nervoso Central (SNC) apresentam desafios diagnósticos singulares, dada a sua complexidade patogênica e o impacto nos índices de morbidade e mortalidade (Voigtlaender *et al.*, 2025). Devido à limitada acessibilidade cirúrgica e aos riscos inerentes a procedimentos invasivos no parênquima cerebral, a oncologia de precisão tem buscado alternativas não invasivas — como a integração da biópsia líquida e a análise computacional de biomarcadores — para viabilizar condutas mais seguras e individualizadas. Nesse cenário, a convergência entre a neuropatologia digital, os dados de neuroimagem e a IA tem se mostrado um campo de investigação promissor para a inferência translacional.

Modelos de aprendizado profundo, como Redes Neurais Profundas (DNNs) e pipelines radiômicos, têm demonstrado potencial para predizer alterações genômicas e epigenéticas a partir de exames realizados na prática clínica. Esse processo sugere a possibilidade de predição não invasiva de parâmetros como o status de mutação da isocitrato desidrogenase (IDH), a codeleção cromossômica 1p/19q e o estado de metilação do promotor da O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT), fatores que balizam as diretrizes de manejo e o prognóstico dos tumores do SNC (Louis *et al.*, 2021). Embora o uso de dados de neuroimagem estrutural e ponderada por difusão aponte para uma melhora na extração de descritores quantitativos, a validação dessas ferramentas ainda requer corroboração tecidual e anotação biológica rigorosa para garantir sua segurança em ambientes assistenciais (Cluceru *et al.*, 2022; Zaragori *et al.*, 2022).

A aplicabilidade dessas tecnologias estende-se ao ambiente intraoperatório, onde a análise histológica digital atua como suporte à tomada de decisão. A integração de arquiteturas CNN e *Transformers* em imagens ópticas rápidas, como a *Histologia Raman Estimulada (SRH)*, tem apresentado resultados relevantes na classificação molecular de gliomas, com acurácias

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

que auxiliam na identificação da mutação IDH e da codeleção 1p/19q (Hollon *et al.*, 2023). De modo similar, o processamento de lâminas inteiras (*Whole Slide Images - WSIs*) por aprendizado profundo exibe desempenho que, em diversos estudos, aproxima-se da capacidade interpretativa de neuropatologistas na classificação de gliomas do tipo adulto (Wang *et al.*, 2023).

No campo da análise espacial, o uso de modelos computacionais sugere correlações entre a arquitetura tecidual e subtipos transcricionais de glioblastoma, evidenciando, por exemplo, a associação entre o programa regional mesenquimal e a agressividade tumoral (Zheng *et al.*, 2023). Paralelamente, o desenvolvimento de modelos fundamentais generalistas, baseados em pré-treinamento autossupervisionado, aponta para uma tendência de maior flexibilidade na execução de múltiplas tarefas neuro-oncológicas (Singhal *et al.*, 2023; Tu *et al.*, 2024). Evidências preliminares em ensaios multicêntricos indicam que tais modelos, quando treinados em *SRH*, podem oferecer suporte complementar aos adjuvantes cirúrgicos padrão — como a fluorescência por 5-ALA ou sequências de ressonância do tipo *FLAIR* — na identificação e delimitação de margens infiltrativas de gliomas durante o ato cirúrgico (Kondepudi *et al.*, 2025).

A compreensão dessas neoplasias é aprofundada ao considerar as fronteiras biológicas reveladas pela neurociência translacional, especificamente quanto aos mecanismos de comunicação funcional entre o tecido neural saudável e as células tumorais infiltrativas (Hanahan; Monje, 2023). Evidências eletrofisiológicas indicam que gliomas de alto grau podem remodelar circuitos neurais, integrando-se a redes sinápticas através de conexões glutamatérgicas que impulsionam a proliferação tumoral e a migração celular (Krishna *et al.*, 2023). O perfilamento molecular conduzido por um estudo recente revela que glioblastomas IDH-selvagem, derivados da metilação do DNA, mimetizam estados sinápticos e propriedades de células-tronco, nicho transcricional que se associa a desfechos clínicos mais reservados (Drexler *et al.*, 2024).

A manifestação sistêmica dessas alterações moleculares e eletrofisiológicas do microambiente tumoral viabiliza, portanto, o desenvolvimento de plataformas de monitoramento via fluidos corporais, conectando a neuro-oncologia de precisão com a biópsia líquida (Voigtlaender *et al.*, 2025). A aplicação de modelos de ML permite a identificação de assinaturas moleculares epiteliais circulantes preditivas de tropismo cerebral, viabilizando o rastreio não invasivo de metástases do SNC antes da confirmação imagenológica. Adicionalmente, algoritmos alimentados por dados proteogenômicos multimodais mapeiam quinases mestras, como PKCδ e DNA-PKcs, envolvidas na reprogramação metabólica de nichos tumorais, orientando a triagem virtual de novas moléculas terapêuticas e estratégias para superar a quimiorresistência à temozolomida (Migliozzi *et al.*, 2023).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3.4. Subtipagem molecular e a identificação de alvos terapêuticos no câncer de pulmão

A caracterização molecular detalhada do carcinoma pulmonar é um fator determinante para a eficácia das abordagens terapêuticas, dada a heterogeneidade biológica entre seus subtipos histológicos (Cherukuri *et al.*, 2025). Nesse cenário, o desenvolvimento de ferramentas baseadas em IA e biópsia líquida surge como um meio para identificar assinaturas moleculares específicas de maneira menos invasiva. No câncer de pulmão de pequenas células (CPPC), por exemplo, a categorização em subgrupos definidos pela expressão de fatores de transcrição auxilia na compreensão de desfechos clínicos, incluindo padrões de quimiorresistência sistêmica e variações na sobrevida global (Rudin *et al.*, 2021). A habilidade de mapear esses perfis a partir de analitos circulantes, em vez de biópsias teciduais estáticas, representa uma vertente promissora para o monitoramento contínuo da doença.

Paralelamente, o mapeamento das mutações condutoras no câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC), que abrange tanto o adenocarcinoma quanto o carcinoma de células escamosas, tem contribuído para a investigação de alvos moleculares e padrões de escape imune. Variantes somáticas, como os pontos quentes no oncogene *KRAS* (códons G12C, G12D e G12V) e mutações em *BRAF V600E*, que atuam na ativação constitutiva da via mitogênica *RAS-RAF-MEK-ERK*, são frequentemente estudadas como marcadores preditivos para inibidores de tirosina quinase de última geração (Liu *et al.*, 2024).

Além disso, a aplicação de modelos computacionais permite explorar mecanismos de resistência adquirida, como a sinalização do receptor *HER3* via dimerização com o complexo *EGFR*, bem como vulnerabilidades epigenéticas, como a desregulação promovida pela metiltransferase *PRMT5*. A identificação desses eventos, particularmente em linhagens tumorais que apresentam a co-deleção homozigótica do gene *MTAP*, exemplifica o potencial da oncologia de precisão em correlacionar assinaturas moleculares com estratégias de letalidade sintética (Huang *et al.*, 2024).

3.5. Marcadores em fluidos corporais e a integração computacional em tumores respiratórios e urológicos

No âmbito das neoplasias do sistema respiratório, com ênfase no CPNPC, o ctDNA e as VEs têm sido investigados como ferramentas complementares potencialmente relevantes para a genotipagem de mutações somáticas e para o monitoramento de mecanismos de resistência adquirida (Rolfo *et al.*, 2021). Dados da *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) sugerem uma correlação progressiva entre a taxa de detecção de ctDNA no plasma e o

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

estadiamento clínico, observando-se maior sensibilidade em amostras de doença avançada (estágios II a IV) (Li; Liang, 2020).

O rastreamento de variantes genéticas e perfis de metilação por técnicas de alta sensibilidade, como a PCR digital em gotas (ddPCR), possibilita a identificação precoce da mutação *T790M* no gene *EGFR*, o que pode subsidiar ajustes terapêuticos antes da manifestação de sintomas clínicos evidentes (Cabanero; Tsao, 2018). Adicionalmente, as flutuações nas contagens de CTCs periféricas e a detecção de proteínas exossomais têm sido exploradas como potenciais biomarcadores prognósticos independentes, nos quais a manutenção de níveis elevados após ciclos de tratamento pode correlacionar-se a menores taxas de sobrevida global (Souza *et al.*, 2023).

A translação da biópsia líquida para o sistema urológico tem permitido o desenvolvimento de ensaios otimizados para amostras de urina, aproveitando a proximidade anatômica do fluido com o urotélio para o isolamento de proteínas exossomais, metabólitos e DNA de células esfoliadas (Ma *et al.*, 2024). No carcinoma de células renais, embora a detecção de CTCs apresente limitações em estágios iniciais, o mapeamento de regiões diferencialmente metiladas no cfDNA plasmático e urinário aponta para o estabelecimento de assinaturas epigenéticas que podem auxiliar na diferenciação entre massas renais malignas e lesões benignas (Nuzzo *et al.*, 2020). De forma análoga, o monitoramento de painéis de microRNAs urinários tem demonstrado potencial na triagem do carcinoma de células claras (ccRCC); a avaliação longitudinal dessas moléculas, associada à detecção de mutações somáticas em genes como *VHL*, *TP53* e *PBRM1*, sugere um caminho para a previsão de sobrevida livre de progressão e o rastreamento de recidivas pós-nefrectomia (Yamamoto *et al.*, 2019).

Essa abordagem estende-se ao câncer de bexiga (BLCA) e ao carcinoma urotelial do trato urinário superior (CUTUS), patologias frequentemente associadas a uma acentuada heterogeneidade e desafios na recorrência local. No diagnóstico não invasivo do BLCA, a hipermetilação de genes promotores no ctDNA e o uso de biomarcadores proteicos têm sido explorados em novos contextos; a integração dessas variáveis via IA tem se mostrado uma estratégia promissora para superar as limitações das abordagens diagnósticas isoladas, buscando elevar a precisão clínica em tumores urológicos (Hosen *et al.*, 2020).

Para além dos marcadores proteicos, o isolamento de DNA de células uroteliais esfoliadas permite a genotipagem de mutações de pontos quentes — regiões genômicas que apresentam uma frequência de mutação anormalmente elevada — servindo como ferramenta de alta especificidade para antecipar a recorrência molecular em relação aos exames de imagem convencionais (Hosen *et al.*, 2020). No contexto do CUTUS, a combinação algorítmica de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

mutações somáticas e perfis de metilação no ctDNA urinário, com indicadores de sensibilidade e especificidade relevantes, reforça a hipótese de que a integração multiparamétrica e a unificação de dados em modelos preditivos possam constituir a via principal para mitigar vieses biológicos e qualificar a aplicação clínica da biópsia líquida (Ghoreifi *et al.*, 2023).

3.6. Dinâmicas de aplicação em tumores do sistema digestivo

A aplicação da biópsia líquida em neoplasias do sistema digestivo tem se mostrado estratégica para contornar a acentuada heterogeneidade tumoral, fator que frequentemente limita a representatividade de fragmentos obtidos por punções teciduais estáticas (Ma *et al.*, 2024). Nesse cenário, a integração computacional de múltiplos biomarcadores — mediada por modelos de IA— surge como uma alternativa relevante para elevar a acurácia diagnóstica e superar as limitações de biomarcadores isolados.

No carcinoma hepatocelular (CHC), por exemplo, a restrição da alfa-fetoproteína (AFP) devido à sua sensibilidade limitada impulsionou a investigação de painéis multiparamétricos. A combinação de AFP com microRNAs circulantes tem demonstrado resultados promissores, alcançando indicadores de acurácia elevados (Ghosh *et al.*, 2020), enquanto painéis de metilação plasmática apontam para um potencial diagnóstico precoce com alta especificidade (Kisiel *et al.*, 2019). Além disso, a análise de CTCs via tecnologia *CanPatrol* sugere uma via para monitorar o status da transição epitélio-mesenquimal (TEM); a frequência de células com fenótipo mesenquimal e expressão de *CXCR4* tem sido correlacionada, em estudos recentes, ao potencial de invasão e à resposta ao controle local pós-radioterapia (Bai *et al.*, 2020).

No câncer colorretal, a abordagem sinérgica entre ácidos nucleicos não codificantes e analitos circulantes tem permitido mapear a progressão da doença e perfis de quimiorresistência. A aplicação de métodos baseados em ML para o isolamento de biomarcadores específicos, como microRNAs exossomais, tem demonstrado potencial para a triagem e o monitoramento da resposta terapêutica (Naquin *et al.*, 2024), enquanto a integração multiômica avança na identificação de assinaturas moleculares associadas à resistência farmacológica (Ma *et al.*, 2024). Adicionalmente, a cinética do ctDNA pós-operatório tem se revelado um indicador preditivo de interesse; a persistência ou elevação de fragmentos curtos mutados após a ressecção cirúrgica sinaliza a possibilidade de doença residual molecular, apresentando concordância com perfis genômicos teciduais (Tie *et al.*, 2021).

Essa dinâmica de integração multiparamétrica estende-se ao adenocarcinoma ductal pancreático, onde a complexidade temporal e a esparsidade de sinais biológicos dificultam a detecção inicial. Embora a avaliação isolada do gene *KRAS* via ctDNA apresente sensibilidade

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

limitada em estágios incipientes, a combinação deste marcador com proteínas tradicionais, como o CA19-9, ou com perfis epigenéticos de metilação (genes ADAMTS1 e BNC1), tem demonstrado elevar a especificidade diagnóstica (Eissa *et al.*, 2019). No contexto das neoplasias gástricas, a aplicação de modelos multimodais de IA tem permitido a análise de cfDNA com sensibilidade elevada, contribuindo para estratégias de detecção precoce. Paralelamente, o monitoramento longitudinal de biomarcadores circulantes, integrando CTCs e perfis epigenéticos, tem se mostrado uma via promissora para avaliar a resposta a terapias, em consonância com as novas fronteiras da oncologia de precisão (Ma *et al.*, 2024).

3.7. Estratificação terapêutica, monitoramento de resposta e evidências prospectivas

A utilidade clínica da biópsia líquida, quando potencializada por algoritmos de IA, estende-se ao acompanhamento longitudinal e à investigação da DRM, o que pode permitir a identificação de micrometástases em estágios anteriores à manifestação macroscópica observada em exames de imagem convencionais (Cherukuri *et al.*, 2025). No CPNPC, ensaios que exploram a Carga Mutacional Tumoral (CMT) por meio de ML têm sugerido uma correlação entre a dinâmica de redução do ctDNA e a eficácia de terapias direcionadas e imunoterapias por inibidores de checkpoint (PD-1/PD-L1), sinalizando potenciais progressões moleculares semanas antes da avaliação radiológica (Huang *et al.*, 2024).

Evidências de estudos prospectivos têm delimitado o impacto de condutas guiadas por analitos circulantes. O estudo SERENA-6, por exemplo, observou que o monitoramento seriado do gene *ESR1* via biópsia líquida em pacientes com câncer de mama metastático auxiliou na detecção precoce de mutações de resistência, viabilizando discussões sobre a substituição tempestiva da terapia endócrina e correlacionando-se ao prolongamento da sobrevida livre de progressão (SLP) (Turner *et al.*, 2023). De forma análoga, o ensaio clínico BESPOKE avaliou a aplicação do status do ctDNA no câncer colorretal em estágios II e III pós-operatórios; os resultados apontaram que pacientes com ctDNA positivo submetidos à quimioterapia adjuvante registraram taxas superiores de sobrevida livre de recorrência em comparação aos indivíduos não tratados, o que reforça o papel do analito como um potencial biomarcador preditivo de resposta (Malla *et al.*, 2022).

Para além das mutações isoladas, o monitoramento continuado via redes de atenção multiômica — integrando, por exemplo, perfis metabólicos como a desregulação da adenilossuccinato liase (ADSL) no CHC — tem sido estudado para mapear assinaturas de evasão imune e resistência a inibidores de tirosina quinase (sorafenibe e lenvatinibe) (Zhu *et al.*, 2025). A viabilidade custo-efetiva dessas metodologias, contudo, ainda demanda a expansão de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

estudos multicêntricos para alinhar os modelos contra possíveis vieses de prevalência geográfica e heterogeneidade populacional. Como alternativa estrutural para o treinamento seguro de dados genômicos protegidos por leis de privacidade, o FL surge como uma modalidade que executa o refinamento algorítmico localmente em múltiplas instituições, compartilhando estritamente os gradientes matemáticos e mantendo os dados brutos sob custódia local (Kaissis *et al.*, 2020).

3.8. Desafios translacionais: validação clínica, barreiras regulatórias e governança de dados

A transposição definitiva dos algoritmos baseados em IA para a rotina oncológica do mundo real envolve superar uma lacuna translacional tripartite, estruturada nos conceitos interdependentes de validade clínica, utilidade e usabilidade. A demonstração da validade clínica, fundamental para aplicações em biópsia líquida, exige que o modelo seja submetido a uma sequência rigorosa de testes, evoluindo da validação interna para a validação em múltiplos conjuntos de dados externos e independentes; esse processo busca assegurar que a performance do classificador resista a variações técnicas interinstitucionais na distribuição dos dados (Park *et al.*, 2020). Nesse sentido, o alinhamento a diretrizes internacionais e listas de verificação padronizadas, como as extensões conceituais dos consórcios *FAIR Data* e CONSORT/SPIRIT-AI, tem se tornado um passo essencial para garantir a transparência e o rigor metodológico.

A utilidade clínica, por sua vez, demanda que o sistema comprove impactos positivos em desfechos diretamente relevantes, como a sobrevida global, o controle local da doença e a redução da toxicidade financeira. Este último ponto é crucial, visto que os altos custos do tratamento comprometem o bem-estar e a adesão terapêutica do paciente, exigindo uma análise que vá além das métricas estatísticas de sensibilidade e área sob a curva. A validação dessas aplicações sugere a necessidade de ensaios clínicos randomizados prospectivos, nos quais estratégias de previsão de risco baseadas em IA orientem intervenções preventivas, demonstrando eficácia potencial na redução de internações emergenciais (Hong *et al.*, 2020). A usabilidade, por fim, depende da superação do efeito de "caixa-preta". Para resolver essa falta de transparência, aplicam-se técnicas de interpretabilidade visual e mapas de saliência, que explicam o raciocínio da IA garantindo a interoperabilidade entre centros de saúde e a correta divisão de responsabilidades entre as equipes multidisciplinares (Cutillo *et al.*, 2020).

Nesse sentido, a translação desses algoritmos para dispositivos médicos regulamentados ainda enfrenta barreiras estruturais significativas (Voigtlaender *et al.*, 2025). As aprovações atuais junto a órgãos reguladores, como a *Food and Drug Administration* (FDA),

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

concentram-se predominantemente em softwares de pré-processamento de imagem ou segmentação volumétrica (Savjani *et al.*, 2022). O progresso em direção a ferramentas mais generalistas, como assistentes clínicos inteligentes, encontra desafios na opacidade matemática das DNNs. Historicamente, tentativas de desenvolver sistemas de IA universais e agnósticos para a tomada de decisões clínicas de ponta a ponta enfrentaram forte desconfiança devido à baixa concordância com desfechos humanos reais, como evidenciado pelo projeto Watson Oncology (Kann; Hosny; Aerts, 2021). Daí decorre a necessidade de focar em aplicações direcionadas a tarefas restritas e validadas por pontos de contato específicos, o que tem fomentado o desenvolvimento de vias de recertificação flexíveis e a aplicação mandatória de ferramentas de XAI, capazes de explicitar os fatores ponderados pelo modelo no cálculo de escores de risco individuais (Kiraly *et al.*, 2024).

Para mitigar a lacuna de dados que envolve as restrições de coleta de amostras raras, a variabilidade pré-analítica e a diversidade nas anotações, a comunidade científica tem preconizado a transição de bancos centralizados para arquiteturas de FL (Bakas *et al.*, 2024; Bahadir *et al.*, 2024). Essa abordagem descentralizada permite que algoritmos sejam treinados localmente em diversas instituições de saúde, compartilhando apenas os gradientes matemáticos e pesos atualizados, sem a necessidade de expor dados brutos ou informações sensíveis (Bica *et al.*, 2021). A implementação dessa estratégia parece mitigar perdas de performance por transferências intercentros e encontra amparo nas diretrizes éticas globais da OMS, UNESCO e OCDE, as quais reforçam a necessidade de padrões de governança centrados no paciente, orientados pela equidade populacional, transparência algorítmica e robustez estatística em oncologia (Mehari *et al.*, 2024).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A convergência entre a IA e a biópsia líquida indica o potencial para o advento de mudanças na oncologia de precisão, com possibilidades de expansão do diagnóstico precoce e do monitoramento dinâmico das neoplasias malignas. Ao longo desta revisão, observou-se que a aplicação de arquiteturas de ML, como as redes neurais convolucionais e recorrentes, pode auxiliar na mitigação do desafio histórico da baixa relação sinal-ruído em estágios incipientes da doença. Plataformas multimodais e ensaios focados em fragmentômica e metilação têm demonstrado potencial estatístico para discriminar frações de ctDNA, sugerindo possibilidades de triagem não invasiva antes de manifestações macroscópicas por imagem.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Ademais, a literatura analisada indica que a robustez analítica da IA pode ser relevante para filtrar ruídos biológicos complexos, como as variantes somáticas derivadas da HC, auxiliando na redução de possíveis falsos-positivos. A aplicação dessa tecnodinâmica em áreas de difícil abordagem cirúrgica, como a neuro-oncologia translacional, e em tumores de alta heterogeneidade, sugere a versatilidade dessas ferramentas computacionais no mapeamento de assinaturas moleculares e na predição de desfechos a partir de fluidos periféricos ou adjuvantes intraoperatórios.

Contudo, a translação desses algoritmos para a rotina assistencial do mundo real parece condicionada à superação de barreiras estruturais significativas. A opacidade matemática dos modelos de caixa-preta sugere a importância da incorporação de *frameworks* de XAI para contribuir com a interpretabilidade biológica necessária à prática médica. Do mesmo modo, a validação clínica e a usabilidade dessas tecnologias podem beneficiar-se da expansão de ensaios clínicos prospectivos e do estabelecimento de redes descentralizadas de FL, visando o refinamento estatístico sob estrito respeito às leis globais de governança e privacidade de dados.

Em suma, a IA aplicada à biópsia líquida apresenta-se como uma área em desenvolvimento, com potencial para atuar como suporte à medicina preventiva, equitativa e personalizada. Esforços contínuos de padronização pré-analítica e alinhamento regulatório poderão ser determinantes para o eventual estabelecimento dessa tecnologia como um padrão auxiliar na detecção precoce do câncer, com potencial impacto na sobrevida global e na qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Q.; JEONG, W.; LEE, S. W. Explainable AI in clinical decision support systems: a meta-analysis of methods, applications, and usability challenges. **Healthcare**, v. 13, n. 17, p. 2154, 2025.

ABDELHAMID, S. G. *et al.* Artificial intelligence-powered liquid biopsy in cancer: a paradigm shift in cancer detection and personalized care. **Cancer Cell International**, v. 26, n. 1, p. 160, abr. 2026.

ARAN, V. Clonal hematopoiesis: a challenge or an opportunity in liquid biopsy? **The Journal of Liquid Biopsy**, v. 7, p. 100292, 2025.

BAHADIR, C. D. *et al.* Applications of artificial intelligence in histopathology. **Nature Reviews Electrical Engineering**, v. 1, p. 93–108, 2024.

BAI, T. *et al.* Circulating tumor cells and CXCR4 in the prognosis of hepatocellular carcinoma. **Translational Cancer Research**, v. 9, n. 3, p. 1384–1394, 2020.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

BAKAS, S. *et al.* Artificial Intelligence for Response Assessment in Neuro-Oncology (AI-RANO), part 2: recommendations for standardization, validation, and good clinical practice. **The Lancet Oncology**, v. 25, p. e589–e601, 2024.

BATOOL, S. M. *et al.* Extrinsic and intrinsic preanalytical variables affecting liquid biopsy in cancer. **Cell Reports Medicine**, v. 4, n. 10, p. 101196, 2023.

BICA, I. *et al.* From real-world patient data to individualized treatment effects using machine learning: current and future methods to address underlying challenges. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 109, p. 87–100, 2021.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229–263, 2024.

CHAN, H. *et al.* Clonal hematopoiesis in liquid biopsy: from biological noise to valuable clinical implications. **Cancers**, v. 12, n. 8, p. 2277, 2020.

CHERUKURI, S. P. *et al.* Artificial intelligence-enhanced liquid biopsy and radiomics in the early detection of lung cancer: a precision oncology paradigm. **Cancers**, v. 17, n. 19, p. 3165, 2025.

CLUCERU, J. *et al.* Improving non-invasive glioma genetic subtype classification with deep learning and diffusion-weighted imaging. **Neuro-Oncology**, v. 24, p. 639–652, 2022.

COHEN, J. D. *et al.* Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. **Science**, v. 359, n. 6378, p. 926–1030, 2018.

CRISTIANO, S. *et al.* Genome-wide cell-free DNA fragmentation in patients with cancer. **Nature**, v. 570, n. 7761, p. 385–389, 2019.

CUTILLO, C. M. *et al.* Machine intelligence in healthcare—perspectives on trustworthiness, explainability, usability, and transparency. **npj Digital Medicine**, v. 3, n. 1, p. 47, 2020.

DREXLER, R. *et al.* An epigenetic neural signature prognostic in high-grade glioma. **Nature Medicine**, v. 30, p. 1622–1635, 2024.

EISSA, M. A. L. *et al.* Promoter methylation of ADAMTS1 and BNC1 as potential biomarkers for early detection of pancreatic cancer in blood. **Clinical Epigenetics**, v. 11, n. 1, p. 59, 2019.

FRASCA, M. *et al.* Explainable and interpretable artificial intelligence in medicine: a systematic bibliometric review. **Discover Artificial Intelligence**, v. 4, n. 1, p. 15, 2024.

GHOSH, S. *et al.* Exosome-encapsulated microRNAs as circulating diagnostic marker for hepatocellular carcinoma with low alpha-fetoprotein. **International Journal of Cancer**, v. 147, n. 10, p. 2934–2947, 2020.

GHOREIFI, A. *et al.* A urine-based DNA methylation marker test to detect upper tract urothelial carcinoma: a prospective cohort study. **The Journal of Urology**, v. 209, n. 5, p. 854–862, 2023.

HANAHAN, D.; MONJE, M. Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment. **Cancer Cell**, v. 41, p. 573–580, 2023.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

HOLLON, T. *et al.* Artificial-intelligence-based molecular classification of diffuse gliomas using rapid, label-free optical imaging. **Nature Medicine**, v. 29, p. 828–832, 2023.

HONG, J. C. *et al.* System for High-Intensity Evaluation During Radiation Therapy (SHIELD-RT): a prospective randomized study of machine learning-driven clinical assessments. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 31, p. 3652–3661, 2020.

HOSEN, M. I. *et al.* Urinary TERT promoter mutations are detectable up to 10 years prior to clinical diagnosis of bladder cancer: Evidence from the Golestan Cohort Study. **EBioMedicine**, v. 53, p. 102643, 2020.

HUANG, D. *et al.* Artificial intelligence in lung cancer: current applications, future perspectives, and challenges. **Frontiers in Oncology**, v. 14, p. 1486310, 2024.

KAISSIS, G. A. *et al.* Secure, privacy-preserving and federated machine learning in medical imaging. **Nature Machine Intelligence**, v. 2, n. 6, p. 305–311, 2020.

KANN, B. H.; HOSNY, A.; AERTS, H. J. W. L. Artificial intelligence for clinical oncology. **Cancer Cell**, v. 39, n. 7, p. 916-927, 2021.

KIRALY, A. P. *et al.* Foundations for healthcare AI developers. **arXiv pre-print**, arXiv:2411.15128, 2024.

KISIEL, J. B. *et al.* Hepatocellular carcinoma detection by plasma methylated DNA: discovery, phase I pilot, and phase II clinical validation. **Hepatology**, v. 69, n. 3, p. 1180–1192, 2019.

KONDEPUDI, A. *et al.* Foundation models for fast, label-free detection of glioma infiltration. **Nature**, v. 637, p. 439–445, 2025.

KRISHNA, S. *et al.* Glioblastoma remodelling of human neural circuits impairs survival. **Nature**, v. 617, p. 599–607, 2023.

LI, R. Y.; LIANG, Z. Y. Circulating tumor DNA in lung cancer: real-time monitoring of disease evolution and treatment response. **Chinese Medical Journal**, v. 133, n. 20, p. 2476–2485, 2020.

LIU, L. *et al.* Emerging targets in non-small cell lung cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 18, p. 10046, 2024.

LOUIS, D. N. *et al.* The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Neuro-Oncology**, v. 23, p. 1231–1251, 2021.

MA, L. *et al.* Liquid biopsy in cancer: current status, challenges, and future perspectives. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, n. 1, p. 336, 2024.

MAGEE, D. *et al.* Characterization of plasma cell-free DNA variants for tumor or clonal hematopoiesis origin in 16,812 advanced cancer patients. **Clinical Cancer Research**, v. 31, n. 13, p. 2710–2718, 2025.

MALLA, M. *et al.* Utilization of circulating tumor DNA in colorectal cancer: current and evolving practices. **Journal of Clinical Oncology**, v. 40, n. 24, p. 2846–2857, 2022.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

MEHARI, M. *et al.* Enhancing neuro-oncology care through equity-driven artificial intelligence applications. **Neuro-Oncology**, v. 26, p. 1951–1963, 2024.

MIGLIOZZI, S. *et al.* Integrative multiomics networks identify PKCδ and DNA-PK as master kinases of glioblastoma subtypes and guide targeted cancer therapy. **Nature Cancer**, v. 4, p. 181–202, 2023.

MOSER, T. *et al.* Bridging biological features of cfDNA and machine learning approaches. **Trends in Genetics**, v. 39, n. 4, p. 285–307, 2023.

MOSS, J. *et al.* Comprehensive human cell-type methylation atlas reveals origins of circulating cell-free DNA in health and disease. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 5068, 2018.

NAQUIN, T. D. *et al.* Acoustic separation and concentration of exosomes for nucleotide detection: ASCENDx. **Science Advances**, v. 10, n. 15, p. adm8597, 2024.

NGUYEN, V. T. C. *et al.* Multimodal analysis of methylomics and fragmentomics in plasma cell-free DNA for early detection and localization of multiple cancer types. **eLife**, v. 12, p. e89083, 2023.

NUZZO, P. V. *et al.* Detection of renal cell carcinoma using plasma and urine cell-free DNA methylomes. **Nature Medicine**, v. 26, n. 7, p. 1041–1043, 2020.

PARK, Y. *et al.* Evaluating artificial intelligence in medicine: phases of clinical research. **JAMIA Open**, v. 3, n. 3, p. 326–331, 2020.

RAJESH, M. *et al.* Multimodal artificial intelligence for early cancer detection via liquid biopsy, imaging, and clinical records. **Intelligence-Based Medicine**, v. 14, 100395, jun. 2026.

ROLFO, C. *et al.* Liquid biopsy for advanced NSCLC: a consensus statement of the International Association for the Study of Lung Cancer. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 16, n. 10, p. 1647–1662, 2021.

RUDIN, C. M. *et al.* Small-cell lung cancer. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 1, p. 3, 2021.

SAVJANI, R. R. *et al.* Automated tumor segmentation in radiation oncology. **Seminars in Radiation Oncology**, v. 32, p. 319–329, 2022.

SINGHAL, K. *et al.* Large language models encode clinical knowledge. **Nature**, v. 620, p. 172–180, 2023.

SOUZA, V. G. P. *et al.* Liquid biopsy in lung cancer: biomarkers for the management of recurrence and metastasis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 10, p. 8894, 2023.

TIE, J. *et al.* Prognostic significance of post-surgical circulating tumor DNA in non-metastatic colorectal cancer: individual patient pooled analysis of three cohort studies. **International Journal of Cancer**, v. 148, n. 4, p. 1014–1026, 2021.

TIWARI, A.; MISHRA, S.; KUO, T. R. Current AI technologies in cancer diagnosis and treatment. **Molecular Cancer**, v. 24, n. 1, p. 159, 2025.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

TU, T. *et al.* Towards generalist biomedical AI. **NEJM AI**, v. 1, p. AIoa2300138, 2024.

TURNER, N. *et al.* Design of SERENA-6: a phase III switch study of camizestrant in ESR1-mutant breast cancer during first-line treatment. **Future Oncology**, v. 19, n. 8, p. 559–573, 2023.

VOIGTLAENDER, S. *et al.* Value of artificial intelligence in neuro-oncology. **The Lancet Digital Health**, v. 7, p. e300-e315, 2025.

WANG, W. *et al.* Adult-type diffuse glioma integrated classification system at neuropathologist-level accuracy using deep learning from whole-slide pathological images. **Nature Communications**, v. 14, p. 6359, 2023.

YAMAMOTO, Y. *et al.* Clinical significance of mutational landscape and fragmentation of circulating tumor DNA in renal cell carcinoma. **Cancer Science**, v. 110, n. 2, p. 617–628, 2019.

ZARAGORI, T. *et al.* 18F-FDOPA PET for the noninvasive prediction of glioma molecular parameters: a radiomics study. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 63, p. 147–157, 2022.

ZHENG, Y. *et al.* Spatial cellular architecture predicts prognosis in glioblastoma. **Nature Communications**, v. 14, p. 4122, 2023.

ZHU, W. *et al.* Adenylsuccinate lyase (ADSL) is a pan-cancer prognostic and immunological biomarker with distinct contexts in hepatocellular carcinoma. **Discover Oncology**, v. 16, n. 1, p. 2119, 2025.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.