JNT FACIT BUSINESS AND TECHNOLOGY JOURNAL
ISSN: 2526-4281 - ANO 2026 - MÊS DE OUTUBRO
Ed. 78. Vol. 2 - Págs. 19-36
DOI: 10.5281/zenodo.23418899



CAPES

CNPq
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

QUALIS A2



BIOMARCADORES MOLECULARES NO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA[1]

MOLECULAR BIOMARKERS IN BREAST CANCER IN WOMEN: A SYSTEMATIC REVIEW

Anna Clara dos Santos ARAÚJO
Centro Universitário Afya Uninovafapi
E-mail: annaclaradosantos627@gmail.com
ORCID: http://orcid.org/0009-0005-8383-7352

Grazielly Araújo BARBOSA
Centro Universitário Afya Uninovafapi
E-mail: graziellyaraujobarbosa60@gmail.com
ORCID: http://orcid.org/0009-0002-4548-7150

Erdinanda Gomes MATOS
Centro Universitário Afya Uninovafapi
E-mail: gomeserdinanda@gmail.com
ORCID: http://orcid.org/0009-0003-2064-2895

Rita de Kassia dos Santos NASCIMENTO
Centro Universitário Afya Uninovafapi
E-mail: dossantosnascimentosritadekass@gmail.com
ORCID: http://orcid.org/0009-0000-3243-0935

Tacyana Pires de Carvalho COSTA
Centro Universitário Afya Uninovafapi
E-mail: tacyanabiom@gmail.com
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8106-5444

RESUMO

O câncer de mama apresenta elevada heterogeneidade molecular, tornando os biomarcadores relevantes para caracterização tumoral, prognóstico, resposta ao tratamento e monitoramento da doença. Este estudo analisou evidências sobre os receptores de estrogênio (RE), progesterona (RP), HER2, Ki-67 e DNA tumoral circulante (ctDNA) no câncer de mama em mulheres. Trata-se de uma revisão sistemática conduzida conforme o PRISMA 2020, com buscas em PubMed/MEDLINE, Embase, ScienceDirect, SciELO, LILACS e Redalyc, incluindo estudos de janeiro de 2021 a agosto de 2026. Foram identificados 260 registros, dos quais seis estudos, com 616 participantes, foram incluídos. RE e RP negativos e maior expressão de Ki-67

[1] COMO CITAR: (ABNT): ARAÚJO, A. C. S.; BARBOSA, G. A.; MATOS, E. G.; NASCIMENTO, R. K. S.; COSTA, T. P. C. Biomarcadores Moleculares no Câncer de Mama em Mulheres: Uma revisão sistemática. **JNT Facit Business and Technology Journal.** Qualis A2. ISSN: 2526-4281, Mês de Outubro de 2026 - Ed. 78. VOL. 02. Págs. 19-36. Disponível: http://revistas.faculdadefacit.edu.br. Acesso em: ___/___/___.

associaram-se a maiores taxas de resposta patológica completa, enquanto RE, RP e HER2 isoladamente não apresentaram associação significativa com a sobrevida. A análise por subtipo molecular demonstrou diferenças na sobrevida, e o ctDNA apresentou potencial para identificar doença residual molecular e antecipar recorrências. Conclui-se que biomarcadores teciduais e ctDNA apresentam aplicações complementares, sendo necessários estudos maiores e padronizados para confirmar sua utilidade clínica.

Palavras-chave: Câncer de mama. Biomarcadores moleculares. Receptores hormonais. HER2. DNA tumoral circulante.

ABSTRACT

Breast cancer presents considerable molecular heterogeneity, making biomarkers relevant for tumor characterization, prognosis, treatment response, and disease monitoring. This study analyzed evidence on estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR), HER2, Ki-67, and circulating tumor DNA (ctDNA) in breast cancer among women. This systematic review followed PRISMA 2020, with searches in PubMed/MEDLINE, Embase, ScienceDirect, SciELO, LILACS, and Redalyc, including studies published from January 2021 to August 2026. Of 260 records identified, six studies involving 616 participants were included. Negative ER and PR status and higher Ki-67 expression were associated with higher rates of pathological complete response, whereas ER, PR, and HER2 alone were not significantly associated with survival. Molecular subtype analysis showed differences in survival, while ctDNA showed potential for detecting molecular residual disease and anticipating recurrence. In conclusion, tissue biomarkers and ctDNA have complementary applications, although larger and standardized studies are needed to confirm their clinical utility.

Keywords: Breast cancer. Molecular biomarkers. Hormone receptors. HER2. Circulating tumor DNA.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama constitui importante problema de saúde pública devido à elevada incidência e mortalidade. Globalmente, foram estimados 2,3 milhões de novos casos e 685.000 óbitos em 2020 (Zhang *et al.*, 2025). No Brasil, o INCA (2026)

estima 78.610 casos novos para cada ano do triênio 2026–2028, além de 20.165 óbitos registrados em 2023, reforçando a relevância epidemiológica da doença.

O câncer de mama apresenta elevada heterogeneidade biológica, decorrente de alterações genéticas, epigenéticas e transcriptômicas que influenciam o comportamento tumoral e a resposta ao tratamento. Nesse contexto, a caracterização molecular complementa a avaliação histopatológica, contribuindo para a classificação tumoral, o prognóstico e a definição terapêutica (Guo *et al.*, 2023; Rehman *et al.*, 2025). Entre os principais biomarcadores estão os receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP), o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e o índice de proliferação Ki-67 (Allison *et al.*, 2020; Wolff *et al.*, 2023).

Além dos marcadores teciduais, o DNA tumoral circulante (ctDNA), analisado por meio da biópsia líquida, tem sido investigado no acompanhamento da doença, incluindo avaliação da resposta terapêutica, detecção de doença residual molecular e identificação precoce de recorrências (Pascual *et al.*, 2022; Klocker; Suppan, 2024).

Apesar dos avanços na oncologia de precisão, ainda há limitações quanto à integração desses biomarcadores nos diferentes momentos do tratamento. Assim, esta revisão sistemática teve como objetivo analisar as aplicações de RE, RP, HER2, Ki-67 e ctDNA na caracterização tumoral, resposta à quimioterapia neoadjuvante, prognóstico e monitoramento do câncer de mama em mulheres, considerando suas potencialidades e limitações.

REFERENCIAL TEÓRICO

O câncer de mama constitui um grupo heterogêneo de neoplasias, apresentando diferenças quanto às características biológicas, comportamento clínico e resposta ao tratamento. A classificação dos tumores pode ser realizada com base em características moleculares intrínsecas ou, na prática clínica, por meio da avaliação de marcadores imuno-histoquímicos, especialmente os receptores hormonais (Receptor de Estrogênio e Receptor de Progesterona) e o HER2. A partir desses marcadores, os tumores são classificados clinicamente em diferentes grupos, incluindo os subtipos luminais, HER2-positivo e triplo-negativo, sendo o subtipo triplo-negativo caracterizado pela ausência de expressão de RE, RP e HER2. Esses receptores estão relacionados à sinalização mediada por hormônios esteroides nas células tumorais (Carvalho *et al.*, 2025).

O RE, presente em cerca de 80% dos casos, relaciona-se ao comportamento tumoral e à resposta à hormonioterapia; o RP fornece informação complementar, embora sua contribuição prognóstica independente ainda seja discutida. Pela diretriz

ASCO/CAP, a positividade começa em 1% de células tumorais coradas, e a faixa de 1% a 10% é classificada como RE fracamente positivo (Allison *et al*., 2020). Ambos têm valor preditivo, ao orientar a seleção de pacientes para a terapia endócrina (Krystel-Whittemore; Tan; Wen, 2024).

O HER2, codificado pelo gene *ERBB2*, está amplificado ou superexpresso em cerca de 15% a 20% dos carcinomas mamários invasivos. É avaliado por IHQ (escores de 0 a 3+) e, nos casos equívocos (2+), confirmado por hibridização *in situ* (ISH); sua identificação orienta terapias direcionadas, como trastuzumabe e pertuzumabe (Wolff *et al*., 2023). O Ki-67, avaliado por IHQ, tem relevância prognóstica e auxilia na distinção entre luminal A e luminal B, embora não exista ponto de corte universal (Colomer *et al*., 2024).

O ctDNA permite investigar alterações moleculares em amostras de sangue de forma minimamente invasiva e repetível, sendo estudado para a detecção e a caracterização tumoral e para o acompanhamento da doença (Pascual *et al*., 2022). No monitoramento terapêutico, tem sido investigado para detectar a doença residual molecular (MRD), definida como ctDNA detectável após o tratamento sem evidência clínica de doença, e alterações associadas ao risco de recorrência antes de sua manifestação clínica (Klocker; Suppan, 2024).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, de caráter descritivo, desenvolvida com o objetivo de reunir e analisar evidências sobre a utilização dos biomarcadores moleculares RE, RP, HER2, Ki-67 e ctDNA no câncer de mama em mulheres, considerando suas aplicações no diagnóstico, prognóstico, resposta ao tratamento e monitoramento da doença. A revisão foi conduzida conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020).

A busca dos estudos foi realizada no mês de agosto de 2026, nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase, ScienceDirect, SciELO, LILACS e Redalyc. Foram considerados artigos científicos publicados entre janeiro de 2021 e agosto de 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol. As estratégias de busca foram adaptadas às características de cada base de dados, utilizando descritores e palavras-chave relacionados ao câncer de mama, biomarcadores moleculares, diagnóstico, prognóstico, resposta e monitoramento terapêutico, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Os parâmetros adotados na busca estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1: Parâmetros adotados na busca dos artigos.

Base de Dados	Tipos de artigos	Termos descritores utilizados
PubMed **Embase** **ScienceDirect** **SciELO** **LILACS** **Redalyc**	Artigos originais; Estudos transversais, retrospectivos, observacionais, exploratórios.	("Breast Neoplasms" OR "breast cancer" OR "neoplasias da mama" OR "câncer de mama") AND ("Biomarkers, Tumor" OR "tumor marker" OR "biological tumor marker" OR "molecular biomarker*" OR "biomarcadores moleculares" OR biomarkers) AND ("Diagnosis" OR diagnóstico OR "diagnóstico precoce" OR "Prognosis" OR prognóstico OR "Treatment Outcome" OR "treatment response" OR "resposta ao tratamento" OR "treatment monitoring" OR "monitoramento terapêutico") AND women

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

Foram incluídos estudos originais publicados entre janeiro de 2021 e agosto de 2026, em periódicos científicos revisados por pares, disponíveis nos idiomas português, inglês ou espanhol, realizados em mulheres diagnosticadas com câncer de mama. Os estudos deveriam investigar pelo menos um dos biomarcadores de interesse, compreendendo RE, RP, HER2, Ki-67 ou ctDNA, e abordar sua aplicação no diagnóstico, prognóstico e/ou monitoramento terapêutico. Também foram considerados elegíveis estudos que avaliassem a associação, expressão, detecção, desempenho diagnóstico, valor prognóstico ou utilidade dos biomarcadores para o acompanhamento da doença e da resposta ao tratamento.

Foram excluídos revisões, meta-análises, relatos e séries de casos, editoriais, cartas, comentários, protocolos, resumos de congressos e trabalhos acadêmicos não publicados como artigos científicos. Também foram excluídos estudos realizados exclusivamente em animais, culturas celulares ou modelos experimentais; estudos sobre câncer de mama masculino sem resultados separados para mulheres; estudos sobre outros tipos de câncer sem dados específicos para câncer de mama; estudos que investigassem biomarcadores diferentes dos definidos; artigos sem texto completo disponível e registros duplicados.

A seleção dos estudos foi realizada com o auxílio da plataforma Rayyan, utilizada para organização dos registros, identificação e remoção de duplicatas e realização das etapas de triagem. Inicialmente, foram identificados 260 registros nas bases de dados consultadas. Após a remoção de 30 registros duplicados, permaneceram 230 estudos para a primeira etapa de triagem, na qual foram avaliados títulos e resumos.

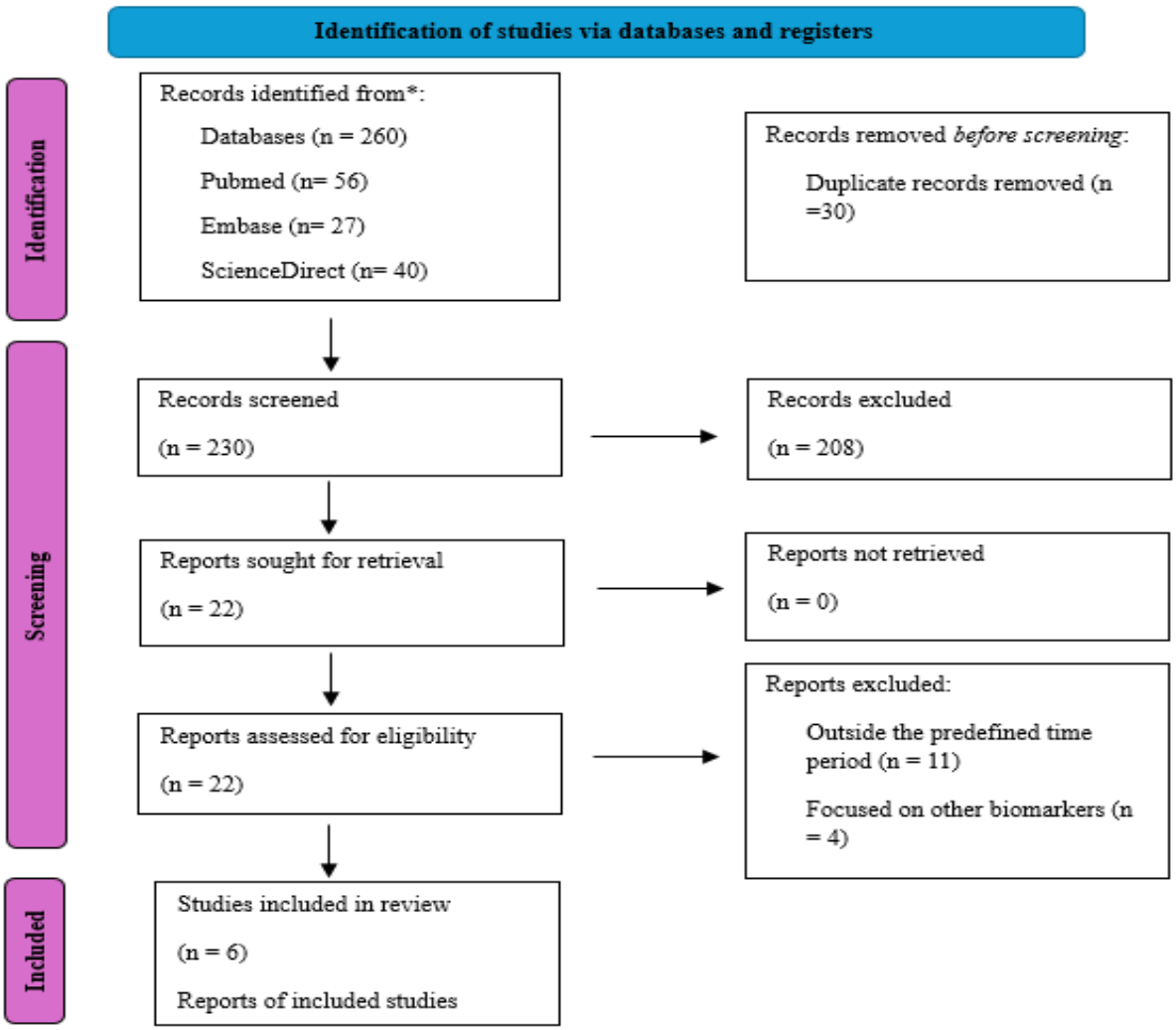
Nessa etapa, 208 registros foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, sendo 75 relacionados a outros biomarcadores, 47 sem foco em câncer de mama, 31 que não correspondiam a artigos originais, 30 publicados fora do

período estabelecido, 12 realizados em modelos não humanos, 4 sem disponibilidade do texto completo e 9 por outras incompatibilidades metodológicas. Após essa etapa, 22 artigos foram selecionados para leitura na íntegra.

Na avaliação dos textos completos, 16 estudos foram excluídos, sendo 11 por estarem fora do período temporal estabelecido, 1 por incluir pacientes do sexo masculino sem apresentação de resultados separados para mulheres e 4 por investigarem biomarcadores diferentes dos definidos nesta revisão. Ao final, 6 estudos foram incluídos na revisão sistemática.

As etapas de triagem foram realizadas por duas integrantes do grupo de pesquisa, de forma independente, tanto na avaliação dos títulos e resumos quanto na leitura dos textos completos. As divergências identificadas durante o processo foram discutidas e solucionadas por consenso. O processo de identificação, triagem, avaliação da elegibilidade e inclusão dos estudos foi apresentado em fluxograma elaborado de acordo com as recomendações do PRISMA 2020.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos, segundo o PRISMA 2020.



Fonte: Elaborado pelas autoras (2026), com base nas recomendações do PRISMA 2020.

Após a seleção, foram extraídos dados referentes ao autor, ano e país de publicação, delineamento, amostra, biomarcadores investigados, métodos de avaliação, objetivos e principais resultados. Os dados foram organizados para comparação dos achados relacionados aos RE, RP, HER2, Ki-67 e ctDNA e suas aplicações no diagnóstico, prognóstico, resposta ao tratamento e monitoramento da doença.

A qualidade metodológica foi avaliada conforme o delineamento dos estudos, utilizando a Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudos de coorte, o instrumento do Joanna Briggs Institute (JBI) para estudo transversal analítico e o QUADAS-2 para estudo de acurácia diagnóstica.

Os dados foram analisados de forma descritiva e qualitativa, considerando a heterogeneidade dos estudos quanto às populações, métodos, biomarcadores e desfechos. A síntese buscou identificar as principais evidências sobre a aplicação dos biomarcadores e sua relevância potencial para o manejo clínico do câncer de mama.

RESULTADOS

Caracterização dos Estudos Incluídos

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e do processo de seleção descrito no fluxograma PRISMA (Figura 1), seis estudos foram incluídos na revisão sistemática. Dois apresentaram delineamento de coorte prospectiva, três foram observacionais retrospectivos e um transversal. As amostras variaram de 26 a 189 participantes, totalizando 616 casos. Quatro estudos avaliaram biomarcadores teciduais (RE, RP, HER2 e/ou Ki-67) e dois investigaram o ctDNA. As principais características dos estudos estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor(es) / Ano	Delineamento e amostra	Biomarcadores avaliados	Principais achados
Calderón León *et al.* (2025)	Observacional retrospectivo; n = 68 (2019–2021)	RE, RP, HER2/neu, Ki-67, histopatologia	Carcinoma ductal invasivo mais frequente (78%); RE e RP positivos em 100% dos ductais *in situ* e 89% dos lobulares invasivos; HER2/neu 3+ em 57% dos ductais invasivos.
Yaqo *et al.* (2021)	Transversal; n = 77 carcinomas ductais invasivos com HER2 2+ por IHQ	HER2/neu (IHQ e FISH), RE, Ki-67	Amplificação de *HER2* por FISH em 26% dos casos equívocos, associada ao grau histológico III (65% dos amplificados).

Zaikova *et al*. (2024)	Coorte prospectiva; n = 130 com CMTN não metastático	ctDNA (painel de mutações acionáveis)	ctDNA detectável em 7,7% após o tratamento primário, associado a menor sobrevida livre de recorrência, sobretudo entre as pacientes sem pCR à QNA.
Barcenas *et al*. (2026)	Coorte prospectiva; n = 26 com câncer de mama RH+/HER2-negativo, estágio II–III	ctDNA (sequenciamento do genoma completo, NeXT Personal)	MRD detectada em todas as recorrências à distância (sensibilidade de 100%), com antecedência mediana de 1,5 ano; sem recorrência com ctDNA persistentemente negativo.
Wang *et al*. (2024)	Retrospectivo; n = 189 submetidas a QNA	HER2, RE, RP, TOPO II, EGFR, Ki-67, CK5/6, AR, p53	Diferenças significativas entre pacientes com e sem pCR; RE e RP negativos e Ki-67 elevado associados a maior taxa de pCR.
Ramírez-Torres, Reyes-López e Hernández-Valencia (2023)	Retrospectivo, observacional; n = 126 com CMLA	RE, RP, HER2, grau histológico, subtipo molecular (IHQ)	Luminal A com maior SG em 5 anos (88%); HER2+ não luminal e triplo-negativo com risco de óbito cerca de 8 e 5 vezes maior.

Legenda: IHQ = imuno-histoquímica; FISH = hibridização in situ fluorescente; CMTN = câncer de mama triplo-negativo; RH = receptor hormonal; MRD = doença residual molecular; QNA = quimioterapia neoadjuvante; pCR = resposta patológica completa; CMLA = câncer de mama localmente avançado; SG = sobrevida global.
Fonte: Elaborado pelas autoras (2026), com base em Calderón León et al. (2025); Yaqo et al. (2021); Zaikova et al. (2024); Barcenas et al. (2026); Wang et al. (2024); Ramírez-Torres, Reyes-López e Hernández-Valencia (2023).

Receptor de Estrogênio (RE)

No estudo de Calderón León et al., (2025), com 68 laudos de mulheres com tumor maligno de mama atendidas no Equador entre 2019 e 2021, o carcinoma ductal invasivo foi o tipo histológico mais frequente (78%; 53/68). O RE apresentou positividade > 10% em 56% (38/68) dos casos, positividade baixa (1–10%) em 13% (9/68) e negatividade em 31% (21/68); somando as duas primeiras categorias,69% (47/68) tinham expressão >1%, limiar de positividade de ASCO/CAP. A positividade > 10% ocorrereu em 100% (6/6) dos carcinomas ductais in situ, em 89% (8/9) dos lobulares invasivos e em 45% (24/53) dos ductais invasivos. A Tabela 2 resume a distribuição de RE, RP, HER2 E KI-67 segundo o tipo histológico.

Tabela 2: Distribuição da expressão de RE, RP, HER2 e Ki-67 segundo os tipos histológicos do câncer de mama.

Biomarcador	Geral (n = 68)	CDIS (n = 6)	CDI (n = 53)	CLI (n = 9)
RE	> 10%: 56% (38/68) 1–10%: 13% (9/68) Negativo: 31% (21/68)	> 10%: 100% (6/6)	> 10%: 45% (24/53) 1–10%: 15% (8/53) Negativo: 40% (21/53)	> 10%: 89% (8/9)
RP	Positivo: 56% (38/68)	Positivo: 100% (6/6)	Positivo: 45% (24/53) Negativo: 55% (29/53)	Positivo: 89% (8/9)
HER2	Escore 3+: 46% (31/68) Escore 2+: 9% (6/68) Escore 1+: 15% (10/68) Escore 0: 31% (21/68)	Escore 1+: 83% (5/6) Escore 2+/3+: 0% (0/6)	Escore 3+: 57% (30/53)	Escore 0: 89% (8/9) Escore 3+: 11% (1/9)
Ki-67	> 10%: 87% (59/68) < 10%: 13% (9/68)	< 10%: 83% (5/6)	> 10%: 94% (50/53)	> 10%: 89% (8/9)

Legenda: CDIS = carcinoma ductal in situ; CDI = carcinoma ductal invasivo; CLI = carcinoma lobular invasivo.
Fonte: Elaborada pelas autoras com base em Calderón León et al. (2025).

No estudo transversal de Yaqo et al. (2021), com 77 pacientes com carcinoma ductal invasivo e HER2 equívoco (escore 2+) à IHQ, 84,4% (65/77) dos casos foram RE positivos, sem associação significativa com o status do HER2 pela FISH: 90,0% (18/20) nos amplificados e 82,5% (47/57) nos não amplificados (p = 0,34).

Receptor de Progesterona (RP)

Calderón León et al. (2025) identificaram positividade de RP em 56% dos casos, com maior frequência nos carcinomas ductais in situ e lobulares invasivos (Tabela 2).

HER2

Em Calderón León et al. (2025), o escore 3+ predominou nos carcinomas ductais invasivos, enquanto os lobulares invasivos apresentaram principalmente escore 0 (Tabela 2). Entre os casos com HER2 2+ avaliados por Yaqo et al. (2021), 25,97% apresentaram amplificação por FISH. A amplificação foi associada ao grau histológico III (p = 0,038), sem associação significativa com idade, tamanho tumoral, comprometimento linfonodal, RE ou Ki-67.

Tabela 3: Avaliação do status do gene HER2 por FISH e associação com variáveis clínico-patológicas em casos com escore 2+ na IHQ.

Variável	Geral (n = 77)	HER2 amplificado (n=20) vs. não amplificado (n=57)	*P*
Amplificação do HER2 (FISH)	25,97% (20/77)	-	-

Grau histológico III	41,6% (32/77)	65,0% (13/20) vs. 33,3% (19/57)	0,038
RE positivo	84,4% (65/77)	90,0% (18/20) vs. 82,5% (47/57)	0,34
Ki-67 ≥ 20%	50,6% (39/77)	60,0% (12/20) vs. 47,4% (27/57)	0,24
Idade	63,6% (49/77)	60,0% (12/20) vs. 64,9% (37/57)	0,45
Tamanho tumoral	31,2% (24/77)	25,0% (5/20) vs. 33,3% (19/57)	0,84
Comprometimento linfonodal	N0: 28,6% (22/77); N1: 13,0% (10/77); N2: 13,0% (10/77)	N2: 25,0% (5/20) vs. 8,8% (5/57)	0,27

Legenda: FISH = hibridização in situ fluorescente; IHQ = imuno-histoquímica.
Fonte: Elaborada pelas autoras com base em Yaqo et al. (2021).
Ki-67

Calderón León *et al*. (2025) observaram índice >10% na maioria dos casos, especialmente nos carcinomas invasivos. Em Yaqo *et al.* (2021), Ki-67 ≥20% ocorreram em 50,6% dos casos, sem associação significativa com a amplificação de HER2 (p = 0,24). Os pontos de corte diferiram entre os estudos.

Subtipos Moleculares Substitutos

Em Calderón León *et al*. (2025), 46% dos casos foram classificados como HER2 superexpresso, 28% como luminal B, 23% como luminal A e 3% como basal-like/triplo-negativo. Os subtipos luminal A predominaram nos carcinomas ductais in situ e lobulares invasivos, enquanto os ductais invasivos concentraram os casos HER2 superexpresso e luminal B.

Valor Preditivo e Prognóstico dos Biomarcadores Teciduais

Wang *et al.,* (2024) avaliaram 189 pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante e investigaram a associação de biomarcadores com a resposta patológica completa (pCR). Entre os marcadores de interesse desta revisão, RE, RP, HER2 e Ki-67 apresentaram diferenças significativas entre pacientes com e sem pCR (p < 0,001).

A pCR foi mais frequente entre pacientes RE− e RP−, enquanto o Ki-67 apresentou média mais elevada no grupo com pCR. Para o HER2, a maior frequência de pCR ocorreu entre os casos com escore 3+. RE e RP negativos e Ki-67 elevado também estiveram associados a maior redução tumoral (Tabela 4).

Tabela 4: Principais resultados dos biomarcadores relacionados à resposta à quimioterapia neoadjuvante (n = 189).

Biomarcador	Comparação	pCR	Redução tumoral	*p* (pCR)
RE	RE− vs. RE+	36% (23/64) vs. 2% (3/125)	Maior em RE−	< 0,001
RP	RP− vs. RP+	34% (25/74) vs. 1% (1/115)	Maior em RP−	< 0,001
HER2 (IHQ)	Escore 0/ 1+/ 2+/ 3+	19% (3/16) /4% (2/45) 3% (2/66) / 31% (19/62)	Sem associação	< 0,001
Ki-67	Média no grupo com pCR (n=26) vs. sem pCR (n=163)	52,81% vs. 36,40%	Maior com Ki-67 elevado (>20%)	< 0,001

Legenda: pCR= resposta patológica completa, definida como ausência da doença invasiva na mama e de metástase em linfonodos axilares. Estudo retrospectivo, unicêntrico; pCR em 26/189 (14%). Esquema: citotóxico (AC, taxanos e/ou platinas) em 163 pacientes: citotóxico + trastuzumabe (+ "patozumab") em 26. Associações uni variadas (qui-quadrado/Mann-Whitney; regressão linear para redução tumoral); não houve análise multivariada.
Fonte: Elaborada pelas autoras com base em Wang *et al.* (2024).

Sobrevida e Subtipos Moleculares

Ramírez-Torres, Reyes-López e Hernández-Valencia (2023) avaliaram 126 mulheres com câncer de mama localmente avançado. RE, RP e HER2 isoladamente não apresentaram associação significativa com a sobrevida (p > 0,05).

Por subtipo molecular, a sobrevida global em cinco anos foi maior no luminal A (88%) que no HER2-positivo não luminal (51%; p = 0,022). Na análise multivariada, o subtipo HER2-positivo não luminal apresentou maior risco de morte em relação ao luminal A (HR = 7,8; IC 95%: 2,0–29,6; p = 0,002), assim como o triplo-negativo (HR = 5,4; IC 95%: 1,7–17,2; p = 0,004) (Tabela 5).

Tabela 5: Principais resultados dos biomarcadores associados ao prognóstico (n= 126).

Variável	Comparação	Sobrevida	HR (IC 95%)	p
Análise univariada				
RE	RE+ vs. RE−	74,7% (62/83) vs. 67,4% (29/43)	—	0,389
RP	RP+ vs. RP−	75,0% (48/64) vs. 69,4% (43/62)	—	0,479
HER2	HER2+ vs. HER2−	64,0% (16/25) vs. 74,3% (75/101)	—	0,305
Subtipo molecular	HER2+ não luminal (RE−, RP−, HER2+) vs. luminal A	SG em 5 anos: 51% vs. 88%	—	0,022
Análise multivariada				

Subtipo molecular	HER2+ não luminal vs. luminal A	—	7,8 (2,0 – 29,6)	0,002
Subtipo molecular	Triplo-negativo vs. luminal A	—	5,4 (1,7 – 17,2)	0,004

Legenda: SG = sobrevida global; HR = razão de risco; IC 95% = intervalo de confiança de 95%.
Fonte: Elaborada pelas autoras com base em Ramírez-Torres, Reyes-López e Hernández-Valencia (2023).

ctDNA no Monitoramento Terapêutico e na Recorrência

Zaikova *et al*. (2024) avaliaram 130 participantes com câncer de mama triplo-negativo não metastático. O ctDNA foi detectado após o tratamento primário em 7,7% dos casos, sendo observado em participantes com e sem pCR.

O ctDNA detectável associou-se à menor sobrevida livre de recorrência (HR = 14,61; IC 95%: 2,99–71,27; p < 0,001). Entre as participantes sem pCR, também foi associado à menor sobrevida livre de progressão (HR = 7,70; IC 95%: 1,80–32,91; p = 0,006). Em duas participantes com amostras seriadas, o aumento da VAF de TP53 precedeu a recorrência metastática (Tabela 6).

Tabela 6: Principais resultados do estudo de Zaikova et al., (2024) sobre o ctDNA no câncer de mama triplo-negativo.

Aspecto	Resultado
População	130 participantes com CMTN não metastático, sem progressão clínica no momento da coleta
Tratamento primário	64 com tratamento neoadjuvante seguido de cirurgia; 66 com cirurgia seguida de tratamento adjuvante
Coleta do ctDNA	Até sete meses após o tratamento primário
Detecção de ctDNA	10/130 (7,7%): sete no grupo neoadjuvante (quatro sem pCR e três com pCR) e três no grupo adjuvante
Variantes identificadas	13 variantes em seis genes (*TP53*, *EGFR*, *ERBB2*, *GNAS*, *KIT* e *PIK3CA*); *TP53* foi o mais frequente (seis variantes)
Recorrência entre participantes com ctDNA detectável	4 participantes (3 com variantes em *TP53*)
Resposta patológica completa (pCR)	24/64 (38%) após tratamento neoadjuvante
ctDNA e sobrevida livre de recorrência (desfecho: progressão clínica; análise multivariada)	HR = 14,61; IC 95%: 2,99–71,27; *p* < 0,001
ctDNA e sobrevida livre de progressão nas participantes sem pCR (n = 40)	HR = 7,70; IC 95%: 1,80–32,91; *p* = 0,006 (ctDNA detectável em 4 dos 40)
Capecitabina adjuvante após resposta incompleta	2 de 13 participantes com ctDNA positivo; sem associação com maior sobrevida livre de progressão, mas com números bem pequenos

Legenda: CMTN = câncer de mama triplo-negativo; pCR = resposta patológica completa; HR = razão de risco; IC 95% = intervalo de confiança de 95%. Os intervalos

de confiança amplos indicam estimativas imprecisas, compatíveis com o pequeno número de participantes com ctDNA detectável n = 10 na coorte; n = 4 entre as pacientes sem PCR.
Fonte: Elaborada pelas autoras com base em Zaikova et al. (2024).

ctDNA e Doença Residual Molecular no Câncer de Mama RH+/HER2-Negativo

Barcenas et al. (2026) avaliaram 26 pacientes com câncer de mama RH+/HER2− em estádio II–III. Onze (42%) apresentaram ctDNA/MRD detectável em algum momento do acompanhamento. Entre as seis pacientes que desenvolveram recorrência à distância, todas apresentaram ctDNA detectável antes da manifestação clínica, com mediana de antecipação de 1,5 ano (IC 95%: 54,1–100% para a sensibilidade).

Não foram observadas recorrências entre as pacientes com ctDNA persistentemente negativo ou entre aquelas com clearance do marcador (Tabela 7).

Tabela 7: Principais resultados relacionados ao ctDNA no estudo de Barcenas et al. (2026).

Indicador	Resultado
Pacientes avaliadas	26
ctDNA/MRD detectável em algum momento	11 (42%)
Pacientes com recorrência à distância	6 (23%)
Recorrências precedidas por ctDNA detectável	6/6 (100%)
Mediana de antecipação da recorrência	1,5 ano (intervalo: 1,0 – 2,5 anos)
ctDNA persistentemente negativo	0/15 com recorrência
ctDNA positivo com *clearance*	0/5 com recorrência
Recorrência entre as pacientes com ctDNA detectável em algum momento (calculado)	6/11 (55%)
Sensibilidade do ctDNA para recorrência	100% (6/6); IC 95% exato: 54,1–100%

Legenda: MRD = doença residual molecular. O item indicado como calculado foi obtido pelas autoras a partir dos dados do artigo e refere-se à detecção em qualquer momento do acompanhamento, e não a uma janela de tempo pré-definida. O artigo reporta VPP de 100% para outra classificação (conversão ou positividade sustentada por mais de 6 meses, excluindo as pacientes com clearance). O IC 95% exato (Clopper-Pearson) evidencia a imprecisão da sensibilidade com apenas seis eventos.
Fonte: Elaborada pelas autoras com base em Barcenas et al. (2026)

DISCUSSÃO

Os seis estudos incluídos demonstraram que os biomarcadores avaliados apresentam comportamentos distintos conforme o desfecho analisado. De modo geral, RE, RP, HER2 e Ki-67 contribuíram para a caracterização tumoral e para a avaliação da resposta à quimioterapia neoadjuvante, enquanto o ctDNA apresentou potencial principalmente no monitoramento da doença residual e da recorrência. Esses achados reforçam a necessidade de interpretar os biomarcadores de forma integrada, considerando o subtipo tumoral e o contexto clínico.

Receptores de Estrogênio e Progesterona

Calderón León et al. (2025) observaram variação da expressão de RE e RP entre os diferentes tipos histológicos. Entretanto, os pequenos tamanhos amostrais dos grupos carcinoma ductal in situ e carcinoma lobular invasivo limitam a interpretação dessas diferenças. Além disso, os critérios utilizados para definir positividade influenciam os resultados, uma vez que o estudo adotou >10% como referência, enquanto a diretriz ASCO/CAP considera positividade a partir de 1% das células tumorais (Allison *et al*., 2020).

Quanto ao prognóstico, Ramírez-Torres, Reyes-López e Hernández-Valencia (2023) não encontraram associação significativa entre RE, RP ou HER2 isoladamente e a sobrevida. Em contrapartida, a análise por subtipo molecular mostrou diferenças importantes, com maior sobrevida no subtipo luminal A em comparação aos subtipos HER2-positivo não luminal e triplo-negativo. Esse resultado reforça que a interpretação conjunta dos marcadores pode fornecer maior informação prognóstica do que a avaliação isolada.

Na resposta à quimioterapia neoadjuvante, Wang *et al*. (2024) encontraram maiores taxas de resposta patológica completa entre pacientes com RE e RP negativos. Entretanto, esses resultados foram obtidos por análises univariadas, e os grupos negativos podem incluir diferentes subtipos tumorais. Portanto, não é possível atribuir a resposta exclusivamente à ausência desses receptores. Além disso, maior resposta à quimioterapia não necessariamente representa melhor sobrevida, como observado na análise por subtipos de Ramírez-Torres, Reyes-López e Hernández-Valencia (2023).

HER2 e Ki-67

Os resultados relacionados ao HER2 também variaram conforme o desfecho. Wang *et al.* (2024) observaram maior frequência de pCR entre pacientes com escore 3+ em comparação aos demais escores, embora a ausência de análise multivariada e

a diferença nos tratamentos recebidos dificultem a atribuição desse efeito ao HER2 isoladamente. O marcador não apresentou associação com a redução tumoral, demonstrando que sua relação com a resposta pode depender do desfecho analisado.

Para o Ki-67, houve diferença entre os pontos de corte utilizados nos estudos, o que limita comparações diretas. Em Wang *et al.* (2024), valores mais elevados foram associados à pCR, sugerindo maior sensibilidade à quimioterapia em tumores com maior proliferação celular. Entretanto, esse achado não deve ser interpretado como evidência de melhor prognóstico, especialmente diante da ausência de análise multivariada. Em Yaqo *et al*. (2021), o Ki-67 não apresentou associação significativa com a amplificação do HER2.

Em conjunto, esses resultados mostram que HER2 e Ki-67 podem contribuir para a avaliação da resposta terapêutica, mas sua interpretação depende do contexto clínico, dos critérios utilizados e da combinação com outros marcadores.

ctDNA no Monitoramento e Recorrência

Os estudos de Zaikova *et al*. (2024) e Barcenas *et al*. (2026) indicaram potencial do ctDNA para identificar doença residual molecular e antecipar recorrências. Em Zaikova et al. (2024), a detecção de ctDNA após o tratamento esteve associada a menor sobrevida livre de recorrência, especialmente entre pacientes que não alcançaram pCR. Em Barcenas *et al.* (2026), todas as recorrências à distância foram precedidas pela detecção de ctDNA, enquanto não foram observadas recorrências entre as pacientes com ctDNA persistentemente negativo ou com clearance do marcador.

Apesar desses resultados, a evidência ainda é limitada. Os estudos apresentaram populações e métodos distintos, além de amostras pequenas, particularmente no estudo de Barcenas et al. (2026), que incluiu apenas 26 pacientes. Assim, a presença de ctDNA pode indicar maior risco de recorrência, mas sua detecção isolada não permite afirmar que a paciente necessariamente apresentará recorrência. Além disso, nenhum dos estudos incluídos demonstrou que decisões terapêuticas baseadas no ctDNA resultam em melhores desfechos clínicos.

Limitações

A interpretação dos achados deve considerar a heterogeneidade dos estudos incluídos. Foram observados diferentes delineamentos, tamanhos amostrais, pontos de corte para RE, RP e Ki-67, métodos de avaliação e momentos de coleta do ctDNA.

Algumas análises também foram univariadas, e determinados estudos apresentaram intervalos de confiança amplos.

Quanto à revisão, a estratégia de busca utilizou termos gerais relacionados aos biomarcadores, sem especificar individualmente todos os marcadores analisados, o que pode ter reduzido a sensibilidade da busca. Além disso, foram incluídos apenas estudos em português, inglês e espanhol, provenientes de seis bases de dados, sem literatura cinzenta e sem avaliação formal da certeza da evidência ou do viés de publicação. A ausência de estudos realizados no Brasil também limita a extrapolação dos resultados para a realidade nacional.

Dessa forma, os achados desta revisão devem ser interpretados como evidências do potencial dos biomarcadores avaliados, e não como confirmação de sua utilidade clínica isolada. Estudos prospectivos, com amostras maiores, métodos padronizados e acompanhamento longitudinal, são necessários para estabelecer seu real impacto na tomada de decisão e nos desfechos das pacientes.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática demonstrou que RE, RP, HER2, Ki-67 e ctDNA apresentam aplicações complementares no câncer de mama, variando conforme o desfecho avaliado. RE, RP e Ki-67 mostraram associação com a resposta à quimioterapia neoadjuvante, enquanto RE, RP e HER2 isoladamente não apresentaram associação significativa com a sobrevida. A análise integrada dos marcadores e dos subtipos moleculares apresentou maior relevância prognóstica.

O ctDNA demonstrou potencial para identificar doença residual molecular e antecipar recorrências, porém as evidências ainda são limitadas pelo pequeno número de participantes e pela heterogeneidade dos métodos. Assim, os biomarcadores avaliados apresentam potencial para contribuir para a caracterização, estratificação e monitoramento do câncer de mama, mas são necessários estudos prospectivos, com amostras maiores e métodos padronizados, para confirmar sua utilidade clínica.

REFERÊNCIAS

ALLISON, K. H. et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 38, n. 12, p. 1346-1366, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1200/JCO.19.02309. Acesso em: 29 ago. 2026.

BARCENAS, C. H. et al. Circulating tumor DNA dynamics in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast

cancer assessed using an ultrasensitive tumor-informed assay. **ESMO Open**, v. 11, n. 9, art. 108360, 2026. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2026.108360. Acesso em: 21 ago. 2026.

CALDERÓN LEÓN, M. F. et al. Immunohistochemical characterization of breast cancer correlated with histopathology, study carried out in a hospital in Ecuador. **Journal of the Selva Andina Research Society**, v. 16, n. 2, p. 116-127, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.36610/j.jsars.2025.160200116x. Acesso em: 11 ago. 2026.

CARVALHO, E. et al. Molecular subtypes and mechanisms of breast cancer: precision medicine approaches for targeted therapies. **Cancers**, v. 17, n. 7, art. 1102, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.3390/cancers17071102. Acesso em: 21 ago. 2026.

COLOMER, R. et al. Biomarkers in breast cancer 2024: an updated consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. **Clinical and Translational Oncology**, v. 26, p. 2935-2951, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12254-024-00975-9. Acesso em: 30 ago. 2026.

GUO, L. et al. Breast cancer heterogeneity and its implication in personalized precision therapy. **Experimental Hematology & Oncology**, v. 12, art. 3, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s40164-022-00363-1. Acesso em: 21 ago. 2026.

GUO, N. et al. Circulating tumor DNA as prognostic markers of relapsed breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the National Cancer Center**, v. 4, n. 1, p. 63-73, 2024a. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.01.003. Acesso em: 21 ago. 2026.

GUO, N. et al. The prognostic role of circulating tumor DNA across breast cancer molecular subtypes: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the National Cancer Center**, v. 4, n. 2, p. 153-161, 2024b. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.04.005. Acesso em: 21 ago. 2026.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **INCA lança publicação com panorama do câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2025. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/canais-de-atendimento/imprensa/releases/2025/inca-lanca-publicacao-com-panorama-do-cancer-de-mama-no-brasil. Acesso em: 26 ago. 2026.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Síntese de resultados e comentários**. Rio de Janeiro: INCA, [2026]. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios. Acesso em: 1 ago. 2026.

KLOCKER, E. V.; SUPPAN, C. Liquid biopsy in breast cancer. **memo – Magazine of European Medical Oncology**, v. 17, p. 194-197, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12254-024-00975-9. Acesso em: 30 ago. 2026.

KRYSTEL-WHITTEMORE, M.; TAN, P. H.; WEN, H. Predictive and prognostic biomarkers in breast tumours. **Pathology**, v. 56, n. 2, p. 186-191, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.pathol.2023.10.014. Acesso em: 21 ago. 2026.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1136/bmj.n71. Acesso em: 21 ago. 2026.

PASCUAL, J. et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. **Annals of Oncology**, v. 33, n. 8, p. 750-768, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.520. Acesso em: 30 ago. 2026.

RAMÍREZ-TORRES, N.; REYES-LÓPEZ, A.; HERNÁNDEZ-VALENCIA, M. Asociando factores pronósticos con resultados clínicos en cáncer de mama localmente avanzado. **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social**, v. 61, n. 1, p. 88-98, jan./fev. 2023. Disponível em: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457775054015. Acesso em: 30 set. 2026.

REHMAN, S. U. et al. The development of predictive biomarkers and immunologic markers for breast cancer: current status and future perspectives. **Brazilian Journal of Biology**, v. 85, art. e292947, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1519-6984.292947. Acesso em: 21 ago. 2026.

WANG, M. et al. Comprehensive evaluation of the relationship between biomarker profiles and neoadjuvant chemotherapy outcomes for breast cancer patients. **Diagnostic Pathology**, v. 19, art. 53, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13000-024-01451-y. Acesso em: 21 ago. 2026.

WOLFF, A. C. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO–College of American Pathologists guideline update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 22, p. 3867-3872, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1200/JCO.22.02864. Acesso em: 30 ago. 2026.

YAQO, R. T. et al. Evaluation of HER2/Neu gene in equivocal cases assessed by IHC in invasive breast cancer. **Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica**, v. 40, n. 6, 2021. DOI: 10.5281/zenodo.5558848. Disponível em: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55969710015. Acesso em: 30 set. 2026.

ZAIKOVA, E. et al. Circulating tumour mutation detection in triple-negative breast cancer as an adjunct to tissue response assessment. **npj Breast Cancer**, v. 10, art. 3, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41523-023-00607-1. Acesso em: 30 ago. 2026.

ZHANG, Y. et al. Global burden of female breast cancer: new estimates in 2022, temporal trend and future projections up to 2050 based on the latest release from GLOBOCAN. **Journal of the National Cancer Center**, v. 5, n. 3, p. 287-296, 2025. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12276554/. Acesso em: 1 ago. 2026.