

Oncologia e Hematologia

Capítulo 19

Edição XIX

BIÓPSIA LÍQUIDA E ctDNA: PERSPECTIVAS ATUAIS DO CÂNCER DE MAMA

JÚLIA ISIS SILVA SAFFI¹
BRUNA VIEIRA NEVES NAZÁRIO¹
GIOVANNA CIOLETTE MORAIS¹
GIOVANNA MARIA MESQUITA AMARAL¹
MICHAEL ZARNOWSKI PASSOS²

¹Discente – Faculdade de Minas – BH.

²Docente – Faculdade de Minas – BH.

Palavras-Chave: Biópsia Líquida; DNA Tumoral Circulante; Câncer de Mama; Medicina de Precisão.

DOI

10.59290/4073195910

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O câncer de mama representa a neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada entre as mulheres em nível mundial, constituindo importante problema de saúde pública devido à sua elevada incidência e impacto na morbimortalidade. Apesar dos avanços observados nas estratégias de rastreamento, diagnóstico e tratamento, a complexidade biológica da doença permanece como um dos principais desafios para a prática oncológica contemporânea. Essa complexidade decorre, em grande parte, da heterogeneidade tumoral, fenômeno caracterizado pela coexistência de diferentes subpopulações celulares com perfis genéticos, epigenéticos e fenotípicos distintos, capazes de influenciar diretamente a progressão tumoral, a disseminação metastática e a resposta terapêutica (SIVAKUMAR *et al.*, 2022; DI GRAZIA *et al.*, 2026).

A caracterização molecular do câncer de mama baseia-se na análise de amostras obtidas por biópsia tecidual. Embora esse método permaneça como padrão para o diagnóstico histopatológico e definição de biomarcadores clínicos, apresenta limitações importantes. Além de seu caráter invasivo, a biópsia convencional fornece informações restritas a um único momento da evolução da doença e a uma região específica do tumor, não sendo capaz de representar adequadamente a heterogeneidade espacial e temporal observada ao longo da progressão tumoral. Essas limitações tornam-se ainda mais evidentes nos cenários de doença metastática, nos quais diferentes sítios tumorais podem apresentar perfis moleculares distintos e sofrer modificações contínuas sob a pressão seletiva imposta pelos tratamentos sistêmicos (SIVAKUMAR *et al.*, 2022).

Nesse contexto, a biópsia líquida emergiu como uma importante ferramenta da medicina de precisão, permitindo a análise de biomar-

dores tumorais presentes em fluidos biológicos por meio de um método minimamente invasivo. Entre esses biomarcadores, o DNA tumoral circulante (*circulating tumor DNA* – ctDNA) destaca-se por sua capacidade de refletir a heterogeneidade molecular do tumor, acompanhar sua evolução clonal e identificar alterações genéticas associadas à resposta e à resistência aos tratamentos. O desenvolvimento de plataformas moleculares cada vez mais sensíveis tem ampliado as possibilidades de utilização clínica do ctDNA em diferentes cenários, incluindo diagnóstico precoce, monitoramento terapêutico, detecção de doença residual mínima e vigilância da recorrência tumoral (DAVIDSON, CROESSMANN; PARK, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2026; DI GRAZIA *et al.*, 2026).

Apesar dos resultados promissores, a implementação da biópsia líquida na prática clínica ainda enfrenta desafios relacionados à padronização metodológica, sensibilidade analítica, interpretação dos resultados e validação de sua aplicabilidade em diferentes contextos clínicos. Entretanto, o crescente número de estudos demonstra que o ctDNA possui potencial para complementar a biópsia tecidual convencional e contribuir para estratégias terapêuticas mais individualizadas, acompanhando de forma dinâmica as alterações moleculares que ocorrem durante a evolução do câncer de mama (DAVIDSON, CROESSMANN; PARK, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2026; DI GRAZIA *et al.*, 2026).

Diante desse cenário, o presente capítulo tem como objetivo revisar os principais avanços relacionados às aplicações clínicas do DNA tumoral circulante obtido por biópsia líquida no câncer de mama, abordando seus fundamentos biológicos, metodologias de detecção, aplicações no diagnóstico, prognóstico, monitoramento terapêutico, detecção de doença residual mínima e mecanismos de resistência, bem

como discutir as perspectivas futuras e os desafios para sua incorporação à prática clínica.

MÉTODO

O presente capítulo consiste em uma revisão narrativa da literatura, elaborada a partir da análise crítica de publicações científicas sobre a aplicação da biópsia líquida e do DNA tumoral circulante (*circulating tumor DNA* – ctDNA) no contexto do câncer de mama. Para a construção do capítulo, foram selecionados quatro estudos publicados entre 2021 e 2026, considerando sua relevância científica, atualidade e contribuição para a compreensão dos avanços relacionados ao uso clínico do ctDNA.

As publicações incluídas contemplam diferentes delineamentos metodológicos, abrangendo artigos de revisão, revisão sistemática e estudo original. Em conjunto, esses estudos abordam os fundamentos biológicos do ctDNA, suas metodologias de análise, aplicações clínicas no diagnóstico, prognóstico, monitoramento terapêutico, detecção de doença residual mínima, identificação de mecanismos de resistência e perspectivas para sua incorporação à prática clínica.

Além disso, discutem aspectos relacionados à evolução tumoral, à heterogeneidade molecular e ao papel dos biomarcadores dinâmicos na medicina de precisão aplicada ao câncer de mama. A análise integrada das evidências permitiu reunir aspectos conceituais, metodológicos e clínicos sobre a utilização do ctDNA, possibilitando uma discussão crítica das principais aplicações da biópsia líquida no câncer de mama. De forma convergente, os estudos analisados apontam o ctDNA como um biomarcador dinâmico e promissor, capaz de acompanhar a evolução molecular da doença e de subsidiar estratégias terapêuticas cada vez mais individualizadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fundamentos da biópsia líquida e do DNA tumoral circulante

A incorporação da medicina de precisão à prática oncológica tem impulsionado o desenvolvimento de estratégias capazes de caracterizar molecularmente os tumores de forma dinâmica e minimamente invasiva. Nesse contexto, a biópsia líquida vem se consolidando como uma abordagem complementar à biópsia tecidual convencional, permitindo a análise de biomarcadores derivados do tumor presentes em fluidos biológicos, especialmente no sangue periférico. Essa estratégia possibilita acompanhar a evolução molecular do câncer de mama ao longo do tempo, fornecendo informações relevantes para o diagnóstico, o monitoramento terapêutico e a identificação de mecanismos de resistência, aspectos fundamentais para a individualização do tratamento (DAVIDSON, CROESSMANN; PARK, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2026).

A biópsia líquida compreende a análise de diferentes biomarcadores tumorais, entre os quais se destacam as células tumorais circulantes (*circulating tumor cells* – CTCs), o DNA tumoral circulante (*circulating tumor DNA* – ctDNA), os microRNAs (miRNAs) e as vesículas extracelulares (EVs). Dentre esses biomarcadores, o ctDNA destaca-se como o mais amplamente investigado no câncer de mama, por refletir alterações genômicas representativas do perfil molecular do tumor e fornecer informações sobre carga tumoral, prognóstico e resposta aos tratamentos sistêmicos (OLIVEIRA *et al.*, 2026) (**Tabela 19.1**).

O ctDNA corresponde à fração tumoral do DNA livre circulante presente no plasma, liberada principalmente por células neoplásicas em apoptose, necrose ou por mecanismos ativos de secreção. Por conter alterações genéticas carac-

terísticas do tumor, esse biomarcador permite avaliar, de forma seriada, as modificações moleculares que ocorrem durante a evolução da doença, oferecendo uma visão mais abrangente

da heterogeneidade tumoral quando comparado à biópsia tecidual convencional (DAVIDSON, CROESSMANN; PARK, 2021).

Tabela 19.1 Biomarcadores obtidos por biópsia líquida e suas aplicações clínicas no câncer de mama.

Biomarcador	Características	Principais aplicações clínicas
DNA tumoral circulante (ctDNA)	Fragmentos de DNA derivados das células tumorais presentes no plasma	Monitoramento terapêutico, prognóstico, doença residual mínima, recorrência e identificação de resistência
Células tumorais circulantes (CTCs)	Células neoplásicas viáveis presentes na circulação	Avaliação prognóstica e risco metastático
microRNAs (miRNAs)	Moléculas reguladoras de RNA não codificante	Diagnóstico precoce e prognóstico
Vesículas extracelulares (EVs)	Estruturas membranosas contendo proteínas e ácidos nucleicos	Biomarcadores emergentes para diagnóstico e monitoramento

Fonte: Adaptado de Oliveira *et al.* (2026).

Enquanto a biópsia convencional representa apenas um fragmento do tumor obtido em um momento específico da evolução clínica, o ctDNA pode refletir alterações provenientes tanto do tumor primário quanto de diferentes sítios metastáticos, proporcionando uma caracterização molecular mais representativa da doença. Essa característica reduz uma das principais limitações da biópsia tecidual, que frequentemente não contempla toda a heterogeneidade espacial e temporal do câncer de mama. Tal aspecto é particularmente relevante diante da evolução clonal contínua observada durante a exposição aos tratamentos sistêmicos, favorecendo o surgimento de subpopulações celulares com perfis moleculares distintos e potencialmente resistentes às terapias instituídas (SIVAKUMAR *et al.*, 2022).

Outra vantagem importante da análise do ctDNA consiste na possibilidade de realizar monitoramento longitudinal da doença por meio de coletas seriadas, permitindo acompanhar, em tempo real, as alterações moleculares associadas à resposta terapêutica, à progressão tumoral e ao desenvolvimento de mecanismos de resistência. Diferentemente da biópsia teci-

dual, cuja repetição é limitada por seu caráter invasivo, a biópsia líquida possibilita avaliações sucessivas com menor impacto para a paciente, favorecendo um acompanhamento mais dinâmico da evolução clínica (DAVIDSON, CROESSMANN; PARK, 2021).

Dessa forma, o ctDNA desponta como um biomarcador dinâmico de grande relevância para a medicina de precisão, permitindo que as decisões terapêuticas sejam fundamentadas na evolução molecular do tumor, e não apenas nas informações obtidas por uma única biópsia tecidual. Sua capacidade de refletir continuamente a biologia tumoral reforça seu potencial como ferramenta complementar para o manejo do câncer de mama, especialmente no contexto da personalização do tratamento e do monitoramento da resposta terapêutica (DAVIDSON, CROESSMANN; PARK, 2021; DI GRAZIA *et al.*, 2026).

Aplicações clínicas do DNA tumoral circulante no câncer de mama

Os avanços nas tecnologias de detecção molecular ampliaram significativamente as possibilidades de aplicação clínica do DNA tu-

moral circulante (ctDNA) no câncer de mama. Atualmente, esse biomarcador apresenta potencial para contribuir em diferentes etapas do manejo da doença, desde o diagnóstico e a avaliação prognóstica até o monitoramento terapêutico, a detecção de doença residual mínima e a identificação de mecanismos de resistência. Sua principal vantagem consiste na possibilidade de acompanhar continuamente a evolução molecular do tumor por meio de um procedimento minimamente invasivo, permitindo avaliações seriadas ao longo do tratamento e favorecendo estratégias terapêuticas mais individualizadas (DAVIDSON, CROESSMANN; PARK, 2021).

Rastreamento e diagnóstico precoce

A utilização da biópsia líquida para o rastreamento e o diagnóstico precoce do câncer de mama tem despertado crescente interesse devido à possibilidade de identificar alterações moleculares antes da manifestação clínica da doença. Entretanto, a baixa concentração de ctDNA em tumores em estágios iniciais ainda representa uma limitação importante para sua aplicação em programas de rastreamento populacional. Nesse contexto, estudos recentes sugerem que a associação do ctDNA com outros biomarcadores, como microRNAs (miRNAs) e vesículas extracelulares, pode aumentar a sensibilidade diagnóstica e ampliar o potencial da biópsia líquida para a detecção precoce da doença (OLIVEIRA *et al.*, 2026).

Valor prognóstico

A presença de ctDNA no plasma tem sido associada à carga tumoral, ao comportamento biológico da doença e ao risco de progressão. A persistência de alterações moleculares detectáveis durante o acompanhamento pode indicar maior probabilidade de recorrência e pior prognóstico, contribuindo para uma estratificação mais individualizada das pacientes. Dessa forma, o ctDNA apresenta potencial para comple-

mentar fatores prognósticos tradicionalmente utilizados, ao fornecer informações dinâmicas sobre a evolução molecular do tumor (DAVIDSON, CROESSMANN; PARK, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2026).

Monitoramento terapêutico

Entre as aplicações mais promissoras do ctDNA destaca-se o monitoramento da resposta ao tratamento. Diferentemente dos métodos de imagem, que avaliam predominantemente alterações anatômicas, a análise seriada do ctDNA possibilita detectar modificações moleculares que frequentemente antecedem manifestações clínicas da progressão tumoral. Essa abordagem permite acompanhar, em tempo real, a dinâmica da doença, identificar redução da carga tumoral ou o surgimento de clones resistentes durante a terapia e fornecer informações que podem subsidiar decisões terapêuticas mais individualizadas, em consonância com os princípios da medicina de precisão (DAVIDSON, CROESSMANN; PARK, 2021; DI GRAZIA *et al.*, 2026).

Doença residual mínima e recorrência

A detecção de doença residual mínima representa uma das aplicações mais relevantes da biópsia líquida no cenário atual. A persistência ou o reaparecimento do ctDNA após o tratamento com intenção curativa pode indicar a presença de doença subclínica antes mesmo de sua identificação por métodos convencionais de imagem. Essa capacidade de detectar alterações moleculares precocemente permite identificar pacientes com maior risco de recorrência tumoral e pode contribuir para o planejamento de estratégias de acompanhamento mais direcionadas (DAVIDSON, CROESSMANN; PARK, 2021).

Resistência terapêutica

O monitoramento molecular por meio do ctDNA também possibilita identificar altera-

ções genéticas associadas ao desenvolvimento de resistência aos tratamentos sistêmicos. Entre as alterações mais relevantes destacam-se mutações no gene **ESR1**, frequentemente relacionadas à resistência à terapia endócrina, e mutações em **PIK3CA**, envolvidas na ativação de vias de proliferação e sobrevivência celular. A

identificação dessas alterações possibilita selecionar terapias direcionadas e reforça a individualização do tratamento baseada no perfil molecular adquirido durante a evolução da doença (DI GRAZIA *et al.*, 2026; SIVAKUMAR *et al.*, 2022) (**Tabela 19.2**).

Tabela 19.2 Aplicações clínicas do DNA tumoral circulante (ctDNA) no câncer de mama

Aplicações	Contribuição Clínica
Diagnóstico precoce	Identificação de alterações moleculares em fases iniciais.
Prognóstico	Avaliação da carga tumoral e risco de progressão.
Monitoramento terapêutico	Avaliação da dinâmica da resposta ao tratamento.
Doença residual mínima	Identificação de doença subclínica após o tratamento.
Resistência terapêutica	Identificação de mutações associadas à resistência, como ESR1 e PIK3CA.

Fonte: Autoria própria com base em DAVIDSON, CROESSMANN; PARK (2021), SIVAKUMAR *et al.* (2022), OLIVEIRA *et al.* (2026) e DI GRAZIA *et al.* (2026).

Em conjunto, as evidências apresentadas reforçam que a biópsia líquida, especialmente por meio da análise do ctDNA, representa uma estratégia promissora para o acompanhamento do câncer de mama em diferentes cenários clínicos. Sua capacidade de caracterizar a doença de forma minimamente invasiva, monitorar a resposta terapêutica, detectar doença residual mínima e identificar precocemente mecanismos de resistência evidencia seu potencial como biomarcador dinâmico na oncologia de precisão. Embora desafios técnicos e metodológicos ainda limitem sua incorporação rotineira à prática clínica, os avanços observados nos últimos anos indicam uma tendência crescente de utilização do ctDNA como ferramenta complementar para o manejo individualizado das pacientes (DAVIDSON, CROESSMANN; PARK, 2021; SIVAKUMAR *et al.*, 2022; OLIVEIRA *et al.*, 2026; DI GRAZIA *et al.*, 2026).

CONCLUSÃO

A biópsia líquida representa um importante avanço na medicina de precisão aplicada ao

câncer de mama, ao possibilitar a caracterização molecular do tumor de forma minimamente invasiva e o acompanhamento dinâmico da doença ao longo de sua evolução. Entre os biomarcadores atualmente disponíveis, o DNA tumoral circulante (ctDNA) destaca-se por refletir a heterogeneidade tumoral e por fornecer informações relevantes sobre a evolução clonal, a resposta ao tratamento e o desenvolvimento de mecanismos de resistência terapêutica (DAVIDSON, CROESSMANN; PARK, 2021; SIVAKUMAR *et al.*, 2022).

O ctDNA apresenta aplicações clínicas relevantes em diferentes etapas do manejo do câncer de mama, incluindo o diagnóstico precoce, a avaliação prognóstica, o monitoramento terapêutico, a detecção de doença residual mínima e a identificação precoce de recorrência tumoral. Além disso, a identificação de alterações moleculares, como mutações em **ESR1** e **PIK3CA**, reforça seu potencial para subsidiar estratégias terapêuticas individualizadas, em consonância com os princípios da oncologia de

precisão (OLIVEIRA *et al.*, 2026; DI GRAZIA *et al.*, 2026).

Apesar dos avanços tecnológicos e do crescente número de evidências, a incorporação rotineira do ctDNA na prática clínica ainda depende da superação de desafios relacionados à padronização das metodologias analíticas, à sensibilidade para detecção em tumores em estágios iniciais, aos custos das plataformas de análise e à validação de seu impacto clínico em estudos prospectivos multicêntricos. Dessa forma, sua utilização deve ser compreendida como complementar às estratégias diagnósticas e de monitoramento atualmente estabelecidas (DAVIDSON, CROESSMANN; PARK, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2026).

Em síntese, o ctDNA configura-se como um dos biomarcadores mais promissores da oncologia de precisão, ao permitir o acompanhamento da evolução molecular do câncer de mama em tempo real e fornecer informações capazes de apoiar decisões terapêuticas mais individualizadas. À medida que novas evidências clínicas e avanços tecnológicos ampliem sua validação e aplicabilidade, espera-se que a biópsia líquida assuma um papel cada vez mais relevante no manejo do câncer de mama, contribuindo para estratégias diagnósticas e terapêuticas mais precisas e para a melhoria dos desfechos clínicos das pacientes (DAVIDSON, CROESSMANN; PARK, 2021; DI GRAZIA *et al.*, 2026).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DAVIDSON, B. A.; CROESSMANN, S.; PARK, B. H. The breast is yet to come: current and future utility of circulating tumour DNA in breast cancer. *British Journal of Cancer*, v. 125, p. 780–788, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01493-0>.

DI GRAZIA, G.; SÁNCHEZ-BAYONA, R.; CASALS-PASCUAL, C. *et al.* Dynamic biomarkers in hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer trials: a new hope for precision oncology. *npj Breast Cancer*, v. 12, n. 34, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41523-026-00634-7>.

OLIVEIRA, V. P.; MENDES, M. E. D.; SILVA, I. A. C. N.; SADDI, V. A. The role of liquid biopsy in breast cancer screening and monitoring: a systematic review of literature. *Mastology*, v. 35, supl. 1, p. 26, 2025. DOI: <https://doi.org/10.29289/259453942025V35S1026>.

SIVAKUMAR, S.; JIN, D. X.; TUKACHINSKY, H. *et al.* Tissue and liquid biopsy profiling reveal convergent tumor evolution and therapy evasion in breast cancer. *Nature Communications*, v. 13, p. 7495, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35247-0>.