

# APLICAÇÕES CLÍNICAS DA BIÓPSIA LÍQUIDA NO MONITORAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

Eixo: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento do Câncer

Júlia Fochesatto Scussel

Graduando em Medicina pela Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS, São Leopoldo RS

**Introdução:** O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente entre mulheres e continua sendo uma das principais causas de morte por câncer feminino, principalmente devido às recidivas e metástases, muitas vezes tardias e assintomáticas. Nesse contexto, a biópsia líquida, com foco na detecção de DNA tumoral circulante (ctDNA) e células tumorais circulantes (CTCs), tem emergido como uma estratégia promissora para vigilância oncológica. Essa abordagem minimamente invasiva permite identificar doença residual molecular (MRD), prever recaídas com antecedência significativa e monitorar a resposta ao tratamento em tempo real. Além disso, variantes como microRNAs circulantes (c-miRNAs), associados ou não a vesículas extracelulares, ampliam o potencial diagnóstico e prognóstico da biópsia líquida no cenário do câncer de mama, contribuindo para a medicina de precisão e a tomada de decisões clínicas mais personalizadas.

**Objetivo:** Revisar a aplicação clínica da biópsia líquida no câncer de mama, com foco em sua utilidade para detectar MRD, prever recidivas e avaliar a resposta ao tratamento, com base na literatura recente.

**Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo do tipo revisão de literatura, realizado por meio de uma busca na base de dados PubMed utilizando os descritores MeSH ("Breast Neoplasms") AND (*Liquid Biopsy*) AND (*Treatment Outcome*), combinados por operadores booleanos. Foram selecionados cinco artigos publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas inglês ou espanhol, que abordam o uso clínico da biópsia líquida em câncer de mama, os quais foram analisados quanto aos métodos utilizados, dados clínicos reportados e resultados sobre eficácia da biópsia líquida na prática oncológica.

**Resultados e discussão:** Os estudos demonstraram que a biópsia líquida é capaz de detectar ctDNA com alta sensibilidade (até 90,9%) e especificidade (100%) em pacientes com câncer de mama, mesmo em fases subclínicas da recidiva. A detecção de ctDNA durante o acompanhamento foi fortemente associada a maior risco de recidiva (*hazard ratio* de até 37,2;  $p < 0,0001$ ), com um tempo médio entre a detecção molecular e a manifestação clínica de 11,7 meses. Em pacientes que alcançaram resposta patológica completa, a presença de ctDNA indicou risco oculto de progressão. Além disso, o rastreamento dinâmico do ctDNA mostrou-se útil para avaliar resposta ao tratamento e eficácia de terapias adjuvantes, superando a sensibilidade de marcadores séricos tradicionais como CA 15-3 e CEA. A utilização de painéis personalizados por sequenciamento de nova geração (NGS) permite detectar alterações tumorais específicas com alta acurácia, mesmo quando o nível de ctDNA representa menos de 0,1% do DNA circulante total. Estudos multicêntricos evidenciaram que o ctDNA pode ser detectado precocemente em pacientes com câncer de mama, com sensibilidade de até 90,9% e especificidade de 100%, mesmo em fases subclínicas de recidiva. A positividade do ctDNA esteve fortemente associada a menor sobrevida livre de recaída e a maior risco de metástase, com lead time médio de 7,9 a 11,7 meses antes da manifestação clínica. Em paralelo, a presença de CTCs  $\geq 5$  células por 7,5 mL de sangue foi consistentemente correlacionada a piores desfechos, incluindo menor sobrevida global e sobrevida livre de progressão, com valores preditivos superiores aos de marcadores tradicionais como CA 15-3 e CEA. O monitoramento seriado das CTCs também se mostrou eficaz para guiar decisões terapêuticas, como demonstrado em ensaios clínicos (STIC-CTC, CirCe01, SWOG-S0500), ainda que mudanças precoces de quimioterapia baseadas exclusivamente na persistência de CTCs não tenham melhorado os desfechos em todos os casos. Além disso, análises moleculares de ctDNA permitiram identificar mutações emergentes (ex.: ESR1, PIK3CA, TP53) com valor preditivo para resistência ao tratamento hormonal e resposta a terapias alvo, como alpelisibe ou fulvestranto. A tecnologia de painéis personalizados por sequenciamento de nova geração (NGS) mostrou alta

acurácia mesmo quando os níveis de ctDNA representavam menos de 0,1% do DNA circulante total. Finalmente, estudos recentes abordaram o uso de microRNAs circulantes (c-miRNAs) e miRNAs derivados de vesículas extracelulares como potenciais biomarcadores de câncer de mama. Esses elementos apresentam alta estabilidade em biofluidos e expressão específica em estados patológicos, mas seu uso clínico ainda é limitado pela falta de padronização técnica e validação ampla. **Considerações Finais:** A biópsia líquida representa uma abordagem inovadora e promissora na prática oncológica do câncer de mama, com utilidade comprovada na detecção precoce de recidivas, identificação de mutações com valor terapêutico e avaliação de resposta ao tratamento. Sua incorporação nos protocolos clínicos pode contribuir significativamente para intervenções mais precoces e personalizadas, com impacto positivo sobre os desfechos clínicos das pacientes.

**Palavras-chave:** Câncer de mama; Células tumorais circulantes; Diagnóstico precoce; Medicina de precisão; Sequenciamento genético.

#### Referências:

- BANYS-PALUCHOWSKI, M.; FEHM, T. N.; GRIMM-GLANG, D.; RODY, A.; KRAWCZYK, N. Liquid biopsy in metastatic breast cancer: current role of circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Oncology Research and Treatment*, v. 45, n. 1-2, p. 4-11, 2022. DOI: 10.1159/000520561.
- GARCIA-MURILLAS, I.; CUTTS, R. J.; WALSH-CRESTANI, G.; PHILLIPS, E.; HREBIEN, S.; DUNNE, K. et al. Longitudinal monitoring of circulating tumor DNA to detect relapse early and predict outcome in early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 209, n. 3, p. 493-502, 2025. DOI: 10.1007/s10549-024-07508-2.
- JANSSEN, L. M.; SUELmann, B. B. M.; ELIAS, S. G.; JANSE, M. H. A.; VAN DIEST, P. J.; VAN DER WALL, E.; GILHUIJS, K. G. A. Improving prediction of response to neoadjuvant treatment in patients with breast cancer by combining liquid biopsies with multiparametric MRI: protocol of the LIMA study - a multicentre prospective observational cohort study. *BMJ Open*, v. 12, n. 9, e061334, 2022. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-061334.
- OZAWA, P. M. M.; JUCOSKI, T. S.; VIEIRA, E.; CARVALHO, T. M.; MALHEIROS, D.; RIBEIRO, E. M. S. F. Liquid biopsy for breast cancer using extracellular vesicles and cell-free microRNAs as biomarkers. *Translational Research*, v. 223, p. 40-60, 2020. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.002.
- TAY, T. K. Y.; TAN, P. H. Liquid biopsy in breast cancer: a focused review. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, v. 145, n. 6, p. 678-686, 2021. DOI: 10.5858/arpa.2019-0559-RA.