



MARCADORES TUMORAIS NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DE 2018-2025

DAIANE CASSIANO LEITE; GIOVANNA SANTANA RUIZ; GABRIEL ROQUE NOVAES; BRUNO REIS MOREIRA NACANO; JÉSSICA DA SILVA BERTOLINO;

RESUMO

O presente trabalho aborda a importância dos marcadores tumorais no diagnóstico do câncer de mama, com base em uma revisão bibliográfica de publicações entre 2018 e 2025. O estudo surge da necessidade de superar limitações dos métodos convencionais, como a mamografia, que podem apresentar falsos positivos ou negativos, destacando os biomarcadores como alternativas complementares mais precisas. O objetivo central foi identificar e discutir os principais avanços científicos relacionados a esses marcadores e seu papel no diagnóstico precoce, prognóstico e monitoramento da doença. A metodologia consistiu em uma revisão sistemática de literatura, com busca em bases como PubMed, SciELO e Google Acadêmico, adotando critérios rigorosos de inclusão e exclusão para garantir a relevância dos estudos selecionados. A análise resultou na seleção de sete artigos científicos que abordam biomarcadores como CA 15-3, MGA, TWIST-1, TRPS1, ctDNA, STARD3, NEDD-9, entre outros. Os estudos demonstraram alta especificidade de TRPS1 para tumores mamários, especialmente no subtipo triplo-negativo, com baixa expressão em outros tipos tumorais. O ctDNA destacou-se como um marcador promissor por sua capacidade de monitoramento em tempo real da resposta ao tratamento, permitindo prever desfechos clínicos e orientar decisões terapêuticas, sobretudo em casos HER2-negativo e triplo-negativo. Em contrapartida, biomarcadores como TRPS1 e STARD3, embora úteis no prognóstico, não oferecem a mesma sensibilidade para detectar a resposta imediata ao tratamento, o que reforça o diferencial clínico do ctDNA na personalização terapêutica. A discussão reforçou a consistência dos resultados e a aplicabilidade clínica dos biomarcadores, destacando que os avanços na biotecnologia ampliam suas possibilidades de uso. A conclusão aponta que, embora existam desafios, os biomarcadores tumorais se consolidam como ferramentas valiosas na prática clínica, promovendo diagnósticos mais precoces, avaliações prognósticas mais precisas e tratamentos mais eficazes, especialmente no contexto da medicina personalizada, o que representa um avanço significativo no enfrentamento do câncer de mama.

Palavras-chave: Biomarcadores Tumorais; Neoplasias Mamárias; Diagnóstico Precoce.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma neoplasia do tecido mamário que, embora possa afetar ambos os sexos, apresenta percentual de incidência em mulheres muito maior do que em homens, tornando-se a principal causa de morte para pacientes do grupo feminino (BATISTA et al., 2020). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2022), esse carcinoma se caracteriza pelo crescimento anormal, significativo acelerado e desordenado de células da mama, que tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo, causando metástase.

Métodos convencionais, como por exemplo a mamografia, são utilizados para identificar alterações na mama, porém vale salientar que o exame pode apresentar falsos

positivos e negativos, sendo assim, os marcadores tumorais têm se destacado como ferramentas complementares na detecção precoce da recidiva, avaliação e monitoramento da doença. (BATISTA et al., 2020 apud MIGOWSKI et al., 2018). De acordo com Martins (2021), conforme citado por Mattos (2005), os biomarcadores tumorais são macromoléculas, que se tratam de proteínas ou fragmentos de proteínas, que incluem antígenos de superfície celular, enzimas, hormônios e proteínas citoplasmáticas presentes em tumores, sangue ou outros fluidos biológicos. “Alterações em sua forma e/ou concentração estão relacionadas à ocorrência e crescimento de células tumorais (BEZERRA et al., 2022 apud SZUBERT M et al., 2012)”.

Atualmente, pesquisas estão sendo conduzidas sobre a aplicação de marcadores na prática clínica, dentre os quais se destaca o MCA, um antígeno mucóide associado ao carcinoma, bem como o CA15.3, produzido pelas células epiteliais glandulares, ambos são classificados como glicoproteínas. Presente na maioria das células, a cathepsina D possui relevância nos estudos do câncer de mama, do mesmo modo que o C-erbB-2 auxilia no diagnóstico (BARBOSA et al., 2020 apud DE ALMEIDA et al 2007). Por meio de lâminas histológicas, utilizando imuno-histoquímica ou da hibridização *in situ*, é possível observar a evidência dessas proteínas (BRUNA et al., 2021 apud EISENBERG and KOIFMAN, 2001).

Portanto, o objetivo deste artigo é apresentar e discutir uma revisão de literatura sobre a importância dos marcadores tumorais no diagnóstico do câncer de mama, também como os avanços recentes nessa área na prática clínica, através da pesquisa de artigos científicos nacionais e internacionais, publicados entre os anos de 2018 e 2025.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando as palavras-chaves: “Biomarcadores Tumorais”, “Neoplasias Mamárias” e “Diagnóstico Precoce”, buscando materiais disponíveis nos bancos de dados Google Acadêmico, Pubmed e SciELO, aplicando como critérios de exclusão artigos publicados anteriormente à 2018 e artigos em demais línguas senão a portuguesa e inglesa, filtrando artigos em que avaliem a utilidade dos marcadores tumorais no diagnóstico, avaliação ou monitoramento do câncer de mama, além de serem excluídos os documentos que estavam indisponíveis para leitura on-line, e os que não apresentaram relação com os objetivos da pesquisa, em maioria por meio da leitura de título e resumo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados aproximadamente 5.098 resultados, e após a utilização dos critérios de exclusão, restaram 7 artigos, presentes na tabela abaixo:

Autor/Data	GALLUCCI, Georgina <i>et al.</i> , 2021.
Título	A combinação de mamaglobina A e TWIST-1 aumenta a detecção de células tumorais circulantes no câncer de mama.
Objetivo	Os objetivos deste estudo foram analisar a expressão de TWIST-1 e MGA no sangue de pacientes com câncer da mama (CM) para detectar células tumorais circulantes (CTCs) e avaliar a associação entre a presença de CTCs e os parâmetros prognósticos do CM.
Metodologia	Estudo prospectivo. O ácido ribonucleico (RNA) das células mononucleadas no sangue foi obtido de pacientes com CM (n = 36, idade: 51,5 ± 12,5 anos) e doadoras saudáveis (n = 14; idade: 49,4

Conclusão	± 9,4 anos). Reação da cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) foi realizada para analisar a expressão de TWIST-1 e MGA. A análise combinada de TWIST-1 e MGA aumentou a sensibilidade da detecção de CTCs em comparação com a análise de cada gene.
Autor/Data Título	ARSLAN, Esra <i>et al.</i> , 2020. Comparação dos níveis séricos de NEDD-9, CA 15-3 e CEA e parâmetros metabólicos de PET em pacientes com câncer de mama com 18 F-FDG PET/CT.
Objetivo	Investigar a relação entre os níveis de NEDD-9, CA 15-3 e CEA e PET (SUVmax, MTV40, TLG) e os parâmetros clínicos em pacientes com câncer de mama.
Metodologia	Cento e onze pacientes (82 pacientes de CM submetidos a 18F-FDG PET/TC e 29 controles saudáveis) foram avaliados. SUVmax, MTV, e TLG do tumor primário foram comparados nos subtipos molecular e histopatológico. A captação de 18F-FDG, MTV, e TLG foi avaliada com base em dados clínicos (envolvimento nodal, metástase distante, status de ER e PR, Ki-67, níveis séricos de NEDD-9, CA15-3 e CEA). Foi comparada a NEDD-9 do grupo de CM e o controle saudável.
Conclusão	O uso dos parâmetros SUVmax, MTV40 e TLG40 com NEDD-9 e marcadores tumorais demonstrou um alto valor diagnóstico, preditivo e prognóstico para o manejo do CM.
Autor/Data Título	MAGBANUA, Mark., 2023. Significado clínico e biologia do DNA tumoral circulante em câncer de mama HER2-negativo de alto risco em estágio inicial recebendo quimioterapia neoadjuvante.
Objetivo	Testar a efetividade do DNA tumoral circulante no redirecionamento da terapia para melhorar a resposta e o prognóstico.
Metodologia	Realização de análises seriadas personalizadas de ctDNA em pacientes com positivo/HER2 negativo e câncer de mama triplo negativo recebendo quimioterapia neoadjuvante no estudo I-SPY2.
Conclusão	Os níveis de ctDNA em todos os momentos foram maiores em pacientes com câncer de mama multirresistente (TNBC) do que em pacientes com câncer de mama HR-positivo/HER2-negativo. A maior taxa de positividade de ctDNA em TNBCs pode ser devida às altas taxas de proliferação e renovação celular neste subtipo. Em ambos os subtipos, a positividade do ctDNA no pré-tratamento foi significativamente associada a um risco aumentado de recorrência metastática ou morte, confirmando observações anteriores.
Autor/Data Título	AL, Di <i>et al.</i> , 2021. TRPS1: um marcador altamente sensível e específico para carcinoma de mama, especialmente para câncer de mama triplo-negativo.
Objetivo	Avaliar a viabilidade da utilização do marcador TRPS1 no diagnóstico do câncer de mama triplo negativo (TNBC).
Metodologia	Revisão bibliográfica utilizando o “The Cancer Genome Atlas”.
Conclusão	Foi caracterizada a síndrome tricornifalângica tipo 1 (TRPS1) como um gene específico para carcinoma de mama em 31 tipos de tumores sólidos. TRPS1 e GATA3 apresentaram expressão positiva comparável em carcinomas de mama ER-positivos (98% vs. 95%) e HER2-positivos (87% vs. 88%). No entanto, a expressão de TRPS1, que foi altamente expressa em TNBC, foi significativamente maior do que a de GATA3 em TNBC metaplásicos (86% vs. 21%) e não metaplásicos (86% vs. 51%). Além disso, o TRPS1

	apresentou pouca ou nenhuma expressão em outros tipos de tumores, sugerindo alta especificidade.
Autor/Data	LENNARTZ, Maximilian MD <i>et al.</i> , 2024.
Título	TRPS1 é um marcador altamente sensível para câncer de mama. Um estudo de microarranjo tecidual avaliando mais de 19.000 tumores de 152 entidades tumorais diferentes.
Objetivo	Avaliar a expressão de TRPS1 em mais de 19.000 amostras tumorais de 152 tipos e subtipos de tumores para os quais os dados de GATA3 estavam disponíveis em formato de microarranjo tecidual (TMA).
Metodologia	Foi utilizado microarranjos de tecidos (TMAs) compostos por 608 amostras de tecidos normais e 19.201 tumores de 152 tipos, fixados em formalina e incluídos em parafina, com dados clínico- patológicos e de acompanhamento disponíveis para subconjuntos específicos. TMAs foram submetidos à imuno-histoquímica com três anticorpos contra TRPS1, utilizando protocolo padronizado de desparafinização, recuperação antigênica, bloqueio e visualização com kit EnVision. A coloração foi avaliada por intensidade e percentual de células positivas, categorizada em quatro grupos (negativo a fortemente positivo). As análises estatísticas incluíram teste χ^2 , curvas de Kaplan-Meier e teste log-rank, além do cálculo de sensibilidade e especificidade para detecção de câncer de mama.
Conclusão	O TRPS1 é amplamente expresso em células normais, especialmente em epitélio mamário, e sua expressão é mais elevada em cânceres de mama. Protocolos de imunocoloração específicos permitem alta sensibilidade e boa especificidade para detectar câncer de mama (ou de glândula salivar), embora outros tumores também possam apresentar positividade, geralmente com menor intensidade.
Autor/Data	NAIR, Madhumathy G <i>et al.</i> , 2021.
Título	Alta expressão de ACE2 no subtipo HER2 do câncer de mama é um marcador de mau prognóstico.
Objetivo	Avaliar a utilidade do TRPS1 como marcador imuno-histoquímico para diagnóstico de câncer de mama, especialmente em subtipos especiais e metástases, além de investigar sua correlação com o receptor de androgênio no câncer de mama triplo-negativo.
Metodologia	Foi examinado a expressão diferencial da ECA2 e sua correlação com o prognóstico em subtipos de câncer de mama utilizando as coortes METABRIC (n = 1.898) e TCGA (n = 832). As correlações
Conclusão	foram avaliadas pelo coeficiente de correlação de Pearson e a análise de Kaplan-Meier foi utilizada para estimar as diferenças na sobrevida livre de doença entre os grupos com ECA2 alta e baixa. Conclui-se que a ACE2 pode funcionar como um fator dependente do contexto que impulsiona a progressão do tumor no câncer de mama e permite novas oportunidades para terapia direcionada.
Autor/Data	LODI, Massimo <i>et al.</i> , 2023.
Título	STARD3: Um novo biomarcador no câncer de mama HER2- positivo.
Objetivo	Investigar o valor prognóstico e preditivo da expressão da proteína STARD3 nas respostas patológicas NST no câncer de mama HER2- positivo.

Metodologia	Foi analisado 112 pacientes com câncer de mama HER2-positivo não metastático, tratados com terapia sistêmica neoadjuvante (NST) seguida de cirurgia entre 2007 e 2020. A expressão da proteína STARD3 foi avaliada por imuno-histoquímica em amostras tumorais, utilizando um sistema de pontuação baseado na intensidade e proporção de células coradas. Os dados clínicos e patológicos foram correlacionados com a resposta patológica completa (pCR) e sobrevida livre de doença, empregando análises estatísticas univariadas e multivariadas para determinar o valor prognóstico e preditivo da expressão de STARD3.
Conclusão	Concluiu-se que a expressão de STARD3 pode atuar como marcador preditivo de resposta ao tratamento em câncer de mama HER2-positivo, identificando pacientes com maior risco de não atingirem pCR e destacando a necessidade de estudos prospectivos em coortes maiores para validar seu impacto clínico.

Os resultados caracterizam a importância dos marcadores na avaliação tanto diagnóstica, quanto prognóstica do carcinoma de mama. Ao comparar os estudos, podemos analisar a consistência de resultados positivos em relação à utilização do gene “síndrome tricorinofalângica tipo 1” (TRPS1) como um marcador com alta especificidade para o câncer de mama, especialmente para o tipo triplo-negativo.

A revisão bibliográfica de Al, Di et al. (2021), bem como o estudo prático de Lennartz, Maximilian et al. (2024), que utilizou 608 amostras de tecidos normais e 19.201 tumores de 152 tipos, submetidos à imuno-histoquímica com três anticorpos contra TRPS, apresentam resultados que apontam alta expressão do marcador TRPS1 em cânceres mamários, porém intensidade menor quando avaliados em outros tipos tumorais, sugerindo grande especificidade. De acordo com Magbanua, Mark et al. (2023), após avaliar o uso clínico de DNA tumoral circulante (ctDNA), observou-se sua utilidade minimamente invasiva, altamente dinâmica e sensível, facilitando a identificação em tempo real de pacientes que não estão respondendo ao seu tratamento. Tornando-se um biomarcador prognóstico promissor para monitoramento do câncer HER2-negativo em estágio inicial e triplo-negativo (TNBC), por ser capaz de prever resultados, ajudar a personalizar tratamentos e evitar terapias menos efetivas. Além disso, a presença ou ausência da ctDNA durante o tratamento mostrou-se fortemente relacionado com a recidividade metastática.

Entre os artigos revisados, este estudo se destaca por utilizar um ensaio clínico adaptativo (I-SPY2) para alcançar uma abordagem inovadora e uma aplicação clínica imediata do ctDNA, diferente dos demais artigos que avaliam marcadores que indicam prognóstico a longo prazo como os que avaliam os marcadores TRPS1 e STARD3, mas não conseguem informar sobre resposta em tempo real, oferecendo maior potencial para personalização terapêutica.

4 CONCLUSÃO

Os biomarcadores tumorais têm se destacado como ferramentas essenciais no diagnóstico e acompanhamento do câncer de mama, complementando os métodos tradicionais de imagem ao oferecer maior precisão na detecção precoce, avaliação prognóstica e monitoramento terapêutico. O TRPS1 destacou-se por sua alta especificidade para o subtipo triplo-negativo, com expressiva aplicabilidade na detecção e caracterização tumoral a longo prazo. Já o ctDNA apresentou-se como uma inovação promissora, permitindo o monitoramento dinâmico da resposta ao tratamento e a detecção precoce de recidivas, especialmente em casos HER2-negativo e triplo-negativo, ampliando o potencial de intervenção personalizada. A utilização integrada dos marcadores, associada ao avanço das técnicas laboratoriais, tem

elevado a eficácia das estratégias diagnósticas e terapêuticas. Apesar de algumas limitações, os progressos da biotecnologia têm fortalecido a confiabilidade e a aplicabilidade clínica dos biomarcadores, tornando-os pilares da medicina personalizada e contribuindo para decisões mais assertivas, tratamentos mais eficazes e melhores desfechos no enfrentamento do câncer de mama.

REFERÊNCIAS

AI, D.; YAO, J.; YANG, F.; HUO, L.; CHEN, H.; LU, W.; SOTO, L. M. S.; JIANG, M.; RASO, M. G.; WANG, S. TRPS1: a highly sensitive and specific marker for breast carcinoma, especially for triple-negative breast cancer. **Modern Pathology**, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 710-719, abr. 2021. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-020-00692-8>. Acesso em: 20 abr. 2025.

ARSLAN, E.; ARAL, H.; AKSOY, T.; AFŞAR, Ç. U.; KARABULUT, S.; TRABULUS, F. D. C.; GÜRSU, R. U.; ÇERMIK, T. F. Comparison of serum NEDD-9, CA 15-3, and CEA levels and PET metabolic parameters in breast cancer patients with 18 F-FDG PET / CT. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 66, n. 5, p. 673-679, maio 2020. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.5.673>. Acesso em: 20 abr. 2025.

BARBOSA, M. G. A., et al. Alterações Citológicas e Marcadores Tumorais Específicos Para o Câncer de Mama. **Brazilian Journal of Development**, vol. 6, no. 8, 2020, pp. 59977–59992. Disponível em: ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/download/15258/12586, <https://doi.org/10.34117/bjdv6n8-421>. Acesso em: 21 mar. 2025.

BATISTA, G. V., et al. Câncer de Mama: Fatores de Risco E Métodos de Prevenção. **Research, Society and Development**, vol. 9, no. 12, 16 Dec. 2020, p. e15191211077–e15191211077, www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11077. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i12.11077>. Acesso em: 19 mar. 2025.

FARIAS, Arthur Lopes do Amaral Oliveira; BEZERRA, Thiago Vieira. Marcadores Tumorais Para Diagnóstico Do Câncer. 2022. 21 f. **TCC (Graduação) - Curso de Medicina**, Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, 2022. Disponível em: <https://tcc.fps.edu.br/bitstream/fpsrepo/1439/1/Marcadores%20tumorais%20para%20diagn%203%b3stico%20do%20c%20c3%a2ncer.pdf>. Acesso em: 21 mar. 2025.

BRUNA, et al. Marcadores Tumorais Utilizados na Prática Clínica do Câncer de Mama. **Revista Eletrônica Da Estácio Recife**, vol. 7, no. 4, 2021. Disponível em: reer.emnuvens.com.br/reer/article/view/595. Acesso em: 21 mar. 2025.

GALLUCCI, G.; MASSA, E.; FUNES, C. C.; TOZZINI, R.; GHERSEVICH, S. The combination of mammaglobin A and TWIST-1 increases detection of circulating tumor cells in breast cancer. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 57, p. 1-10, 2021. GN1 Genesis Network. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20210015>. Acesso em: 20 abr. 2025.

Portal Instituto Nacional de Câncer - INCA. **O Que é Câncer?** 31 May 2022. Disponível em: www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer. Acesso em: 21 mar. 2025.

LENNARTZ, M.; LÖHR, N.; HÖFLMAYER, D.; RICO, S. D.; VON BARGEN, C.; KIND, S.; REISWICH, V.; VIEHWEGER, F.; LUTZ, F.; BERTRAM, V. TRPS1 is a Highly Sensitive Marker for Breast Cancer. **American Journal Of Surgical Pathology**, [S.L.], v. 48, n. 6, p. 637-651, 18 abr. 2024. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/pas.0000000000002213>. Acesso em: 20 abr. 2025.

LODI, M.; VOILQUIN, L.; ALPY, F.; MOLIÈRE, S.; REIX, N.; MATHELIN, C.; CHENARD, M.; TOMASETTO, C. L. STARD3: a new biomarker in her2-positive breast cancer. **Cancers**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 362, 5 jan. 2023. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers15020362>. Acesso em: 23 abr. 2025.

MAGBANUA, M. J. M.; SWIGART, L. B.; AHMED, Z.; SAYAMAN, R. W.; RENNER, D.; KALASHNIKOVA, E.; HIRST, G. L.; YAU, C.; WOLF, D. M.; LI, W. Clinical significance and biology of circulating tumor DNA in high-risk early-stage HER2-negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. **Cancer Cell**, [S.L.], v. 41, n. 6, p. 1091-1102, jun. 2023. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2023.04.008>. Acesso em: 25 abr. 2025.

MARTINS, Marcelo Magalhães. Principais Marcadores Tumorais No Câncer De Mama. 2021. 31 f. **TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina**, Anhanguera, Campo Grande, 2021. Disponível em: https://repositorio.pgsscogna.com.br/bitstream/123456789/37043/1/MARCELO_MAGALHAES_MARTINS.pdf. Acesso em: 21 mar. 2025.

NAIR, M. G; PRABHU, J. S.; TS, S. High expression of ACE2 in HER2 subtype of breast cancer is a marker of poor prognosis. **Cancer Treatment And Research Communications**, [S.L.], v. 27, p. 100321, jan. 2021. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100321>. Acesso em: 23 abr. 2025.