

Importância e aplicabilidade da Biópsia Líquida e dos biomarcadores, Células Tumorais Circulantes e MicroRNAs na detecção precoce do Câncer de Mama Metastático

Importance and applicability of Liquid Biopsy and biomarkers, Circulating Tumor Cells and MicroRNAs in the early detection of Metastatic Breast Cancer

Catarine Aparecida Vieira Barbosa¹; Thiago de Arruda Souza²

¹UNILUS – Curso de Graduação em Biomedicina – graduando (a) do 4º ano

cattbar@gmail.com.br – Santos, SP – Brasil;

²UNILUS – Professor Mestre – docente da UNILUS

thiagobiomedarruda@gmail.com – Santos, SP – Brasil.

Resumo

Estima-se 73.610 casos novos de câncer de mama no Brasil, nos anos do triênio 2023/2025, em média 22% dos pacientes podem sofrer recorrência e 90% da mortalidade decorre de metástase. Esse cenário desafiador impulsionou a pesquisa à artigos nacionais e estrangeiros publicados nos últimos 5 anos sobre a importância da biópsia líquida, que permite análise multiômica do tumor e monitoramento em tempo real, como também sobre a relevância dos biomarcadores tumorais, destacando os miRNAs e CTCs, na detecção precoce do câncer de mama metastático, que apresentam sensibilidade de 93,33% e 50%, e especificidade de 68,75% e 93%, respectivamente. Entretanto, apesar dos avanços, ainda são necessárias pesquisas para a padronização de métodos, validação clínica, melhoria de sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade dos biomarcadores tumorais.

Palavra-chave: Câncer de mama metastático, Detecção precoce, Biópsia líquida, MicroRNA e CTC.

Abstract

It is estimated that there will be 73,610 new cases of breast cancer in Brazil during the 2023–2025 period, with an average of 22% of patients potentially experiencing recurrence and 90% of mortality resulting from metastasis. This challenging scenario has driven research into national and international articles published over the past five years on the importance of liquid biopsy, which allows multi-omic analysis of the tumor and real-time monitoring, as well as on the relevance of tumor biomarkers, highlighting miRNAs and CTCs, in the early detection of metastatic breast cancer, which show sensitivities of 93.33% and 50%, and specificities of 68.75% and 93%, respectively. However, despite these advances, further research is still needed to standardize methods, achieve clinical validation, and improve the sensitivity, specificity, and reproducibility of tumor biomarkers.

Keywords: Metastatic breast cancer, Early detection, Liquid biopsy, MicroRNA, and CTC.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma neoplasia maligna heterogênea caracterizada pelas variadas manifestações morfológicas e clínicas, diferentes assinaturas genéticas que levam a comportamentos distintos e consequentemente diferentes respostas terapêuticas (INCA, 2024).

Essa heterogeneidade conduz a múltiplos subtipos de câncer de mama, que auxiliam tanto no prognóstico quanto no direcionamento terapêutico. A classificação mais comum e amplamente aceita é fundamentada na perspectiva imuno-histoquímica, baseada na expressão dos receptores hormonais, estrogênio (RE), progesterona (RP) e fator de crescimento epidérmico humano (HER2), que direciona à quatro subtipos de câncer de mama: luminal A, luminal B, HER2-positivo e triplo-negativo (ORRANTIA-BORUNDA *et al.*, 2022).

No Brasil, apesar de contínuas melhorias terapêuticas, maior acesso à tratamentos, ações para detecção precoce e o aumento significativo da sobrevida dos pacientes, principalmente quando diagnosticados e tratados precocemente, esta neoplasia maligna ainda continua a ser o câncer mais incidente no país, com estimativa de 73.610 casos novos para cada ano do triênio de 2023 a 2025, que representa uma taxa ajustada de incidência de 41,89 casos por 100 mil mulheres (INCA, 2024). Ademais, a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), agência especializada em câncer da Organização Mundial da Saúde, apresenta a previsão de incidência e mortalidade futura do câncer de mama no mundo de 36,9% e 56,8% respectivamente até 2045 (IARC, 2024).

Conforme Lauraciria-Suarez *et al.* (2021), o diagnóstico e tratamento do câncer provocam nas pacientes uma série de mudanças, físicas, psicológicas, sexuais, profissionais e sociais, acrescido dos efeitos colaterais do processo terapêutico e da incerteza prognóstica. Após o término do tratamento persiste a ansiedade, em virtude do risco de recorrência, que é influenciado por fatores como envolvimento nodal, tamanho, grau histológico, tipo e estado do receptor hormonal e eficácia do tratamento do tumor. Cerca de 30% dos pacientes com câncer de mama em estágio inicial eventualmente podem desenvolver metástases e recidivas.

BMJ Best Practice (2025) conceitua câncer de mama metastático (CMM) quando a doença disseminar para além da mama e dos linfonodos ipsilaterais (axilar, mamilários internos, infra e supra claviculares), devendo seu tratamento ser individualizado, baseado nas características do tumor, nos biomarcadores, na capacidade funcional e nos objetivos principais do tratamento.

Uma metanálise de mais de 400 estudos realizados em todo o mundo, sobre a proporção de pacientes que evoluíram para doença metastática, mostrou que o risco global de metástase está entre 6% e 22%. Pesquisadores explicam que o intervalo é amplo em virtude da variação do risco conforme diferentes fatores, tal como, mulheres diagnosticadas com menos de 35 anos apresentam um risco maior, entre 12,7% a 38%, enquanto as mulheres com 50 anos ou mais têm um risco menor, de 3,7% a 28,6%, como também em relação ao tipo de tumor, o tumor Luminal B apresenta risco de 4,2% a 35,5% enquanto luminal A de 2,3% a 11,8% (OTTO, 2021).

O risco de desenvolvimento da doença metastática e mortalidade é aumentado pela presença de uma recidiva do câncer de mama ou o desenvolvimento de uma segunda neoplasia maligna de mama, assim é essencial para o sucesso do tratamento o diagnóstico de recorrência em estágio mais precoce possível (HORAN *et al.*, 2023), portanto essas evidências mostram a necessidade da identificação precoce dessas formas de progressão da doença. Nesse contexto, o desenvolvimento da biópsia líquida com utilização de biomarcadores com sensibilidade e especificidade adequada torna-se um método promissor para o diagnóstico antecipado da doença recidivada/metastática.

OBJETIVO

Analisar na literatura científica a importância e aplicabilidade da biópsia líquida e dos biomarcadores, células tumorais circulantes (CTCs) e microRNAs (miRNAs), na detecção precoce de recidiva e metástase do câncer de mama.

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento desta revisão da literatura foram utilizados bancos de dados como Medline (Pubmed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SciELO. Informações da Organização Mundial da Saúde e Instituto Nacional do Câncer também foram objeto de pesquisa. Como critério de inclusão foram selecionados artigos científicos e demais fontes bibliográficas nacionais e estrangeiras publicados nos últimos 05 anos (de 2021 a 2025). Entretanto, devido à relevância dos dados, quando necessário, foram utilizadas fontes com datas anteriores, limitando-se aos últimos 10 anos. Como critério de exclusão não foram aceitos trabalhos fora da temática câncer metastático, especialmente mamário, biópsia líquida e biomarcadores de câncer de mama.

Palavras-chave: Câncer de mama metastático, Detecção precoce, Biópsia líquida, MicroRNA e CTC.

Câncer de Mama

Conforme Wang *et al.* (2024), o câncer de mama é uma doença altamente heterogênea e representa um ecossistema de parâmetros intrínsecos das células cancerígenas e fatores extrínsecos do microambiente tumoral (TME), composto por células estromais, células imunes e fatores não estromais (MEHRAJ *et al.*, 2021).

Estudos epidemiológicos correlacionaram diferentes fatores para desenvolvimento ou progressão do risco de câncer de mama, que incluem: idade avançada para o primeiro parto, puberdade e menarca precoce, onde células mamárias proliferativas e indiferenciadas aumentam rapidamente havendo maior exposição às alterações hormonais; menopausa atípica, que apresenta a involução mamária tardia, estendendo o tempo da ação do estrogênio e progesterona no organismo (KASHYAP *et al.*, 2022).

Para prognóstico e planejamento terapêutico é essencial conhecer o estágio da doença. O estadiamento de câncer de mama reconhecido internacionalmente é o sistema TNM (tumor, nódulo, metástase) da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), que em sua edição mais recente em janeiro de 2018 (Quadro 1), incorporou fatores biológicos e histológico ao estadiamento anatômico, que definem assim o estágio do tumor primário (Quadro 2) (ONCOGUIA, 2025).

Quadro 1: Sistema de estadiamento TNM (Tumor, Nódulo, Metástase)

Estadiamento Anatômico (TNM)	Classificação Anatômica	T	Tamanho do tumor primário	T1	Tumor > 2 cm
				T2	Tumor 2cm a 5cm
				T3	Tumor > 5 cm
				T4	Qualquer tamanho com invasão tórax ou pele
		N	Disseminação para linfonodos	N0	Linfonodos próximos livres
				N1	Disseminação 1 a 3 linfonodos axilares
				N2	Disseminação 4 a 9 linfonodos axilares
				N3	Disseminação 10 ou mais linfonodos axilares
		M	Indica metástase	M0	Ausência metástase à distância
				M1	Metástase à distância
Estadiamento Prognóstico (Fatores biológicos e histológicos)	Fatores Biológicos	RE	Receptor estrogênio	+	Presença receptor estrogênio
				-	Ausência receptor estrogênio
		RP	Receptor Progesterona	+	Presença receptor progesterona
				-	Ausência receptor progesterona
		HER2	Presença proteína HER2	+	Proteína HER2 superexpressão
				-	Proteína HER2 não superexpressão
	Classificação Histológica	G	Grau diferenciação das células cancerígenas	1	Células bem diferenciadas. Crescimento lento
				2	Células moderadamente diferenciadas
				3	Células pouco diferenciadas. Crescimento e disseminação rápida

Fonte: (ONCOGUIA, 2025), quadro adaptado pela autora.

Quadro 2: Estágios Câncer de Mama Primário

Estágio	Nomenclatura	Invasivo	Características
0	Carcinoma ductal <i>in situ</i>	Não	Microcalcificações em ductos mamários
I / IIa/ IIb	Câncer invasivo precoce	Sim	Não metastático
IIIa/ IIIb /IIIc	Câncer invasivo localmente avançado	Sim	Não Metastático
IV	Câncer de mama metastático	Sim	Metastático

Fonte: (ONCOGUIA, 2025), quadro adaptado pela autora

A combinação dos fatores receptores hormonais, expressão da proteína HER2 e índice de proliferação medido pela proteína nuclear Ki67, formam a classificação molecular do câncer de mama. Edição mais recente efetuada na 15ª Conferência de Consenso Internacional sobre Câncer de Mama em St. Gallen em 2017 (Tabela 1) (FACULDADE CETRUS SANAR, 2024).

Tabela 1: Classificação Molecular dos Tumores Mamários

SUBTIPOS	RECEPTORES EXPRESSOS	Ki67
Luminal A	RE+ / RP +	< 14%
Luminal B	RE+ e/ou RP+	> 14%
Luminal HER	RE+ / RP+ / HER2+	Qualquer valor
HER2+	HER2+	Qualquer valor
Triplo Negativo	-	Qualquer valor

RE: Receptor de estrogênio; RP: Receptor de progesterona; HER2: Receptor do fator de crescimento epidermal humano 2; Ki67: proteína nuclear - marcador de proliferação celular

Fonte: (FACULDADE CETRUS SANAR, 2024)

Segundo Traves e Cokenakes (2021) o subgrupo “Triplo Negativo”, apesar de apresentar maior incidência de metástase, a sobrevida desses pacientes aumentou para 24 a 40 meses, em decorrência de atuais avanços terapêuticos.

Metástase e Recidiva do Câncer de Mama

A metástase do câncer de mama é um processo evolutivo da doença, que envolve uma variedade de mecanismos celulares e moleculares. A cascata de metástase é composta por uma sequência de eventos, onde células tumorais desprendem do tumor primário, alcançam a corrente sanguínea ou linfática, atingem sítios secundários, escapando da vigilância imunológica, e reiniciam a proliferação, podendo adquirir resistência terapêutica (Figura 1). O mecanismo molecular subjacente a esse processo é muito complexo e ainda não está totalmente elucidado (BALDASICI *et al.*, 2022).

Figura 1: Cascata de Metástase

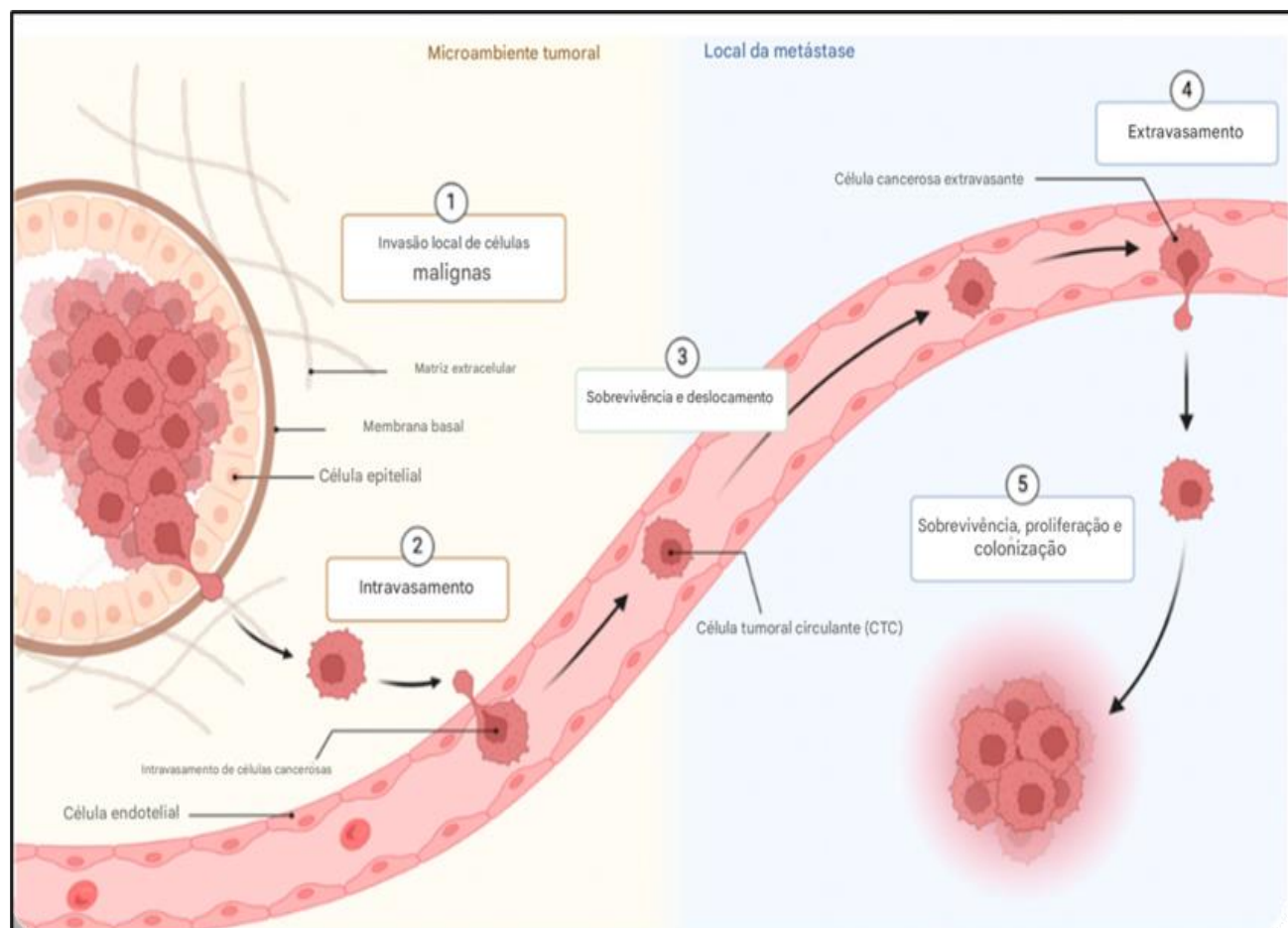


Figura 1. Cascata de Metástase. Apresenta a sequência de eventos da metástase: 1. Desprendimento de célula cancerígena do tumor primário e invasão de tecidos subjacentes; 2. Células conseguem alcançar corrente sanguínea; 3. Deslocamento e evasão da vigilância imunológica; 4. Capacidade de saída da célula tumoral do vaso sanguíneo; 5. Invasão, fixação e proliferação da célula tumoral em sítio secundário formando um novo tumor.

Fonte:(HO *et al.*, 2024).

De acordo com A.C. Camargo (2023) a fase metastática do câncer de mama é caracterizada pelo estágio IV da doença no momento do diagnóstico ou pelo retorno da doença quando as células tumorais alcançaram outros órgãos. Conforme Baldasici *et al.* (2022), existem dois tipos de metástase: metástase de novo câncer de mama (dnBCM), identificado em pacientes com diagnóstico inicial estágio IV, e o tipo denominado câncer de mama metastático recorrente (rMBC) que se refere a uma evolução do tumor, depois de um tratamento inicial bem-sucedido da doença localizada.

Processo importante na metástase é a disseminação hematogênica quando grandes quantidades de células cancerígenas deixam continuamente o tumor primário. Estima-se que 3×10^6 células tumorais entram na circulação sanguínea diariamente, provenientes de um tumor com peso de 1 g, entretanto uma pequena proporção tem chance de persistir em sítios secundários, pois a meia vida dessas células disseminantes é cerca de 1 a 2,4 horas. Esse processo é denominado "ineficiência metastática". Tais células tumorais

apresentam nomenclaturas conforme o local de detecção, denominadas célula tumoral circulante (CTC) quando identificadas no sangue periférico e célula tumoral disseminada (DTC) quando detectadas em outros compartimentos como a medula óssea (BANYSPALUCHOWSKI *et al.*, 2021).

É importante ressaltar a relevância da transição epitelial-mesenquimal (EMT) na proliferação secundária do tumor, processo reversível, onde as células epiteliais, que apresentam capacidade de proliferação, perdem sua polaridade, morfologia e adesão célula-célula, e desenvolvem fenótipos migratórios e invasivos, se transformando em células parcialmente mesenquimais (Figura 2) (FAMTA *et al.*, 2025).

Figura 2: Transição Epitelial - Mesenquimal

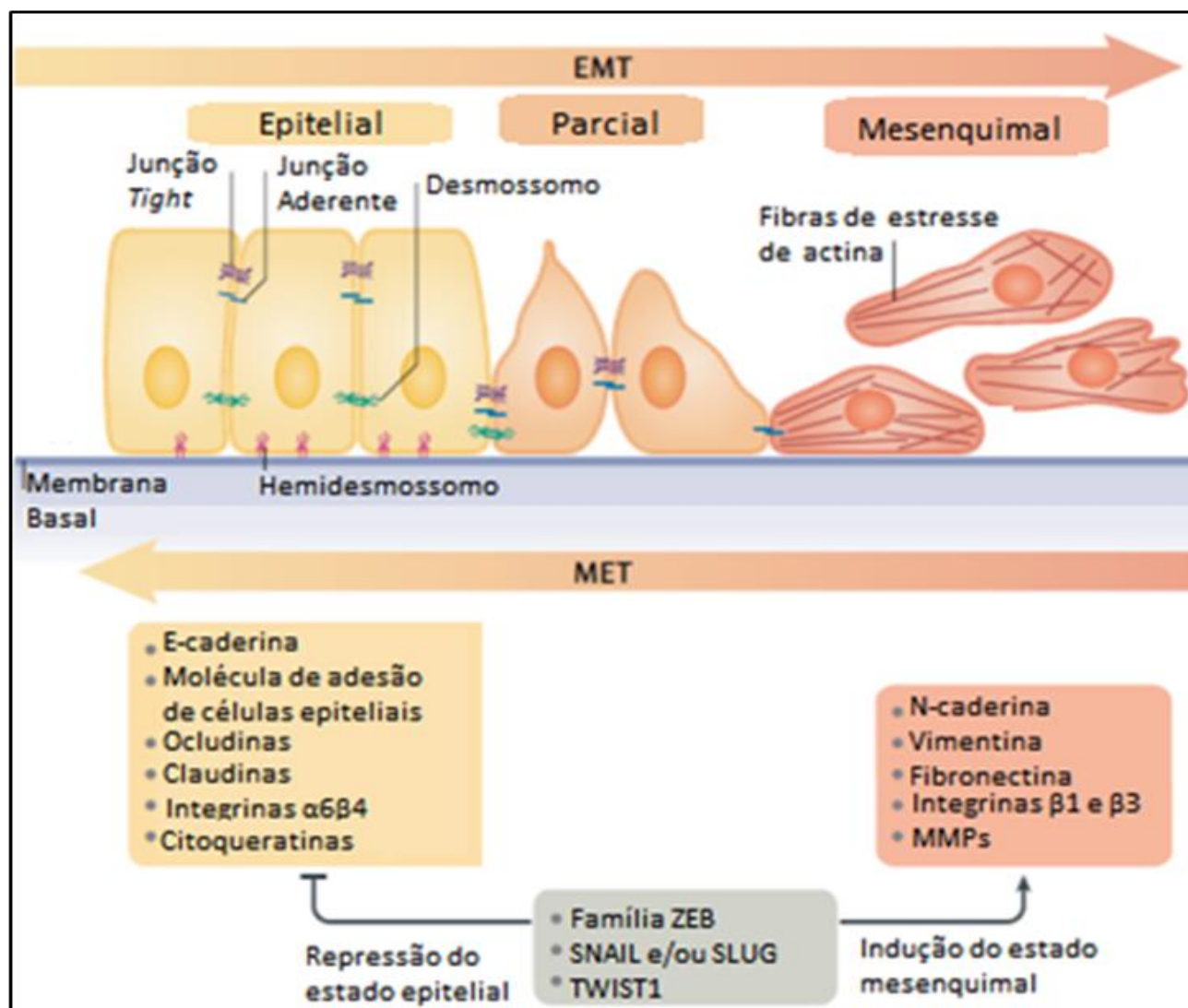


Figura 2. Transição Epitelial-Mesenquimal. A figura destaca a dinâmica da Transição Epitelial-Mesenquimal O processo começa quando fatores de transcrição indutores de EMT como ZEB, SNAIL e TWIST, suprimem a expressão de genes associados ao epitélio, enquanto ativam genes ligados ao estado mesenquimal. Essa mudança na expressão gênica leva a alterações celulares, como desintegração das junções epiteliais, dissolução da polaridade apical-basal, remodelação do citoesqueleto, perdendo gradativamente as características epiteliais e adquirindo características mesenquimais, com a aquisição de mobilidade e potencial invasivo, resultando em transição parcial, na qual algumas características epiteliais são preservadas ou transição total, onde é totalmente adotado o fenótipo mesenquimal. Vale ressaltar que a transição epitelial-mesenquimal é um processo reversível, quando as células que passaram por EMT podem retornar ao estado epitelial, por meio da transição mesenquimal-epitelial.

Fonte: (ANDRÉ MURAD, 2025)

Nesse contexto, Heidrich *et al.* (2023) ressaltam que o termo Doença Residual Mínima (DRM) pode se referir à células tumorais residuais que escapam ao tratamento, levando à uma recidiva local, ou se disseminam para órgãos distantes, onde sobrevivem em estado dormente por longo tempo, e em determinado momento reativam sua proliferação, levando a recorrência da doença à distância.

Cerca de 90% das mortes por câncer de mama são decorrentes de metástase, representando importante causa de mortalidade, entretanto a detecção precoce dessas recorrências apresenta percentuais de chance de sobrevida entre 17% a 20% (BALDASICI *et al.*, 2022).

Atualmente, a fase de seguimento do câncer de mama envolve acompanhamento dos níveis de marcadores tumorais circulantes como antígeno carcinoembrionário (CEA) e antígeno do câncer CA-125, em conjunto com exames de imagens, mamografia e de corpo inteiro. Marcadores séricos variam entre pacientes e podem ser influenciados por medicamentos ou outras doenças, dificultando uma previsão precisa de recidiva/metástase. Nesse cenário, seria oportuno a utilização de um biomarcador com sensibilidade e especificidade adequadas para o acompanhamento longitudinal para detecção em estágio inicial do processo metastático (RICHARD *et al.*, 2022).

Biópsia Líquida

A biópsia líquida proporciona análise multiômica dos componentes tumorais, denominados circuloma tumoral, como CTCs (células tumorais circulantes), ctDNA (DNA tumoral circulante), ctRNA (RNA tumoral circulante), TEPs (plaquetas modificadas por tumores), metabólitos, proteínas e exossomos, secretados por células tumorais (apoptóticas ou necróticas), detectados e isolados em amostras de sangue, urina, fezes, saliva e outras substâncias biológicas, que fornecem informações detalhadas sobre heterogeneidade global da carga tumoral, como as mutações genéticas, a evolução clonal, a progressão e o estadiamento (LONE *et al.*, 2022).

Figura 3: Biópsia Líquida em Câncer de Mama

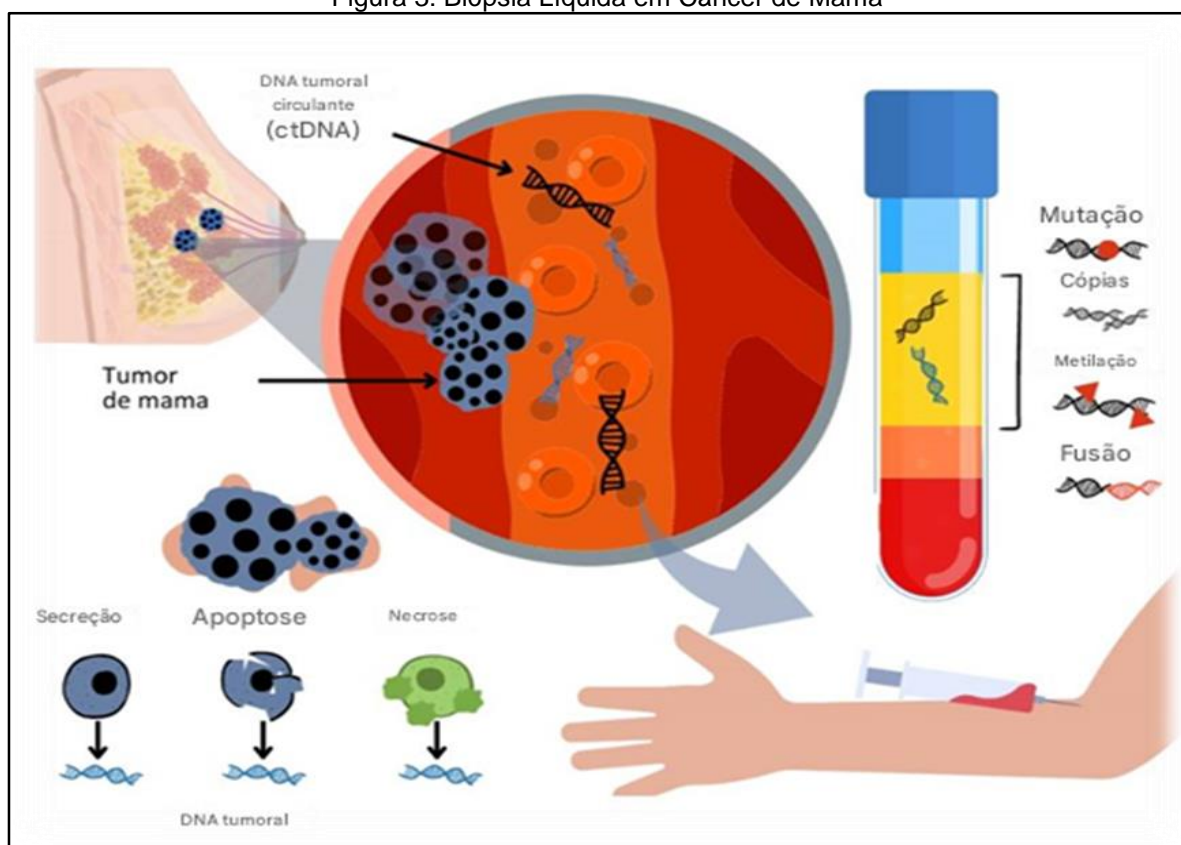


Figura 3. Biópsia Líquida em Câncer de Mama. Apresenta DNA Tumoral circulante (ct DNA) secretado na corrente sanguínea por tumor de mama, detectado e isolado por biópsia líquida para análise genômica.

As abordagens multiômicas combinam dados das diferentes plataformas ômicas, compostas pela genômica que destaca mutações do DNA, transcriptômica que se concentra em marcadores de expressão

gênica como miRNAs, proteômica que evidencia os papéis funcionais dos marcadores proteicos na imunossupressão e na angiogênese e metabolômica que investiga alterações funcionais e do microambiente tumoral por meio dos níveis de metabólitos na urina, plasma, saliva ou tecido. A integração dessas abordagens permite a detecção e o monitoramento abrangente da recorrência do câncer de mama, em tempo real, antes que se tornem aparentes em exames de imagem ou clinicamente (Figura 4) (EL-TANANI *et al.*, 2025).

Figura 4: Abordagens Multiômicas para detecção de Câncer de Mama Metastático

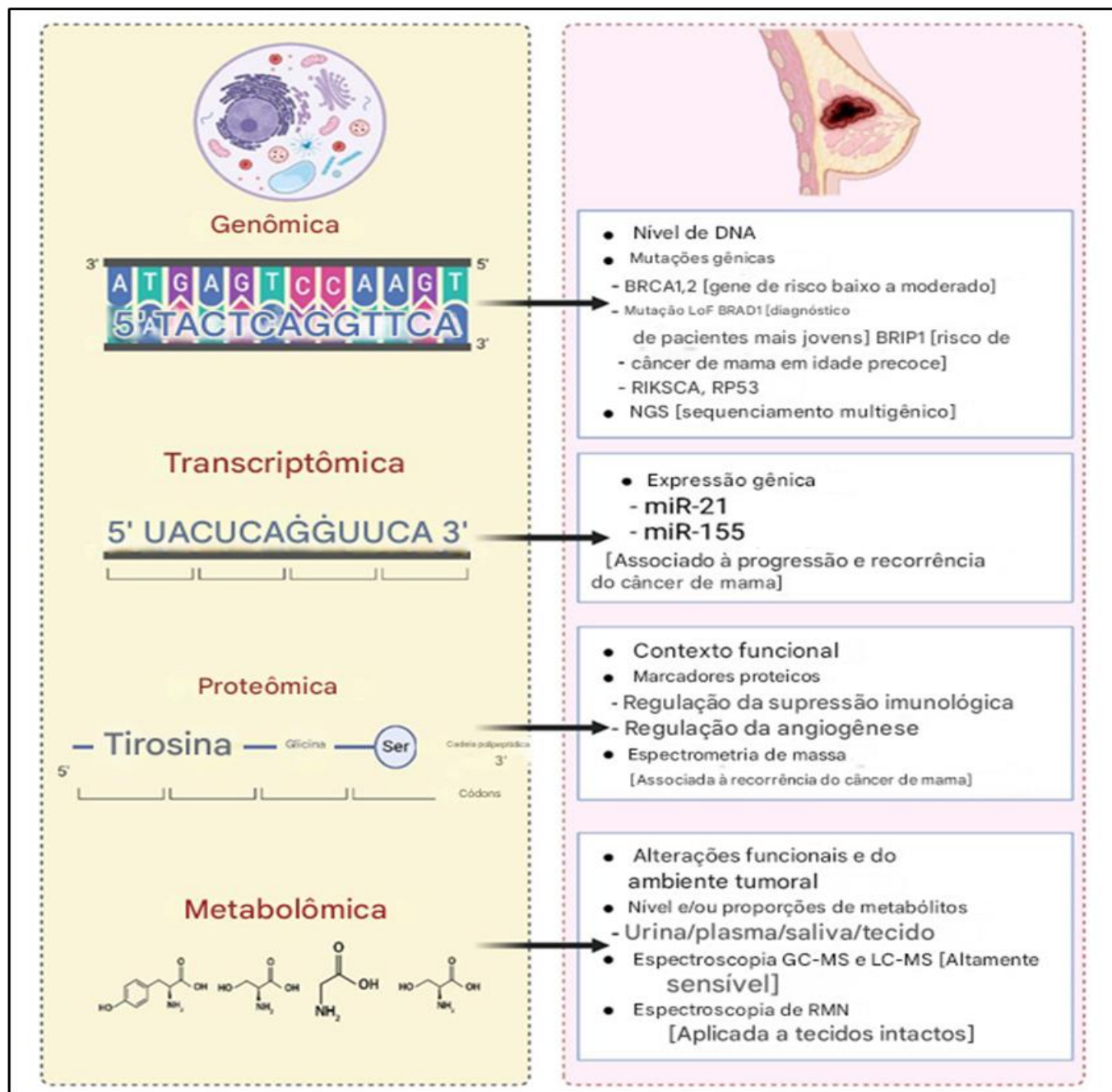


Figura 3. Abordagens multiômicas para detecção de câncer de mama metastático. Esta figura descreve estratégias multiômicas para identificação de biomarcadores associados à metástase do câncer de mama. O painel de genômica destaca mutações de DNA, incluindo BRCA1/2 (risco baixo a moderado), mutações de perda de função (LoF) em BRAD1 (comum em pacientes mais jovens) e mutações em BRIP1, PIK3CA e TP53, detectadas por meio de sequenciamento de nova geração (NGS). A seção transcriptômica concentra-se em microRNAs como miR-21 e miR-155, associadas à progressão do câncer de mama. A proteômica enfatiza as funções dos marcadores proteicos na imunossupressão e na angiogênese, utilizando como ferramenta

principal de detecção a espectrometria de massas. A metabolômica utiliza técnicas como GC-MS, LC-MS e espectroscopia de RMN para investigar alterações funcionais e do microambiente tumoral por meio de metabólitos na urina, plasma, saliva ou tecido. A análise integrativa das abordagens ômicas permite a detecção e o monitoramento abrangente da recorrência do câncer de mama.

Fonte: (EL-TANANI *et al.*, 2025).

Atualmente a biópsia líquida é considerada uma tecnologia promissora para oncologia, no diagnóstico, prognóstico, monitoramento, resistência terapêutica e direcionamento de tratamento personalizado do câncer de mama, em virtude às suas características de invasividade mínima, ausência de efeitos adversos, análise de amostras oriundas de diversos fluidos biológicos, inclusive sangue periférico, e facilidade de frequência de realização. Destaque ao monitoramento longitudinal, pois a biópsia líquida pode ser aplicada quantos momentos forem necessários, ao contrário da biópsia tecidual aplicada somente nos momentos de diagnóstico, inicial e recorrência (Figura 4) (MAZZITELLI *et al.*, 2023).

Figura 5: Comparação entre biópsia líquida e biópsia tecidual

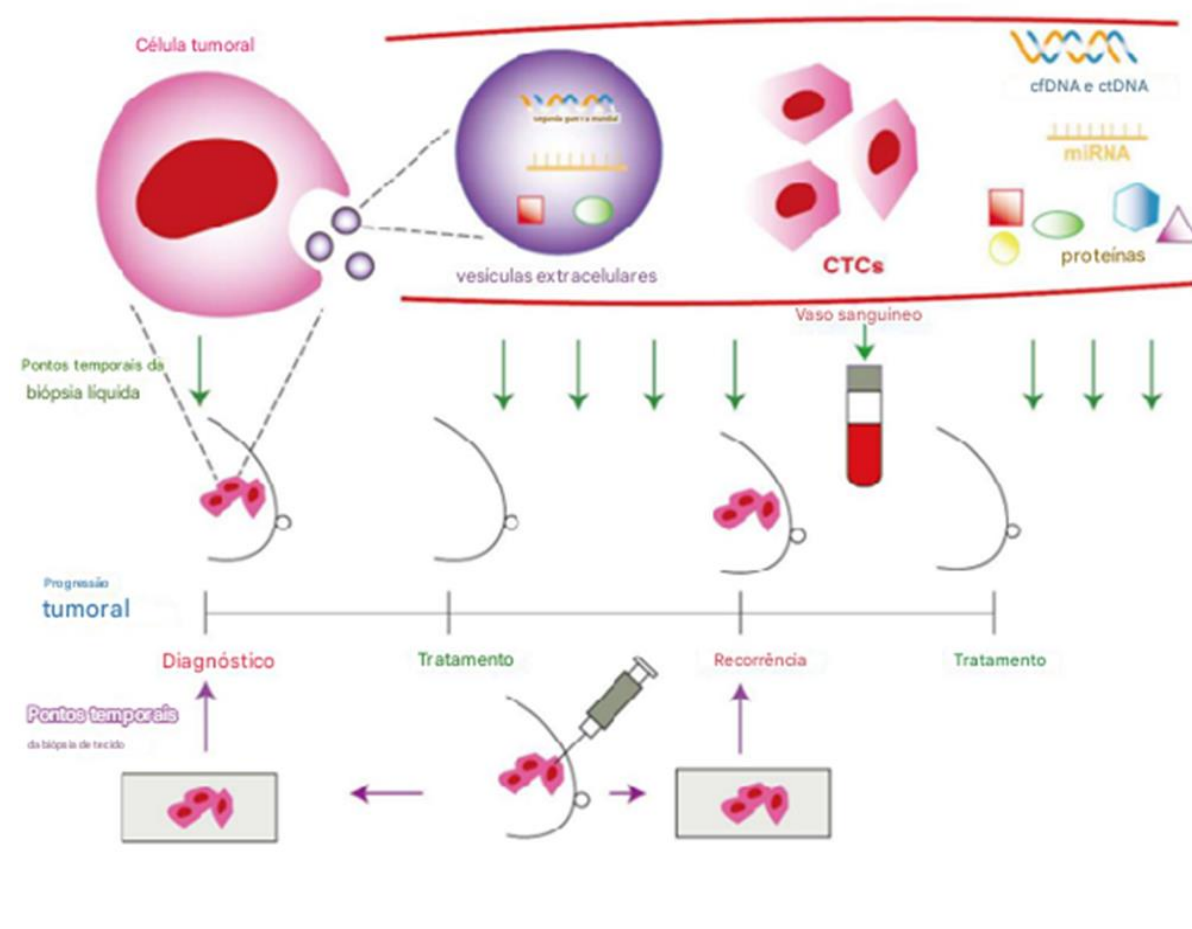


Figura 5. Comparação entre biópsia líquida e biópsia tecidual. A biópsia líquida é minimamente invasiva que se baseia na análise de componentes tumorais liberados na circulação, como células tumorais circulantes (CTCs), DNA livre de células (cfDNA)/DNA tumoral circulante (ctDNA), RNA tumoral circulante, vesículas extracelulares (VEs) e proteínas tumorais circulantes. A biópsia líquida permite o diagnóstico precoce, prognóstico, a detecção precoce de metástase em câncer de mama e o monitoramento longitudinal da progressão da doença e da resposta ao tratamento. Portanto, a biópsia líquida pode ser aplicada em quantos momentos forem necessários durante a progressão tumoral e os tratamentos, a fim de detectar recidivas e monitorar a resposta ao tratamento (setas verdes). Em contraste, a biópsia tecidual é um procedimento invasivo aplicada principalmente nos momentos de diagnóstico primário e detecção de recidivas durante a progressão tumoral (setas roxas)

Fonte: (WU; CHU, 2022).

A relevância da Biópsia líquida pode ser verificada na quantidade de artigos sobre o assunto em 2024. Conforme revisão de Borea *et al.* (2025) foram cerca de 1.400 artigos publicados e indexados no PubMed, sendo 63% referentes à neoplasias de mama, gastrointestinais, pulmonares e geniturinárias. Os analitos mais frequentes foram DNA livre de células (cfDNA), células tumorais circulantes (CTCs), vesículas extracelulares (EVs) e micro RNAs (miRNAs). O biomarcador mais analisado de forma geral foi cfDNA, entretanto os CTCs e miRNAs foram os mais estudados no câncer de mama.

Células Tumorais Circulantes

Células tumorais circulantes (CTCs) são células que se desprendem do tumor e migram para o sistema circulatório por transição transendotelial na forma de células únicas ou como aglomerados, com capacidade de fixação em outros órgãos (RICHARD *et al.*, 2022).

Pesquisas confirmam que o maior número de CTCs relaciona-se com pior prognóstico, e que a medição dinâmica de CTCs ao longo do tempo é mais informativa que a leitura em único momento (THOMAS-BONAFOS *et al.*, 2024).

Para além da simples enumeração de CTCs há a possibilidade de análise fenotípica que oferece uma visão da biologia tumoral, apresentando a heterogeneidade temporal e espacial do tumor em tempo real, apoiando o papel das CTCs para além da detecção, como também na orientação de estratégias terapêuticas em pacientes com metástase (GERRATANA *et al.*, 2025).

MicroRNAs

Os miRNAs são pequenos RNAs com 25 nucleotídeos, não codificantes, reguladores de genes, implicados em várias vias de sinalização, cuja composição e quantificação são alteradas em doentes neoplásicos, possibilitando a utilização de miRNAs como biomarcador de câncer de mama (LIU *et al.*, 2022).

Yang *et al.* (2024) esclarece que existem os miRNAs livres na circulação de fluidos corporais e os miRNAs exossômicos plasmáticos, que apresentam uma maior estabilidade por serem envolvidos por exossomos, ou seja, são protegidos por uma bicamada lipídica que reduz a suscetibilidade à degradação.

Os mecanismos moleculares subjacentes à progressão do câncer de mama podem ser compreendidos por meio da elucidação das funções dos miRNAs, que são regulados de forma diferenciada na metástase, assim a desregulação da expressão de miRNAs está intimamente relacionada com a tumorigênese do câncer de mama. O Quadro 3 apresenta alguns dos principais miRNAs e seus papéis conhecidos na regulação de seus alvos no câncer de mama (SUBRAMANIAN; SINHA, 2024).

Quadro 3: MiRNAs Oncogênicos - Câncer de Mama

MicroRNA	Alvo		Função
miRNA-10b	HOXD10		Promove migração, invasão e metástase
Cluster de miRNA-17/92	COL4A3, LAMA3, TIMP2/3, ADORA1		Metástase linfonodal, formação de colônias, invasão do TNBC.
miRNA-21	PDCD4, PTEN, TPM1, TIMP3		Promove migração, invasão e metástase
miRNA-181a	Bim		Promove a transição epitelial-mesenquimal (EMT), migração e invasão.
miRNA-200b	Ezrin/ Radixin/ Moesin (ERM)		Promova metástase e invasão
miRNA-206	NK1		Promove a invasão e migração, proliferação e formação de colônias in vitro
miRNA-210	Pax5		Modulando EMT e hipóxia
miRNA-331	HER, HOTAIR, E2F1, DOHH		Promove invasão e metástase
miRNA-373	CD44		Promove migração, invasão e metástase
miRNA-455-3p	E124		Promove proliferação, migração, invasão
miRNA-520c	CD44		Promove migração, invasão e metástase

Fonte: (SUBRAMANIAN; SINHA, 2024)

A Figura 4 mostra os miRNAs associados à locais de metástase mamária: cérebro (miR-576-3p, miR-130a-3p, miR-181c), osso (miR-21-5p, miR-218-5p) e linfonodo (miR-363-5p, miR-370-3p, miR-222, miR-148a, miR-3662, miR-146a, miR-1290, miR-188-5p) (BALDASICI *et al.*, 2022).

Figura 4: Distribuição de miRNAs associados com locais de metástase mamária

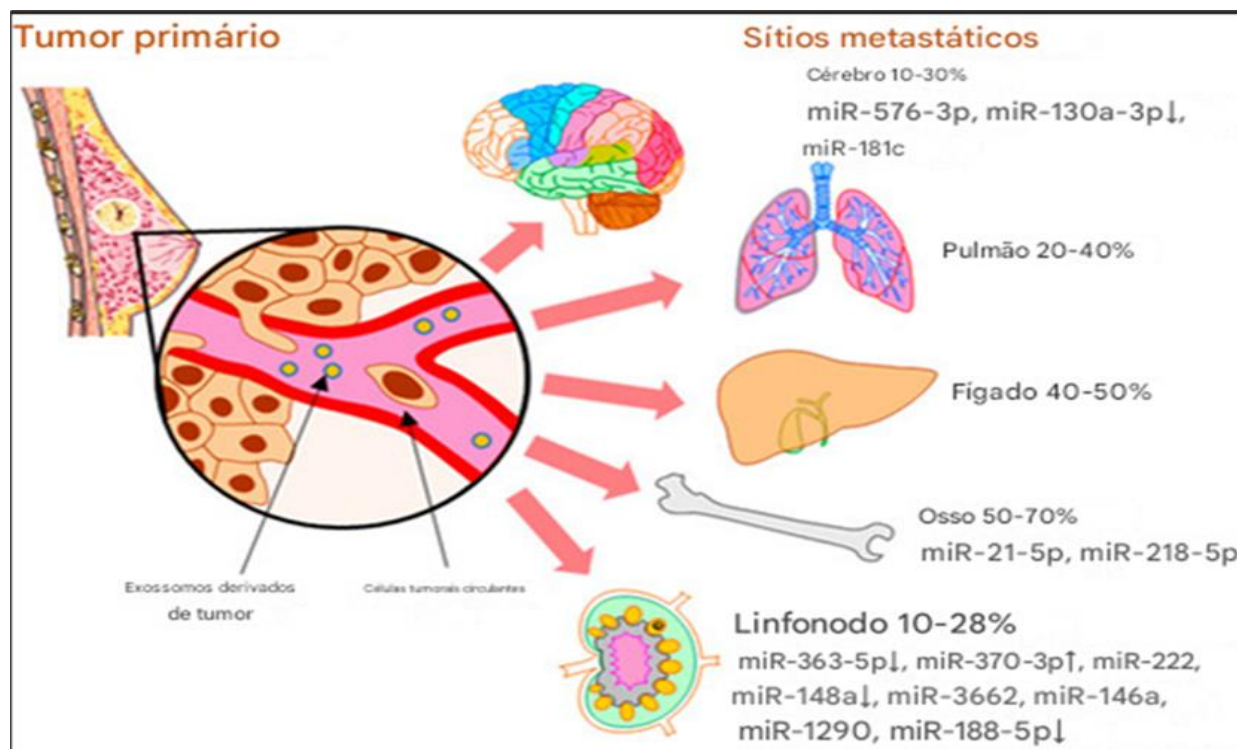


Figura 4. A distribuição dos miRNAs associada com os sítios de metástase mamária. O câncer de mama possui vários locais de sítios preferência para desenvolvimento de metástase, com diferentes incidências, como cérebro, 10% a 30%, pulmão, 20% a 40%, fígado, 40% a 50%, osso, 50% a 70% e linfonodo, 10% a 28%. Alguns MiRNAs exossômicos liberados por células tumorais foram investigados como biomarcadores sanguíneos para a predição de metástase em relação ao local metastático: cérebro (miR-576-3p, miR-130a-3p, miR-181c), osso (miR-21-5p, miR-218-5p) e linfonodo (miR-363-5p, miR-370-3p, miR-222, miR-148a, miR-3662, miR-146a, miR-1290, miR-188-5p), portanto vários miRNAs relatados na literatura foram validados em amostras de biópsia líquida de pacientes com câncer de mama e representam potenciais biomarcadores com aplicabilidade imediata para a clínica.

Fonte: (BALDASICI *et al.*, 2022)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados apurados referem-se às características identificadas nos artigos pesquisados, que possibilitam a utilização de CTCs e microRNAs, como biomarcadores tumorais viáveis e seus desafios a serem superados.

CTCs - Características Viáveis

Heidrich *et al.* (2023) apontam estudos que demonstram que a detecção de CTCs está associada a um risco 13,1 vezes maior de recorrência de câncer de mama, indicando validade clínica para detecção de doença residual mínima (DRM) e estratificação de risco para recorrências tardias.

Cristofanilli *et al.* (2019) com objetivo de estratificar pacientes em Estágio IV, utilizando o sistema *CellSearch*, demonstrou a contagem basal de CTCs < 5 CTCs/7,5 mL de sangue, como preditor de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (PFS).

Os autores, Banys-Paluchowski e Paluchowski (2019) apontam que a persistência de CTCs após 5 anos do diagnóstico inicial em pacientes assintomáticos, apresentam maior risco de recorrência do câncer de mama nos anos seguintes, com maior associação em pacientes com receptor hormonal positivo.

Os autores Bai *et al.* (2023) ressaltam metanálise sobre a eficácia diagnóstica do uso de CTCs em pacientes com câncer de mama, revelando sensibilidade de 0,50 ou 50% (IC 95%) e especificidade de 0,93 ou 93% (IC 95%), que indicam bom valor de detecção.

CTCs - Desafios

Wu;Chu (2022), ressaltam que o desafio atual da biópsia líquida em relação a detecção das células tumorais circulantes de metástase do câncer de mama está no desenvolvimento de uma técnica específica, pois atual plataforma, “*CellSearch*”, utiliza a expressão EpCAM, que é regulada negativamente nas células cancerosas agressivas submetidas à EMT, dificultando assim isolamento de CTCs relativas a metástase por esta técnica.

O “*CellSearch*”, a plataforma 'Gold Standard', única técnica aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, para a enumeração de CTCs em cânceres de mama, colorretal e próstata metastáticos, aplicada como ferramenta prognóstica, que tem como objetivo isolar CTC's por processo imunomagnético, utilizando anticorpos anti-EpCAM, imunocoloração para marcação de células cancerígenas citoqueratina (CK)8, 18 e 19 (proteínas ligadas às células epiteliais), o marcador leucócito CD45, para exclusão de leucócitos e a coloração nuclear 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) para identificação de núcleo. A principal desvantagem desta técnica é o viés EpCAM, pois durante a intravasação no processo de metástase, as células passam pela transição epitelial-mesenquimal (EMT), apresentando assim regulação parcial ou completa negativa dos marcadores epiteliais EpCAM (E-cadherin e citoqueratinas), e regulação positiva de marcadores mesenquimais, como vimentina e N-cadherina, tornando as células EMT indetectáveis neste método de imunocaptura, portanto, o isolamento de CTCs baseado apenas na expressão de EpCAM pode fornecer uma contagem imprecisa de CTCs relacionadas ao câncer de mama metastático (RUSHTON *et al.*, 2021).

MicroRNAs - Características Viáveis

Os microRNAs miR-23a, miR-5100, miR-19b-3p e miR-21, transportados por exossomos, controlam o processo transição epitelial-mesenquimal, aumentando o potencial de proliferação e migração das células. O miR-103/107 também induz o fenótipo EMT (transição epitelial-mesenquimal) mas em contrapartida o MiR-34a, que é um alvo de transcrição p53, reduz a agressividade das células cancerígenas, inibindo a EMT (SHEFER; YALOVAYA; TAMKOVICH, 2022).

O câncer de mama apresenta alguns locais de preferência para instalação de metástase, estudos atuais investigam determinados miRNAs como biomarcadores para a previsão de locais de possível metástase (BALDASICI *et al.*, 2022).

Os autores El-Tanani *et al.* (2025) em seu artigo abordou o painel de miRNA (miR-142–5p, miR-320a, miR-4433b-5p) para detecção de câncer de mama triplo-negativo, em seu índice de sensibilidade que atingiu 93,33% e especificidade de 68,75%, na distinção de pacientes de controles saudáveis, mas a reprodutibilidade e o impacto clínico ainda necessitam de confirmação em ensaios prospectivos maiores.

MicroRNAs - Desafios

As observações em relação aos MiRNAs referente ao método de isolamento, destacam a diversidade de miRNAs e suas variadas fontes, além da necessidade de padronização da extração dos exossomos, que exclua partículas contaminantes de lipoproteínas e complexos proteicos, e a redução do longo tempo de ultracentrifugação, método de extração atualmente utilizado (WU; CHU, 2022).

Takizawa, Matsuzaki e Ochiya (2022) corroboram quando evidenciam que apesar dos miRNAs atraírem a atenção como biomarcadores para detecção de câncer e prognóstico preditivo, características específicas dos microRNAs ainda estão sendo analisadas, bem como métodos de manuseio da amostra, extração e seleção de controle, que podem impactar os resultados das análises de miRNAs circulantes, havendo ainda desafios que precisam ser superados para a utilização dos miRNAs circulantes em aplicações clínicas.

CONSIDERAÇÃO FINAL

Na última década a biópsia líquida conjugada com diversos biomarcadores circulantes foi objeto de inúmeros estudos no diagnóstico, prognóstico, monitoramento, resistência terapêutica e direcionamento de tratamento oncológicos, se tornando uma ferramenta promissora para detecção de câncer de mama metastático. O enfoque multiômico proporciona a análise do tumor nas várias dimensões, permitindo uma

ampla compreensão da carga tumoral em tempo real, antes mesmo da detecção por exames de imagem, contribuindo para a diagnóstico precoce de recidivas e metástases.

Apesar do grande avanço ainda existe a necessidade de maior produção de pesquisas no desenvolvimento de biomarcadores, padronização de métodos e validação clínica, melhoria de sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade. Contudo, o rápido desenvolvimento de tecnologias com capacidade de análise de grande volume e complexidade das informações, identificação de mutações raras e específicas, criação e interpretação de complexos painéis de miRNAs diagnósticos e prognósticos personalizados, como Inteligência Artificial, Aprendizado de Máquina e testes genéticos mais avançados trazem perspectivas futuras bastante otimistas no aperfeiçoamento da técnica de biópsia líquida e desenvolvimento biomarcadores.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

A.C. CAMARGO. **O câncer de mama metastático e a qualidade de vida no prognóstico das pacientes.** 2023. Disponível em: <https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/noticias/o-cancer-de-mama-metastatico-e-qualidade-de-vida-no-prognostico-das>. Acesso em: 11 maio 2025.

ANDRE MURAD. **Entendendo o processo de transição epitelial-mesenquimal TEM.** 2025. Onconews. Disponível em: <https://www.onconews.com.br/site/atualizacao-cientifica/drops-de-genomica/entendendo-o-processo-de-transicao-epitelial-mesenquimal-tem.html#:~:text=Em%20mais%20um%20tópico%20da%20coluna%20%Drops%20de,com%20implicações%20na%20progressão%20e%20metástase%20do%20câncer>. Acesso em: 05 nov. 2025.

BAI, Shiyang *et al.* Clinical diagnostic biomarker “circulating tumor cells” in breast cancer - a meta-analysis. **Frontiers In Oncology**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-10, 16 jun. 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2023.1137519>.

BALDASICI, Oana *et al.* Breast Cancer-Delivered Exosomal miRNA as Liquid Biopsy Biomarkers for Metastasis Prediction: a focus on translational research with clinical applicability. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 16, p. 1-23, 19 ago. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.12.004>.

BANYS-PALUCHOWSKI, Malgorzata; PALUCHOWSKI, Peter. Liquid biopsy in metastatic breast cancer. **Cancer Drug Resistance**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 1062-1068, 18 dez. 2019. Disponível em: <https://www.oaepublish.com/articles/cdr.2019.84>. Acesso em: 11 maio 2025.

BMJ BEST PRACTICE. **Câncer de mama metastático.** 2025. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/718>. Acesso em: 08 mar. 2025.

BOREA, Roberto *et al.* Cancer in a drop: advances in liquid biopsy in 2024. **Critical Reviews In Oncology/Hematology**, [S.L.], v. 213, p. 104776, set. 2025. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104776>.

CRISTOFANILLI, Massimo *et al.* The clinical use of circulating tumor cells (CTCs) enumeration for staging of metastatic breast cancer (MBC): international expert consensus paper. **Critical Reviews In Oncology/Hematology**, [S.L.], v. 134, p. 39-45, fev. 2019. Elsevier BV. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30771872/>.

EL-TANANI, Yahia *et al.* Advancements in non-invasive biomarkers for detection and monitoring of breast cancer recurrence. **Science Progress**, [S.L.], v. 108, n. 3, p. 1-23, jul. 2025. Mensal. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/00368504251362350>.

FACULDADE CETRUS SANAR - CETRUS (São Paulo). **Estadiamento do câncer de mama: ferramentas de imagem e sistema TNM.** 2024. Disponível em: <https://educa.cetrus.com.br/estadiamento-do-cancer-de-mama-ferramentas-de-imagem-e-sistema-tnm/>. Acesso em: 13 set. 2025.

FAMTA, Paras *et al.* Despicable role of epithelial–mesenchymal transition in breast cancer metastasis: exhibiting de novo restorative regimens. **Cancer Pathogenesis And Therapy**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 30-47, jan. 2025. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpt.2024.01.001>.

GERRATANA, Lorenzo *et al.* Mapping breast cancer therapy with circulating tumor cells: the expert perspective. **The Breast**, [S.L.], v. 104463, n. 81, p. 1-6, jun. 2025. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2025.104463>.

HEIDRICH, Isabel *et al.* Liquid biopsy for monitoring of tumor dormancy and early detection of disease recurrence in solid tumors. **Cancer And Metastasis Reviews**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 161-182, 6 jan. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10555-022-10075-x>.

HO, Ho-Yin *et al.* Liquid Biopsy in the Clinical Management of Cancers. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 25, n. 16, p. 8594, 6 ago. 2024. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25168594>.

IARC. OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow**. 2024. Disponível em: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?cancers=20&single_unit=100000&sexes=0&mode=cancer&group_populations=1&multiple_cancers=1&types=0. Acesso em: 22 abr. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. **Controle do Câncer de Mama no Brasil: Dados e Números 2024**. 2024. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/controle-do-cancer-de-mama-no-brasil-dados-e-numeros-2024>. Acesso em: 12 out. 2024.

INSTITUTO ONCOGUIA. **Entenda o câncer metastático**. 2023. Disponível em: <https://www.oncoguia.org.br/conteudo/entenda-o-cancer-metastatico/16884/1345/>. Acesso em: 15 mar. 2025.

KASHYAP, Dharambir *et al.*, Global Increase in Breast Cancer Incidence: risk factors and preventive measures. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2022, n. 1, p. 1-16, Jan. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1155/2022/9605439>.

LAURACIRIA-SUAREZ *et al.*, **Breast cancer patient experiences through a journey map: A qualitative study**. Plos One: Breast cancer patient journey, [S.L.], v. 9, n. 16, p. 1-23, 22 set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2024.103756>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8457460/pdf/pone.0257680.pdf>. Acesso em: 05 ago. 2025.

LIU, *et al.* Potential utility of miRNAs for liquid biopsy in breast cancer. **Frontiers In Oncology**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-27, 4 ago. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.940314>.

LONE, S. N. *et al.* Liquid biopsy: a step closer to transform diagnosis, prognosis and future of cancer treatments. **Molecular Cancer**, v. 21, n. 1, 18 mar. 2022.

MAZZITELLI, Carlotta *et al.* Liquid Biopsy in the Management of Breast Cancer Patients: where are we now and where are we going. **Diagnostics**, [S.L.], v. 13, n. 7, p. 1241-1255, 25 mar. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13071241>.

MEHRAJ, Umar *et al.* Tumor microenvironment promotes breast cancer chemoresistance. **Cancer Chemotherapy And Pharmacology**, [S.L.], v. 87, n. 2, p. 147-158, 9 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-020-04222-w>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420940/>. Acesso em: 20 abr. 2025.

ORRANTIA-BORUNDA, Erasmo *et al.* Subtypes of Breast Cancer. **Breast Cancer**, [S.L.], p. 31-42, 4 ago. 2022. Exon Publications. <http://dx.doi.org/10.36255/exon-publications-breast-cancer-subtypes>.

OTTO, M. Alexander. **Primeira estimativa confiável do risco de metástase no câncer de mama**. 2021. Medscape. Disponível em: <https://portugues.medscape.com/verartigo/6507051>. Acesso em: 22 abr. 2025.

RICHARD, Vinitha *et al.* The double agents in liquid biopsy: promoter and informant biomarkers of early metastases in breast cancer. **Molecular Cancer**, [S.L.], v. 21, n. 95, p. 1-17, 4 abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-022-01506-y>.

RUSHTON, Amelia J. *et al.* A Review of Circulating Tumour Cell Enrichment Technologies. **Cancers**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 970-1003, 26 fev. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13050970>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/5/970>. Acesso em: 18 nov. 2025.

SHEFER, Aleksei; YALOVAYA, Alena; TAMKOVICH, Svetlana. Exosomes in Breast Cancer: Involvement in tumor dissemination and prospects for liquid biopsy. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 16, p. 8845, 9 ago. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23168845>.

SUBRAMANIAN, Kumar; SINHA, Raghu. Functions of Differentially Regulated miRNAs in Breast Cancer Progression: potential markers for early detection and candidates for therapy. **Biomedicines**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 691, 20 mar. 2024. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines12030691>.

TAKIZAWA, Satoko; MATSUZAKI, Juntaro; OCHIYA, Takahiro. Circulating microRNAs: challenges with their use as liquid biopsy biomarkers. **Cancer Biomarkers**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 1-9, 19 set. 2022. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.3233/cbm-210223>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3233/CBM-210223>. Acesso em: 18 nov. 2025.

THOMAS-BONAFOS, Thibault *et al.* Circulating tumor cells in breast cancer: clinical validity and utility. **Npj Breast Cancer**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-10, 29 nov. 2024. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41523-024-00706-7>.

TRAYES, Kathryn P; COKENAKES, Sarah e H. Breast Cancer Treatment. **American Family Physician**, [s. l.], v. 104, n. 2, p. 171-178, 01 ago. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34383430/>. Acesso em: 25 maio 2025.

WANG, Kang *et al.* Longitudinal molecular profiling elucidates immunometabolism dynamics in breast cancer. **Nature Communications**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 1-24, 7 maio 2024. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-024-47932-y>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-47932-y>. Acesso em: 20 abr. 2025.

WU, Hsing-Ju; CHU, Pei-Yi. Current and Developing Liquid Biopsy Techniques for Breast Cancer. **Cancers**, [S.L.], v. 14, n. 9, p. 2052-2084, 19 abr. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14092052>.

YANG, Xin *et al.* Plasma Exosome miR-203a-3p is a Potential Liquid Biopsy Marker for Assessing Tumor Progression in Breast Cancer Patients. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 631-643, set. 2024. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/bctt.s478328>.