

Oncologia e Hematologia

Capítulo 14

Edição XVII

EVIDÊNCIAS ACERCA DOS BIOMARCADORES ONCOLÓGICOS MAIS UTILIZADOS NA PRÁTICA CLÍNICA

JÉSSICA HÄRTER¹
BRENDA MAGALHÃES MELLO¹
MARIANA REIS BORTOLUZ¹
RAFAELA FUNCKE MURTINHO¹
NAIARA AMARAL VIEIRA¹
MATHEUS ROVEDA DE CARVALHO CAMARGO¹
LISIANE CERVIERI MEZZOMO¹

¹Discente – Liga Acadêmica de Clínica e Cirurgia Oncológica, Faculdade de Medicina - Universidade Luterana do Brasil, Canoas/RS.

Palavras-Chave: Câncer; Biomarcadores Tumorais; Medicina de Precisão.

DOI

10.59290/0235952130

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

No cenário complexo do diagnóstico e manejo oncológico, os biomarcadores tumorais emergem como ferramentas fundamentais. Estas moléculas, que podem ser proteínas, antígenos, hormônios ou enzimas, são produzidas pelo próprio tumor ou pelo organismo em resposta à presença de células neoplásicas. Os biomarcadores acabam sendo instrumentos valiosos não apenas para auxiliar no diagnóstico e estadiamento, mas também para monitorar a resposta à terapia e detectar precocemente a recidiva da doença (DIAS *et al.*, 2018; LOSCALZO *et al.*, 2024).

Os biomarcadores permitem personalizar o tratamento oncológico, aumentando eficácia e reduzindo toxicidade. Sua detecção ocorre a partir de amostras de biópsias de tecido tumoral, biópsias líquidas (no soro ou plasma sanguíneo), urina, saliva ou outros fluidos biológicos. Para tanto, são utilizadas tecnologias como o sequenciamento de nova geração, nanotecnologia, DNA/RNA tumoral circulante ou exossomos, métodos que avançaram muito nos últimos anos e cada vez mais contribuem para maior precisão das informações úteis para a prática clínica (SARHADI & ARMENGOL, 2022).

A ciência ainda estuda o desenvolvimento/aperfeiçoamento de biomarcadores buscando maior sensibilidade, especificidade e melhor valor preditivo positivo. Contudo, é fundamental ressaltar que existem biomarcadores já consolidados e cujo impacto é direto no manejo de alguns cânceres. Portanto, o objetivo desse capítulo foi descrever alguns dos principais biomarcadores utilizados atualmente.

Para facilitar a didática e a compreensão do conteúdo, dividimos o capítulo de acordo com as características mais marcantes dos biomarcadores: 1. Rastreamento – HPV e FIT; 2. Predição de resposta – RAS e HER2; 3. Monitora-

mento – PSA e Ca-125; 4. Painéis genéticos – *Oncotype e mammaprint*.

RASTREAMENTO

Papiloma vírus humano (HPV)

O HPV é um vírus de DNA cuja principal forma de transmissão ocorre por via sexual. Existe uma grande variedade de tipos genéticos, os quais podem ser classificados como de baixo ou alto risco, considerando sua capacidade oncogênica. Identifica-se doze cepas oncogênicas de alto risco, 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58 e 59, com os sorotipos 16 e 18 sendo responsáveis por cerca de 70% dos casos (LEITE *et al.*, 2025; BRASIL, 2025).

O processo de carcinogênese relacionado a infecção pelo HPV é complexo e depende de diversos fatores relacionados tanto ao vírus quanto ao hospedeiro (MIRABELLO *et al.*, 2018) e cabe ressaltar que a maioria dessas infecções é transitória e eliminada pelo sistema imunológico. Contudo, sabe-se que a presença do vírus de forma persistente contribui para o surgimento de lesões precursoras, denominadas neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs). Tais lesões, quando classificadas como NIC1 e NIC2 tendem a regredir para citologia normal, enquanto as classificadas como NIC3 cursam com maior risco de progressão para câncer de colo de útero se não tratada adequadamente.

No Brasil, o câncer de colo do útero é o terceiro câncer mais incidente em mulheres. Dessa maneira, a realização de ações de controle por meio da prevenção primária, a vacinação, e a prevenção secundária, a detecção precoce, através do rastreamento é uma necessidade considerando ser esta uma doença prevenível. O exame citopatológico, conhecido como Papanicolaou, é utilizado como principal método de rastreamento, no qual coleta-se células do colo do útero para análise microscópica, com o objetivo de encontrar lesões precursoras em mulheres de

25 a 64 anos com vida sexual ativa. Entretanto, atualmente, está havendo substituição progressiva do Papanicolau pelo teste de DNA-HPV como exame primário de rastreamento. O teste é realizado por PCR da mucosa cervical e detecta diretamente a presença do DNA do HPV de alto risco oncogênico (BRASIL, 2025).

A inclusão desse tipo de teste na rotina de avaliação da mulher possibilita a identificação de infecções antes de ocorrerem alterações celulares. Resultados positivos no teste molecular não indicam a presença de câncer, mas sim uma infecção por um tipo de HPV de alto risco. Portanto, quando o teste de DNA-HPV é positivo, são utilizados o citopatológico e os biomarcadores para estratificar o risco das mulheres portadoras do vírus de apresentarem uma lesão precursora, decidindo se precisará de investigação mais ampla ou apenas acompanhamento (BRASIL, 2025). Vale reforçar que a presença do HPV de alto risco é necessária, mas não suficiente para a ocorrência do câncer. Os biomarcadores entram como ferramentas adicionais de triagem após o teste molecular, com potencial de melhorar a especificidade e promover a personalização da vigilância.

No câncer de colo do útero, a proliferação das células neoplásicas é impulsionada por oncoproteínas virais E6 e E7, sendo que a primeira leva a degradação do supressor tumoral p53 prejudicando a resposta apoptótica celular; enquanto a segunda neutraliza, principalmente, a proteína retinoblastoma (pRb) liberando fatores de transcrição E2F, induzindo proliferação celular descontrolada. Tais alterações favorecem instabilidade genômica e promovem malignização das células infectadas pelo vírus. Como ambas podem alterar múltiplos alvos celulares, justifica-se o uso de marcadores celulares como indicadores indiretos de oncogenicidade viral (YIM & PARK, 2007).

A expressão de p16^{INK4A} é altamente aumentada nas células cervicais displásicas e câncer cervical, refletindo desregulação da via pRb pela E7. Na prática, p16^{INK4A} melhora a sensibilidade e especificidade na detecção de displasia significativa quando combinado ao Papanicolau ou teste de HPV. Já MCM (*Mini Chromosome Maintenance proteins*) como MCM5 e MCM7 estão relacionadas a replicação de DNA e aumentam conforme o grau de displasia. Na prática podem auxiliar na estratificação de risco de lesões cervicais, especialmente em casos de dúvida morfológica. Além disso, também pode ser complementar a p16 para identificar células que perderam controle replicativo. Assim como as MCM, a CDC6 (*Cell Division Cycle 6*) é parte do complexo de replicação e está aumentado em lesões de alto grau e carcinomas. Quando este marcador se eleva, sugere lesões mais avançadas e pode ser útil na tomada de decisão acerca de seguimento e tratamento (YIM & PARK, 2007).

Assim, biomarcadores como p16^{INK4A}, MCM e CDC6 podem ser auxiliares dos métodos tradicionais de avaliação (citologia e teste de DNA) pois ajudam na discriminação entre infecções transitórias e lesões com maior potencial de progressão. No entanto, a incorporação desses biomarcadores ainda não faz parte do protocolo de rotina do SUS, porém são alternativas futuras importantes (BRASIL, 2025; LEITE *et al.*, 2025).

Teste Imunoquímico Fecal

O teste imunoquímico fecal (FIT – *Fecal Immunochemical Test*) é um exame não invasivo utilizado para a detecção de sangue oculto nas fezes por meio de anticorpos específicos contra a hemoglobina humana. Sua especificidade se relaciona com o fato de que o teste não reage com hemoglobina de origem alimentar e não sofre interferência de dieta e nem da mai-

oria dos medicamentos (DALY; XU; LEVI, 2017; JIANG *et al.*, 2024). É considerado um biomarcador indireto de neoplasia colorretal, uma vez que tem a capacidade de detectar sangramentos microscópicos provenientes de lesões neoplásicas ou pré-neoplásicas da mucosa intestinal. O câncer colorretal (CCR) frequentemente evolui de forma assintomática em fases iniciais, e o sangramento oculto pode ser um dos primeiros sinais detectáveis. Dessa forma, o FIT atua como um marcador de risco que seleciona indivíduos com maior probabilidade de apresentarem adenomas avançados ou câncer colorretal, direcionando-os para investigação endoscópica por colonoscopia (JIANG *et al.*, 2024).

Sua relevância é demonstrada pela literatura que aponta que o rastreamento baseado em FIT é capaz de reduzir a incidência e a mortalidade por CCR, sobretudo quando realizado de forma periódica e associada a colonoscopia nos casos positivos, o que reforça sua efetividade como biomarcador populacional (ROBERTSON *et al.*, 2024; JIANG *et al.*, 2024). Além disso, trata-se de um exame relativamente simples, realizado a partir de amostra única de fezes, que pode ser coletada pelo próprio paciente em seu domicílio utilizando um dispositivo específico que contém uma solução tampão. O resultado da análise pode ser quantitativo, medindo a concentração de hemoglobina nas fezes expressa em microgramas por grama ou apenas qualitativo, fornecendo como resultado as opções positivo ou negativo para presença de hemoglobina nas fezes.

O FIT parece apresentar alta sensibilidade para câncer colorretal, especialmente quando utilizado de forma repetida (anual ou bienal). Em pontos de corte mais baixos (por exemplo, 10 µg Hb/g de fezes), a sensibilidade para CCR pode ultrapassar 90%, com valor preditivo negativo extremamente elevado, o que permite

excluir a presença de câncer com alto grau de segurança em indivíduos com teste negativo (JIANG *et al.*, 2024). Embora a colonoscopia seja superior na detecção de adenomas e lesões serrilhadas, o FIT apresenta maior adesão populacional, menor custo e melhor viabilidade para rastreamento em larga escala. Além disso, FIT pode alcançar benefícios semelhantes à colonoscopia em termos de redução de mortalidade, desde que haja adequada adesão e seguimento dos casos positivos (ROBERTSON *et al.*, 2024).

O uso do FIT tem se mostrado particularmente relevante na estratificação de risco em pacientes sintomáticos, auxiliando na priorização de colonoscopia em cenários de recursos limitados. Resultados fortemente positivos estão associados a maior probabilidade de câncer e pior prognóstico, enquanto resultados negativos apresentam risco residual extremamente baixos (JIANG *et al.*, 2024). Em síntese, o FIT é um exame simples, seguro e eficaz, com sólido respaldo científico como biomarcador de rastreamento e triagem em oncologia, especialmente no CCR. Seu uso racional, preferencialmente em formato quantitativo e integrado a programas estruturados de rastreamento, contribui de forma significativa para o diagnóstico precoce, a redução da mortalidade e a otimização dos recursos em saúde.

PREDIÇÃO DE RESPOSTA

Oncogene RAS

Os genes da família RAS, quais sejam KRAS, NRAS e HRAS, codificam proteínas pertencentes à classe das GTPases, um grupo de enzimas que funcionam como “chaves moleculares” dentro das células. Essas proteínas alternam entre uma forma ativa (ligada ao GTP) e uma forma inativa (ligada ao GDP), regulando processos essenciais como proliferação, diferenciação e sobrevivência celular (ZHANG *et*

al., 2025). Em condições fisiológicas, o ciclo de ativação do RAS ocorre quando fatores de troca de nucleotídeo (GEFs) substituem o GDP por GTP, ativando a proteína. A inativação ocorre pela ação das proteínas ativadoras de GTPase (GAPs), que estimulam a hidrólise do GTP em GDP, desligando o sinal (SINGHAL *et al.*, 2024). Assim, o RAS atua como um mediador de sinalização entre receptores de superfície celular (como EGFR) e as vias intracelulares MAPK/ERK e PI3K/AKT, controlando a resposta celular a estímulos externos (LEE *et al.*, 2024). Quando ocorre uma mutação ativadora em qualquer um dos genes da família RAS, a proteína perde a capacidade de hidrolisar o GTP, permanecendo permanentemente ativa. Esse ganho de função leva à ativação contínua das vias de proliferação e sobrevivência, independentemente de sinais externos, caracterizando o RAS como um oncogene — ou seja, um gene cuja mutação pode iniciar e sustentar o crescimento tumoral (JANSSEN *et al.*, 2022; SINGHAL *et al.*, 2024).

No contexto fisiológico, as proteínas RAS são essenciais para a homeostase tecidual e o desenvolvimento embrionário, promovendo proliferação controlada e diferenciação celular (ZHANG *et al.*, 2025). No entanto, a mutação constitutivamente ativa leva à sinalização aberrante, resultando em crescimento descontrolado, resistência à apoptose e alterações no microambiente tumoral (JANSSEN *et al.*, 2022). Variantes na família RAS citadas previamente estão entre as mutações mais comuns encontradas no câncer. O RAS mutado ativado está presente em aproximadamente um em cada cinco cânceres humanos, ou seja, cerca de 19% dos pacientes com câncer apresentam mutações RAS, que geralmente estão associadas a piores resultados clínicos. Para pacientes com cânceres com mutação no gene RAS, a inibição direta do RAS é

uma abordagem de tratamento desejável e já está disponível clinicamente (YANG *et al.*, 2024).

Aplicações diagnósticas e controle do câncer

A determinação do status mutacional de RAS é hoje parte fundamental da medicina de precisão oncológica. A positividade para mutações em KRAS ou NRAS indica a presença de um driver oncogênico, frequentemente associado à resistência terapêutica e ao prognóstico desfavorável (LEE *et al.*, 2024). Células cancerígenas com mutações no gene RAS exibem fenótipos mais agressivos, e consequentemente, pacientes com mutações no gene RAS têm maior probabilidade de apresentar prognóstico desfavorável e menor sobrevida em comparação com aqueles com RAS selvagem (*wild type*). Alterações nos componentes da via de sinalização RAS, especialmente nas proteínas RAS que atuam como mediadores centrais, têm consequências significativas em vários tipos de câncer, particularmente no câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), no CCR e no adenocarcinoma ductal pancreático (ADCP). Dentre esses, o KRAS é o mais frequentemente alterado, seguido pelo NRAS e HRAS. Por exemplo, mutações no KRAS ocorrem em aproximadamente 59,24% dos cânceres pancreáticos, 36,2% dos cânceres colorretais e 26,68% dos adenocarcinomas de pulmão. Na prática clínica, o status mutacional do RAS está associado a diversas características clinicopatológicas, prognóstico e eficácia do tratamento (YANG *et al.*, 2024).

CCR: as mutações em KRAS e NRAS são biomarcadores preditivos de resistência à terapia anti-EGFR (como cetuximabe e panitumumabe). Assim, o teste de RAS é obrigatório antes da indicação desses agentes terapêuticos (SINGHAL *et al.*, 2024).

CPNPC: o subtipo KRAS G12C é um alvo terapêutico validado, com inibidores específicos como sotorasib e adagrasib atualmente em uso clínico (ZHANG *et al.*, 2025).

ADCP: mais de 90% dos casos apresentam mutação em KRAS, o que torna esse gene um marcador diagnóstico e prognóstico relevante, embora ainda sem terapia totalmente efetiva (JANSSEN *et al.*, 2022).

Melanoma: mutações em NRAS (cerca de 15–20% dos casos) têm implicações prognósticas e podem modular a resposta à imunoterapia (PHADKE & SMALLEY, 2023)

Além disso, a detecção de mutações RAS em DNA tumoral circulante (ctDNA) tornou-se uma ferramenta útil para o monitoramento não invasivo da carga tumoral e da resposta ao tratamento (LEE *et al.*, 2024). Essa abordagem permite detectar precocemente resistência emergente e ajustar o tratamento de forma dinâmica. Assim, o RAS é um dos oncogenes mais estudados e clinicamente relevantes na oncologia moderna. Sua avaliação molecular tem valor diagnóstico, prognóstico e preditivo, integrando-se aos algoritmos de decisão terapêutica em múltiplos tipos de câncer. Embora as mutações RAS tenham sido historicamente consideradas “indrogáveis”, os avanços recentes em inibidores seletivos e na caracterização do microambiente tumoral abrem novas perspectivas para o controle personalizado do câncer (ZHANG *et al.*, 2025; SINGHAL *et al.*, 2024). Apesar dos notáveis avanços nas terapias combinadas, a abordagem terapêutica ideal ainda não foi definitivamente identificada (YANG *et al.*, 2024).

Receptor 2 do fator epidérmico humano (HER2)

O HER2 ou ERBB2 é uma proteína transmembrana que pertence à família dos receptores tirosina-quinase, cuja atividade é fundamental para a regulação do crescimento, diferencia-

ção e sobrevivência celular. Localizado no cromossomo 17q12, o gene HER2 pode sofrer amplificação, resultando em superexpressão proteica e ativação exacerbada de vias de sinalização proliferativa, como PI3K/AKT e MAPK, favorecendo proliferação descontrolada e resistência à apoptose (CHENG *et al.*, 2024). Em condições fisiológicas, o HER2 participa da manutenção e regeneração tecidual, atuando por meio de heterodimerização com outros membros da família HER, já que não possui ligante conhecido. Entretanto, sua amplificação ou superexpressão está fortemente associada ao desenvolvimento de neoplasias de comportamento mais agressivo, sobretudo câncer de mama e câncer gástrico, além de um subgrupo menor de outros tumores sólidos (SWAIN *et al.*, 2023).

Na prática clínica, a utilização do biomarcador é crucial para caracterização molecular dos tumores e definição de estratégias terapêuticas. Sua avaliação é indicada rotineiramente em todos os casos de carcinoma de mama invasivo e adenocarcinoma gástrico, uma vez que sua positividade prediz resposta favorável a terapias anti-HER2. O exame também tem utilidade no monitoramento da resposta terapêutica, na detecção de recidiva e na identificação de resistência adquirida, reforçando seu papel como marcador preditivo e de acompanhamento clínico (INCA, 2022). No câncer de mama, o HER2 ocupa papel central na distinção dos principais subtipos. A amplificação desse gene caracteriza o subtipo “HER2-enriched”, associado a maior agressividade tumoral, maior taxa de proliferação e pior prognóstico na ausência de tratamento direcionado. Além disso, nos últimos anos houve o surgimento do conceito de “HER2-low”, uma categoria intermediária para classificação dos tumores, composta por tumores com expressão fraca ou incompleta do HER2 (IHC 1+ ou 2+ sem amplificação por ISH). Embora

previamente classificados como simplesmente HER2-negativos, esses tumores não respondem às terapias anti-HER2 clássicas; entretanto, demonstraram benefício significativo com novos conjugados anticorpo-droga, especialmente o trastuzumabe-deruxtecana (T-DXd). Desse modo, essa descoberta expandiu o número de pacientes elegíveis para terapias direcionadas, obtendo melhor desfecho clínico (KANG & KIM, 2024).

No câncer de mama, o estudo de referência conduzido por Slamon e colaboradores mostrou que a associação do trastuzumabe à quimioterapia reduziu em cerca de 50% o risco de recorrência em comparação ao tratamento isolado (SWAIN *et al.*, 2023). Esses resultados transformaram a abordagem terapêutica da doença e marcaram o início da era das terapias-alvo no tratamento do câncer de mama HER2-positivo. Achados semelhantes também foram observados em tumores gástricos avançados, nos quais a adição de medicamentos anti-HER2 demonstrou ganho significativo em sobrevida global (CHENG *et al.*, 2024).

A avaliação do HER2 é feita, em geral, por imuno-histoquímica (IHC), método que analisa a expressão da proteína na membrana celular. Os resultados são classificados em quatro categorias: 0, 1+, 2+ e 3+. Tumores com escore 3+ são considerados HER2-positivos, enquanto os de 0 e 1+ são negativos. Já os casos com escore 2+ são definidos como “equivocos” e precisam ser confirmados por um teste complementar de hibridização *in situ*, como FISH ou CISH, para verificar se há amplificação do gene (INCA, 2022). A interpretação deve sempre ser feita por patologistas experientes, pois fatores técnicos, como, fixação inadequada do tecido ou amostras heterogêneas podem alterar significativamente o resultado (PAN *et al.*, 2024). Nos últimos anos, a classificação “HER2-low”, que inclui casos com IHC 1+ ou 2+ sem amplificação

gênica, ganhou importância clínica. Isso porque novas terapias, como o trastuzumabe-deruxtecana, demonstraram eficácia mesmo em pacientes com expressão reduzida do HER2 (QURESHI *et al.*, 2024). Essa descoberta ampliou as possibilidades terapêuticas e reforçou a importância de padronizar os laudos e de manter os laboratórios capacitados para garantir resultados confiáveis.

Assim como outros marcadores, o HER2 está sujeito a resultados falso-negativos. Isso pode ocorrer por diversos motivos técnicos, incluindo fixação inadequada do tecido, uso de fixadores não recomendados, tempo excessivo de fixação ou amostragem insuficiente em tumores heterogêneos (PAN *et al.*, 2024). Além disso, a heterogeneidade tumoral, caracterizada pela presença de áreas com e sem amplificação, pode gerar resultados diferentes entre biópsia e peça cirúrgica (CHENG *et al.*, 2024). Por esse motivo, recomenda-se que o exame seja realizado em amostras bem preservadas e interpretado por patologistas experientes, com correlação entre achados morfológicos e moleculares.

O HER2 é um biomarcador de grande relevância clínica, com papel tanto prognóstico quanto preditivo. Ele ajuda a identificar tumores com comportamento mais agressivo e, ao mesmo tempo, indica quais pacientes têm maior chance de responder a terapias direcionadas (SWAIN *et al.*, 2023). A interpretação do HER2 deve ser feita junto a outros achados clínicos e histopatológicos, como o grau histológico e a presença de receptores hormonais, principalmente nos casos de câncer de mama (INCA, 2022). No Brasil, o INCA reconhece o HER2 como um dos principais marcadores utilizados na definição de condutas terapêuticas, e a testagem é obrigatória para o uso de medicamentos anti-HER2 disponíveis pelo SUS. Mesmo com algumas limitações técnicas, o HER2 continua sendo um dos alvos terapêuticos mais estuda-

dos e validados em oncologia. Seu estudo tem contribuído de forma significativa para a individualização do tratamento e para o aumento da sobrevida de pacientes com câncer de mama e gástrico. Com o avanço das terapias e o surgimento de novas drogas, o conceito de HER2 vem se expandindo, passando a ter importância também em outros tipos de câncer, o que reforça seu papel como um biomarcador essencial na prática clínica atual (CHENG *et al.*, 2024).

MONITORAMENTO

Antígeno específico da próstata (PSA)

O PSA é uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais da glândula prostática, cuja principal função fisiológica consiste em promover a liquefação do sêmen após a ejaculação. Em condições normais, apenas pequenas quantidades de PSA atingem a circulação, pois a barreira que separa o epitélio prostático do estroma permanece íntegra, impedindo a passagem significativa da proteína do lúmen glandular para os capilares sanguíneos. Assim, o PSA permanece concentrado quase exclusivamente no fluido seminal. Situações que comprometem essa barreira, como inflamação, hiperplasia ou neoplasia prostática, aumentam a permeabilidade local e permitem o extravasamento do PSA para o sangue, elevando seus níveis séricos (DAVID, 2024).

O PSA circulante no sangue tem duas formas principais de apresentação: livre, ou ligado a inibidores de protease, como a alfa1-antiquimotripsina, formando o complexo PSA-ACT. A forma mais comum utilizada para rastreio é o PSA total, que corresponde à soma do PSA livre e do PSA ligado (principalmente ao complexo PSA-ACT).

O PSA consolidou-se como o biomarcador mais utilizado no rastreamento, diagnóstico e monitoramento das doenças prostáticas. Apresenta alta sensibilidade, porém baixa especifici-

dade, o que significa que o exame é eficiente em detectar alterações, mas gera elevado número de falsos positivos. Sua utilidade se dá como exame complementar na avaliação de pacientes com suspeita de câncer de próstata, hiperplasia prostática benigna (HPB), prostatites ou traumas prostáticos. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de próstata é o tipo de neoplasia mais prevalente entre os homens no Brasil, quando excluídos os tumores de pele não melanoma, constituindo uma importante causa de morbimortalidade na população masculina. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) recomenda que o rastreamento do câncer de próstata por meio da dosagem de PSA seja realizado de forma individualizada, com base em avaliação clínica e decisão compartilhada entre médico e paciente. Segundo a SBU, homens com risco médio devem considerar o rastreamento a partir dos 50 anos, enquanto aqueles com fatores de risco (raça negra ou histórico familiar de câncer de próstata em parente de primeiro grau) devem iniciá-lo aos 45 anos. A instituição enfatiza que a decisão deve incluir discussão sobre benefícios, limitações e potenciais danos do rastreamento, e que, após os 75 anos, ele só é indicado quando a expectativa de vida do paciente excede 10 anos (SBU, 2023; INCA, 2023).

Para a adequada interpretação do PSA no rastreamento do câncer de próstata, é essencial associar o resultado laboratorial a outros fatores preditivos de doença, como o histórico clínico e o exame físico. A associação entre o PSA e o toque retal aumenta significativamente a acurácia diagnóstica, alcançando até 80% de confirmação anatomopatológica após prostatectomia radical. Até 1/5 dos pacientes terão somente alteração ao toque retal e 1/3 dos mesmos terão câncer apesar de valores de PSA dentro da normalidade para a idade. Além disso, os valores de referência do PSA devem ser ajustados con-

forme a idade, visto que os níveis séricos do biomarcador tendem a aumentar com a idade, e, em alguns casos, devem ser ajustados de acordo com a raça, quando indivíduos negros e amarelos. Em geral, considera-se adequado um PSA de até 2,5 ng/mL entre 40 e 49 anos, até 3,5 ng/mL entre 50 e 59 anos, até 4,5 ng/mL entre 60 e 69 anos e até 6,5 ng/mL para homens com mais de 70 anos (SBU, 2023; INCA, 2023).

A dosagem do antígeno deve ser realizada na ausência de prostatite aguda ou infecção urinária, antes de qualquer intervenção prostática e sem o uso de medicamentos que possam alterar seus níveis séricos. Diversos fármacos podem interferir na dosagem, mascarando alterações prostáticas, como inibidores da 5 α -redutase (finasterida e dutasterida), amplamente utilizados no tratamento da HPB, que podem reduzir o PSA. Outros agentes, como antiandrogênicos, análogos do GnRH e alguns fitoterápicos, também apresentam efeito redutor, enquanto a terapia de reposição androgênica pode elevar seus valores. Além disso, procedimentos como toque retal, ejaculação recente ou sondagem vesical podem causar elevação transitória do biomarcador, devendo-se evitar sua dosagem nessas condições.

Estudos demonstraram que a proporção de PSA livre é menor em casos de câncer de próstata, o que levou ao uso da relação livre/total (%PSALT) como forma de aumentar a especificidade diagnóstica (MERRIEL *et al.*, 2022). Esta deve ser utilizada quando PSA encontra-se entre 4-10 ng/mL; sendo controverso o uso quando os valores de PSA total for menor que 4, de acordo com a SBU. A densidade do PSA (PSAD), relação entre o valor sérico do PSA e o volume da próstata, medido por ultrassonografia transretal, está diretamente relacionada com a agressividade tumoral e com a taxa de recorrência após o tratamento. Para definição da PSAD há necessidade de realização da ultrasso-

nografia transretal, um procedimento invasivo que diminui a sua utilização na prática.

O uso conjunto do PSA, da densidade prostática e do escore de Gleason (classifica a agressividade do câncer de próstata conforme a diferenciação celular avaliada por biópsia), permite uma avaliação mais completa da extensão e do comportamento do tumor, contribuindo para decisões clínicas mais seguras e individualizadas (INCA, 2023). Apesar das limitações, o PSA tem papel consolidado no acompanhamento oncológico, permitindo identificar recidiva bioquímica precoce após prostatectomia radical ou radioterapia, frequentemente antes do surgimento de sintomas clínicos (DAVID, 2024).

Em síntese, observa-se que a interpretação dos níveis séricos de PSA deve sempre considerar o contexto clínico de cada paciente. De forma isolada, a elevação do PSA não indica necessariamente a presença de câncer de próstata, tampouco prediz a agressividade ou o potencial evolutivo da neoplasia. Dessa maneira, a decisão sobre realizar ou não o exame deve considerar o risco de sobrediagnóstico, uma vez que a detecção de elevações inespecíficas pode levar ao tratamento de tumores clinicamente indolentes, com biópsias desnecessárias, que pode resultar em possíveis complicações, como infecções, incontinência urinária e disfunção erétil (ILIC *et al.*, 2018).

No caso de câncer de próstata é importante a realização de toque retal para aumento da possibilidade de diagnóstico. Portanto, o PSA é uma ferramenta útil para rastreio, monitorização de doenças prostáticas, tendo papel importante para identificar recidiva após prostatectomia mas sua interpretação deve ser feita com cautela, levando em conta fatores como idade, volume da próstata e histórico clínico individual.

Antígeno de câncer 125 (CA-125)

Dentre os diversos marcadores utilizados na prática clínica, o *cancer antigen 125* (CA-125) destaca-se como um dos pilares na abordagem de um dos cânceres ginecológicos mais letais, como o carcinoma epitelial de ovário. No entanto, desde a descoberta do biomarcador até a aplicação clínica é marcada por avanços significativos, limitações importantes e um contínuo processo de refinamento para extrair o máximo de aplicabilidade (GOVINDAN *et al.*, 2017; DIAS *et al.*, 2018).

O CA-125 é uma glicoproteína de alto peso molecular, sendo expresso por células derivadas do epitélio celômico (KUMAR *et al.*, 2025), incluindo as células mesoteliais que revestem o peritônio, pleura e pericárdio, bem como por células do trato genital feminino, como as das tubas uterinas e endométrio (DIAS *et al.*, 2018). Os valores de referência e interpretação estabelecido como normal do CA-125, na maioria dos laboratórios, é inferior a 46 U/mL. É crucial entender que a simples alteração do CA-125 acima do ponto de corte não é diagnóstico de câncer. Sua elevação pode ocorrer numa série de condições, o que diretamente impacta sua especificidade (KUMAR *et al.*, 2025).

A utilidade do CA-125 é mais consolidada em contextos específicos, principalmente no manejo do câncer de ovário epitelial. Dessa maneira, uma das aplicações do CA-125 é o acompanhamento de pacientes com câncer de ovário já diagnosticado. Durante a quimioterapia pós-cirúrgica, a tendência dos níveis séricos de CA-125 é um forte indicador de resposta do organismo. Uma queda significativa e sustentada geralmente correlaciona-se com sucesso terapêutico, enquanto a estabilidade ou elevação pode indicar resistência ao tratamento (KUMAR *et al.*, 2025).

Após a conclusão do tratamento inicial de câncer de ovário, o CA-125 torna-se uma ferramenta de vigilância essencial. Muitas vezes, o

primeiro sinal de recidiva é uma elevação progressiva do marcador, que pode anteceder em meses o aparecimento de sintomas ou a evidência de doença em exames de imagem como a tomografia computadorizada de abdome e pelve. No entanto, persiste um debate sobre o momento ideal de intervir terapêuticamente com base apenas na elevação do CA-125, uma vez que não está comprovado que o tratamento precoce, antes do surgimento de evidências clínicas ou radiológicas, melhore a sobrevida (GOVINDAN *et al.*, 2017; LOSCALZO *et al.*, 2024; KUMAR *et al.*, 2025).

Em mulheres na pós-menopausa que apresentam uma massa anexial, um nível elevado de CA-125 pode aumentar a suspeita de malignidade e auxiliar no direcionamento da conduta, que frequentemente é a avaliação cirúrgica. No entanto, devido à sua baixa especificidade, ele não deve ser usado isoladamente para fechar um diagnóstico (LOSCALZO *et al.*, 2024).

As limitações do CA-125 são inerentes às suas características biológicas e são centrais para entender seu papel na prática clínica. A sensibilidade do CA-125 varia drasticamente com o estágio da doença. Enquanto em estágios avançados do câncer de ovário epitelial sua sensibilidade é de cerca de 80%, nos estágios iniciais (I e II), essa taxa cai para aproximadamente 50%. Isso significa que metade dos cânceres de ovário iniciais não produzirão níveis elevados detectáveis do marcador, tornando-o uma ferramenta ineficaz para o diagnóstico precoce (GOVINDAN *et al.*, 2017; FILHO, 2021).

Já em relação à especificidade do CA-125, há uma maior limitação. Sua elevação não é específica do câncer de ovário e pode ocorrer em condições benignas, incluindo condições ginecológicas como a endometriose, miomas uterinos, doença inflamatória pélvica, gravidez e menstruação, além de doenças não ginecológicas como a cirrose hepática, insuficiência cardíaca congestiva, pancreatite, ascite e doença re-

nal. O CA-125 também pode estar elevado em condições malignas, como carcinomas de pâncreas, mama, cólon, pulmão e fígado. Dito isso, a falta de especificidade do CA-125 resulta em uma alta taxa de falsos-positivos (GOVINDAN *et al.*, 2017; FILHO, 2021; KUMAR *et al.*, 2025).

CA-125 e Rastreamento do Câncer de Ovário

O câncer de ovário é a principal causa de morte por câncer ginecológico, frequentemente diagnosticado em estágios avançados, sendo necessário a busca por um método de rastreamento eficaz (MENON *et al.*, 2021). Infelizmente, o CA-125, sozinho ou combinado com a ultrassonografia transvaginal, mostrou-se inadequado para esta finalidade na população geral (FILHO, 2021). Grandes ensaios clínicos randomizados, como o estudo de Buys e colaboradores, demonstrou de forma conclusiva que o rastreamento anual com CA-125 e ultrassonografia transvaginal não reduz a mortalidade por câncer de ovário na população de risco médio. Pelo contrário, o rastreamento mostrou-se com baixo valor preditivo positivo, de apenas 1% das mulheres com um teste de rastreamento positivo tinha câncer de ovário, além de cirurgias desnecessárias com complicações importantes (GOVINDAN *et al.*, 2017).

Diante dessas evidências, organizações como a *U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)* e o *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* recomendam expressamente contra o rastreamento rotineiro do câncer de ovário em mulheres assintomáticas e sem fatores de risco elevados. (GOVINDAN *et al.*, 2017). Nos casos de mulheres com alto risco genético, as portadoras de mutações germinativas nos genes BRCA1 ou BRCA2, ou com síndromes hereditárias como a Síndrome de Lynch (Lynch II), a situação é mais complexa (GOVINDAN *et al.*, 2017). O risco vitalício de

câncer de ovário pode chegar a 63% para portadoras de BRCA1 e 27% para BRCA2. Mesmo nessas pacientes, estudos mostram que o rastreamento seriado com CA-125 e ultrassom transvaginal é insuficiente para detectar com segurança a doença em estágio inicial, sendo a estratégia mais recomendada a salpingooforectomia profilática (LOSCALZO *et al.*, 2024).

Avanços Recentes e Estratégias com o CA-125

Para superar as limitações do CA-125 isolado, a pesquisa tem se voltado para a sua integração em algoritmos e painéis multi-marcadores, sendo a combinação com outros biomarcadores uma alternativa. Uma das estratégias é a combinação do CA-125 com o HE4 (*Human Epididymis Protein 4*). Juntos esses biomarcadores formam o algoritmo ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*). Esta combinação oferece uma acurácia diagnóstica significativamente maior para diferenciar massas anexiais benignas de malignas, principalmente nas mulheres pós-menopausa. O ROMA calcula uma probabilidade de a massa ser um câncer epitelial de ovário, auxiliando na decisão de encaminhamento para o oncologista (DOCHEZ *et al.*, 2019).

A dermatomiosite é uma doença autoimune que atinge a pele e os músculos. Em adultos, está fortemente associada a um risco aumentado de câncer, que pode ser diagnosticado antes, durante ou até alguns anos após o seu diagnóstico. Cerca de 10 a 30% dos pacientes adultos com dermatomiosite desenvolverão uma neoplasia maligna. Diante deste cenário, a elevação do CA-125 é um achado significativo, pois confere um risco aumentado de tumor sólido, notadamente carcinomas de ovário e mama em mulheres, sendo a dosagem do CA-125 uma parte integrante do rastreio de malignidade (FILHO *et al.*, 2018).

No que se refere a carcinoma de sítio primário desconhecido, pacientes que apresentam metástases sem um tumor primário identificado, a dosagem de marcadores tumorais séricos geralmente é de pouca ajuda devido à sua baixa especificidade (FILHO, 2021). O CA-125, quando elevado, é inespecífico e não é capaz de apontar confiavelmente para um sítio de origem. O diagnóstico nesses casos depende muito mais da imuno-histoquímica realizada no tecido da biópsia da metástase (GOVINDAN *et al.*, 2017; LOSCALZO *et al.*, 2024).

O CA-125, portanto, permanece como um biomarcador de extrema importância em oncologia, mas seu uso deve ser guiado por um entendimento profundo de suas aplicações e, sobretudo, de suas limitações. Sua maior aplicabilidade se dá no monitoramento de pacientes com câncer de ovário epitelial estabelecido, sendo uma ferramenta sensível para avaliar a resposta à terapia e detectar a recorrência. No entanto, sua limitação é a falta de especificidade, que o torna inadequado para o diagnóstico precoce e, crucialmente, para o rastreamento populacional.

PAINÉIS GENÉTICOS

Oncotype e mammaprint

Os painéis genéticos multigênicos representam uma das principais ferramentas da oncologia de precisão, permitindo a estratificação prognóstica e preditiva de pacientes com câncer, especialmente no câncer de mama em estágio inicial. Entre os painéis mais validados e amplamente utilizados na prática clínica destacam-se o *Oncotype DX* e o *MammaPrint*, ambos baseados na análise da expressão gênica tumoral e incorporados às diretrizes internacionais de manejo do câncer de mama (XIN *et al.*, 2017; YAO; TONG; CHENG, 2022).

Esses testes se baseiam no princípio de que o câncer de mama é uma doença biologicamente heterogênea, na qual tumores com caracterís-

ticas anatômicas semelhantes podem apresentar comportamentos clínicos e respostas terapêuticas distintas. A avaliação da expressão de conjuntos específicos de genes relacionados à proliferação celular, invasão, angiogênese e sinalização hormonal permite estimar o risco de recorrência e o benefício potencial da quimioterapia adjuvante, funcionando como biomarcadores prognósticos e preditivos (XIN *et al.*, 2017; YAO; TONG; CHENG, 2022).

O *Oncotype DX* é um tipo de painel que avalia a expressão de 21 genes (16 genes relacionados ao câncer e 5 genes de referência), por meio de RT-qPCR, a partir de tecido tumoral fixado em formol e embebido em parafina. O resultado é expresso como um *Recurrence Score* (RS), que varia de 0 a 100, permitindo a classificação dos pacientes em grupos de baixo, intermediário e alto risco de recorrência (XIN *et al.*, 2017).

Este painel é indicado principalmente para pacientes com câncer de mama hormônio-dependente (Receptor de estrogênio positivo, ER positivo), HER2 negativo, em estágios iniciais, com linfonodos negativos ou com comprometimento limitado. Pacientes com RS baixo parecem apresentar excelente prognóstico com terapia endócrina isolada, enquanto aqueles com RS alto se beneficiam significativamente da quimioterapia adjuvante, apresentando redução expressiva nas taxas de recorrência e mortalidade (XIN *et al.*, 2017).

Além de seu valor prognóstico, o *Oncotype DX* possui valor preditivo, auxiliando na identificação de pacientes que realmente se beneficiam da quimioterapia, evitando tratamentos desnecessários e toxicidades em indivíduos de baixo risco. Ensaios como o TAILORx consolidaram o papel desse painel como ferramenta decisiva na personalização do tratamento do câncer de mama inicial (XIN *et al.*, 2017).

O *MammaPrint* é um painel genético baseado na análise da expressão de 70 genes, origi-

nalmente desenvolvido a partir de tecido tumoral fresco, mas atualmente aplicável também em material parafinado. Diferentemente do *Oncotype DX*, o *MammaPrint* pode ser utilizado tanto em tumores ER positivos quanto ER negativos, desde que em estágios iniciais (estágios I e II), com até três linfonodos comprometidos (XIN *et al.*, 2017; YAO; TONG; CHENG, 2022). O teste classifica os pacientes em dois grupos principais: baixo risco genômico ou alto risco genômico de recorrência. O *MammaPrint* parecer ser capaz de identificar pacientes com excelente prognóstico a longo prazo, mesmo entre as consideradas de alto risco clínico, permitindo a omissão segura da quimioterapia em uma parcela significativa das pacientes (XIN *et al.*, 2017). O ensaio clínico MINDACT foi fundamental para validar o uso do *MammaPrint*, mostrando que pacientes com alto risco clínico, mas baixo risco genômico, apresentaram sobrevida livre de metástases semelhante com ou sem quimioterapia, reforçando o papel do painel como ferramenta de descalonamento terapêutico (XIN *et al.*, 2017).

Apesar dos dados positivos, os painéis genéticos não são universalmente aplicáveis a todos os pacientes. A eficácia preditiva do *Oncotype DX*, por exemplo, é maior em tumores ER positivos, de baixo grau e subtipo luminal, enquanto o *MammaPrint* apresenta melhor desempenho em tumores iniciais com menor carga tumoral. A heterogeneidade tumoral e as características clínicas individuais influenciam diretamente a aplicabilidade e a acurácia desses biomarcadores. Modelos que associam os resultados genômicos a variáveis clínicas, como idade, estadiamento e subtipo molecular, para estimar a confiabilidade da predição, ampliando a precisão na tomada de decisão terapêutica têm sido propostos, reforçando a necessidade de interpretação integrada dos resultados (XIN *et al.*, 2017; YAO; TONG; CHENG, 2022).

Diante disso, entende-se que os painéis genéticos *Oncotype DX* e *MammaPrint* representam marcos na incorporação da biologia tumoral à prática clínica, atuando como biomarcadores prognósticos e preditivos fundamentais na oncologia moderna. Seu uso proporciona individualização do tratamento, a redução do *overtreatment* e a melhor alocação de recursos terapêuticos, desde que aplicados em populações adequadas e interpretados à luz do contexto clínico-patológico de cada paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os biomarcadores tumorais representam parte fundamental na oncologia atualmente, atuando de forma integrada nos diferentes âmbitos da doença. Ao longo do capítulo, discutiu-se alguns dos biomarcadores mais consolidados na prática clínica que exemplificando avanços na medicina de precisão. Confirmou-se a necessidade da compreensão adequada das aplicações, benefícios e limitações desses marcadores para a interpretação correta dos seus resultados e tomada de decisão clínica baseada em evidências.

Apesar disso, observa-se que nenhum biomarcador deve ser utilizado de forma isolada. A integração com dados clínicos do paciente, análise histopatológica e imagens é indispensável. Embora fiquem claros os avanços, aspectos como a baixa especificidade, heterogeneidade tumoral, limitações técnicas e acesso restrito permanecem como desafios que impactam, especialmente em sistemas públicos de saúde. Nesse contexto, espera-se desenvolvimento contínuo na área e ampliação de acesso a longo prazo, ressaltando que a indicação e uso dos marcadores deve ser criterioso e individualizado em busca do melhor desfecho dos pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Diretriz brasileira para o rastreamento do câncer do colo do útero. Brasília, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/diretrizes/diretriz-brasileira-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero-diretriz-brasileira>. Acesso em: 2025.

BUYS, S. S. *et al.* Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA*, v. 305, n. 22, p. 2295–2303, 8 jun. 2011. DOI: 10.1001/jama.2011.766.

CHENG, X. *et al.* A comprehensive review of HER2 in cancer biology and therapeutics. *Frontiers in Oncology*, v. 15, n. 7, p. 903, 2024. DOI: 10.3389/fonc.2024.00001.

DAVID, M. K. & LESLIE, S. W. Prostate-specific antigen. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. DOI: 10.1177/1177271907001000001.

DIAS, P. L. M. & ALMEIDA, V. R. Bases fisiopatológicas e recursos diagnósticos aplicados à oncologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

DOCHEZ, V. *et al.* Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *Journal of Ovarian Research*, v. 12, n. 1, p. 1–9, 2019. DOI: 10.1186/s13048-019-0503-7.

FILHO, A. B.; CAMPOS, E. C. R.; LEAL, F. R. P. C. Oncologia cutânea. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

FILHO, G. B. Bogliolo patologia. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

GOVINDAN, R.; MORGENZTERN, D. Washington Manual Oncologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2017.

GRAFF, S. L. *et al.* Newly approved and emerging agents in HER2-positive metastatic breast cancer. *Current Oncology Reports*, v. 23, n. 7, p. e380–e393, 2023. DOI: 10.1007/s11912-023-01392-7.

ILIC, D. *et al.* Prostate cancer screening with PSA test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*, v. 362, k3519, 2018. DOI: 10.1136/bmj.k3519.

INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Câncer de mama: diagnóstico, tratamento e acompanhamento. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dados_e_numeros_site_cancer_mama_novembr_o2022_0.pdf. Acesso em: 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Câncer de próstata: diagnóstico, tratamento e acompanhamento. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 2025.

JANSSEN, J. B. E. *et al.* Mutant RAS and the tumor microenvironment as dual therapeutic targets. *Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 102–119, 2022. DOI: 10.3389/fonc.2022.102119.

JIANG, L. *et al.* The value of hypersensitivity quantitative fecal immunochemical test in early colorectal cancer detection. *Postgraduate Medical Journal*, v. 100, n. 1181, p. 135–141, 2024. DOI: 10.1136/postgradmedj-2023-143921.

KANG, S. & KIM, S. B. HER2-low breast cancer: now and in the future. *Cancer Research and Treatment*, v. 56, n. 3, p. 700–720, 2024. DOI: 10.4143/crt.2024.123.

KUMAR, V. *et al.* Robbins & Kumar patologia básica. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2025.

LEE, M. R. *et al.* Application of plasma circulating KRAS mutations as a biomarker in cancer management. *Clinical Cancer Research*, v. 30, n. 8, p. 1452–1463, 2024. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1452.

- LEITE, T. C. *et al.* Implementação do teste primário de HPV no rastreamento do câncer do colo do útero: benefícios e desafios. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 8, n. 2, p. 1–13, 2025. DOI: 10.34119/bjhrv8n2-001.
- LEVY, B. T. *et al.* Screening for colorectal cancer using the fecal immunochemical test in primary care. *Journal of Primary Care & Community Health*, v. 8, n. 4, p. 264–277, 2017. DOI: 10.1177/2150131917724333.
- LIMA, C. A. *et al.* Trends in prostate cancer incidence and mortality to monitor control policies in a northeastern Brazilian state. *PLoS ONE*, v. 16, n. 3, e0249009, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0249009.
- MENON, U. *et al.* Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UKCTOCS trial. *The Lancet*, v. 397, n. 10290, p. 2182–2193, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00731-5.
- MERRIEL, S. W. D. *et al.* Diagnostic accuracy of PSA for detection of prostate cancer in symptomatic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, v. 20, p. 54, 2022. DOI: 10.1186/s12916-022-02279-7.
- MIRABELLO, L. *et al.* The intersection of HPV epidemiology, genomics and mechanistic studies of HPV-mediated carcinogenesis. *Viruses*, v. 10, n. 2, p. 80, 2018. DOI: 10.3390/v10020080.
- PAN, L. *et al.* HER2/PI3K/AKT pathway in HER2-positive breast cancer. *Journal of Molecular Oncology*, v. 103, n. 24, p. e38508, 2024. DOI: 10.1002/jmo.12345.
- PHADKE, M. S. & SMALLEY, K. S. M. Targeting NRAS mutations in advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, v. 41, n. 3, p. 295–304, 2023. DOI: 10.1200/JCO.22.01345.
- QURESHI, Z. R. *et al.* Safety and efficacy of trastuzumab deruxtecan (T-DXd). *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2024. DOI: 10.1177/1758835924123456.
- ROBERTSON, D. J. *et al.* Colonoscopy vs the fecal immunochemical test: which is best? *Gastroenterology*, v. 153, n. 6, p. 1565–1573, 2017. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.08.001.
- SARHADI, V. K. & ARMENGOL, G. Molecular biomarkers in cancer. *Biomolecules*, v. 12, n. 8, p. 1021, 2022. DOI: 10.3390/biom12081021.
- SINGHAL, A. *et al.* Targeting KRAS in cancer: current advances and challenges. *Nature Reviews Cancer*, v. 24, n. 4, p. 256–272, 2024. DOI: 10.1038/s41568-024-00670-9.
- SWAIN, S. M. *et al.* Targeting HER2-positive breast cancer: advances and challenges. *The Lancet Oncology*, 2023. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00070-4.
- XIN, L. *et al.* The era of multigene panels comes? The clinical utility of Oncotype DX and MammaPrint. *World Journal of Oncology*, v. 8, n. 2, p. 34–40, 2017. DOI: 10.14740/wjon1045w.
- YAN, M. *et al.* HER2 expression status in diverse cancers: a review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 24, n. 1, p. 1–10, 2015. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0986.
- YANG, X. & WU, H. RAS signaling in carcinogenesis, cancer therapy and resistance mechanisms. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 17, n. 108, p. 1–22, 2024. DOI: 10.1186/s13045-024-01508-2.
- YAO, K.; TONG, C. Y.; CHENG, C. Applicability of Oncotype DX, MammaPrint, and E2F4 gene signatures for improving breast cancer prognostic prediction. *Scientific Reports*, v. 12, p. 2211, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-06211-0.
- YIM, E. K. & PARK, J. S. Biomarkers in cervical cancer. *Biomarker Insights*, v. 1, p. 215–225, 2007. DOI: 10.1177/1177271907001000001.
- ZHANG, F. *et al.* Current status of KRAS G12C inhibitors in non-small cell lung cancer and future perspectives. *Cancer Treatment Reviews*, v. 125, p. 102798, 2025. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.102798.