



HOSPITAL NOVA ESPERANÇA – HNE
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA
DA FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA

O IMPACTO DA BIÓPSIA LÍQUIDA NO MONITORAMENTO E
MANEJO TERAPÊUTICO DO CÂNCER COLORRETAL: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA

*The Impact Of Liquid Biopsy On Monitoring And Therapeutic Management Of Colorectal
Cancer: An Integrative Review*

REALEZA THALYTA LACERDA FARIAS

JOÃO PESSOA

2025

REALEZA THALYTA LACERDA FARIAS

**O Impacto Da Biópsia Líquida No Monitoramento E Manejo Terapêutico
Do Câncer Colorretal: Uma Revisão Integrativa**

Projeto de Pesquisa apresentado à Pró-reitora de Ensino de Residência Médica em Clínica Médica da Faculdade De Medicina Nova Esperança, a ser utilizado como Trabalho de Conclusão de Curso. Orientado pelo Prof. Dr. George Robson Ibiapina.

JOÃO PESSOA
2025

F238i Farias, Realeza Thalyta Lacerda
O impacto da biópsia líquida no monitoramento e manejo terapêutico do câncer colorretal: uma revisão integrativa / Realeza Thalyta Lacerda Farias. – João Pessoa, 2025.
42f.; il.

Orientador: Prof.º Dr.º George Robson Ibiapina.
Monografia (Residência Médica em Clínica Médica) –
Faculdade Nova Esperança - FAMENE

· Biópsia Líquida. 2. Câncer Colorretal. 3. Oncologia. I.
Título.

CDU: 616-006

REALEZA THALYTA LACERDA FARIAS

**O Impacto Da Biópsia Líquida No Monitoramento E Manejo Terapêutico Do Câncer
Colorretal: Uma Revisão Integrativa**

Trabalho de Conclusão de Residência Médica
apresentado ao Hospital Nova Esperança, como
parte dos requisitos para obtenção do título de
especialista em Clínica Médica.

João Pessoa, 28 de Fevereiro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. George Robson Ibiapina
Orientador

Dr. Alysson Costa da Nóbrega

Dr. Herbert dos Reis Cabral

Dedico este estudo aos meus professores e preceptores, pela dedicação em transmitir conhecimento e por serem guias no processo de aprendizagem.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter plantado em meu coração o amor por esta profissão e por me conceder a oportunidade de aperfeiçoar meus conhecimentos através da Residência de Clínica Médica.

Ao meu noivo, Samuel Jr., minha gratidão por estar ao meu lado, sendo meu incentivador e companheiro em todos os momentos, me auxiliando a seguir minha vocação com amor e dedicação.

Aos meus pais, Odívio e Maria do Socorro, minhas maiores referências nesta vida, o meu mais profundo reconhecimento. Ao meu irmão, Lucas, pelo apoio incondicional ao longo desta jornada e da vida. À minha sobrinha, Valentina, que é fonte de esperança e alegria em minha vida. Às minhas cunhadas, Daylla, Silvane e Suzane, e aos meus sogros, Samuel e Vânia, por sempre torcerem por mim.

Por fim, meus sinceros agradecimentos aos meus preceptores, à instituição Nova Esperança, aos amigos de residência, e a toda a equipe deste serviço onde tive a honra de trabalhar. Em especial, agradeço ao meu professor e orientador, Dr. George Robson Ibiapina, por todos os ensinamentos e pela dedicação à docência e à medicina, que foram fundamentais para o meu crescimento e aprendizado durante este percurso.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da biópsia líquida no monitoramento e manejo terapêutico do câncer colorretal. O modelo de trabalho foi uma revisão integrativa da literatura. Foram analisados estudos publicados nos últimos dez anos que abordaram a aplicação desta tecnologia não invasiva no contexto oncológico, com foco em sua utilidade para diagnóstico, acompanhamento e personalização do tratamento do câncer colorretal. A metodologia adotada incluiu critérios de seleção e uma análise sistemática de estudos, categorizados por níveis de evidência científica, abrangendo revisões sistemáticas, meta-análises, estudos de caso e revisões narrativas. A pesquisa demonstrou que a biópsia líquida oferece vantagens significativas na detecção precoce de alterações moleculares nos casos de recidivas, no monitoramento da resposta terapêutica e na identificação de mecanismos de resistência ao tratamento, oferecendo uma abordagem menos invasiva para o monitoramento da progressão da doença, possibilitando ajustes mais precisos nos protocolos de tratamento. Os resultados indicaram que, apesar dos desafios relacionados à padronização e custos, a biópsia líquida representa um avanço significativo na medicina personalizada para pacientes com câncer colorretal. No entanto, foram identificadas lacunas na literatura que sugerem a necessidade de protocolos padronizados para uso desta tecnologia, além da necessidade de aumentar a acessibilidade à biópsia líquida, devido ao custo, e a necessidade de mais pesquisas para validação clínica, visando servir como referência para futuras aplicações clínicas.

Palavras-chave: Biópsia líquida; câncer colorretal; oncologia.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the impact of liquid biopsy on monitoring and therapeutic management of colorectal cancer. The work model was an integrative literature review. Studies published in the last ten years that addressed the application of this non-invasive technology in the oncological context were analyzed, focusing on its utility for diagnosis, monitoring, and personalization of colorectal cancer treatment. The adopted methodology included selection criteria and a systematic analysis of studies, categorized by levels of scientific evidence, encompassing systematic reviews, meta-analyses, case studies, and narrative reviews. The research demonstrated that liquid biopsy offers significant advantages in early detection of molecular alterations in cases of recurrence, monitoring therapeutic response, and identifying treatment resistance mechanisms, offering a less invasive approach for monitoring disease progression, enabling more precise adjustments in treatment protocols. The results indicated that, despite challenges related to standardization and costs, liquid biopsy represents a significant advance in personalized medicine for patients with colorectal cancer. However, gaps were identified in the literature suggesting the need for standardized protocols for using this technology, in addition to the need to increase accessibility to liquid biopsy, due to cost, and the need for more research for clinical validation, aiming to serve as a reference for future clinical applications.

Keywords: Liquid biopsy; colorectal cancer; oncology.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. JUSTIFICATIVA.....	12
3. METODOLOGIA.....	13
3.1. Desenho do Estudo.....	13
3.2. Objetivos do Desenho.....	13
3.3. Justificativa do Desenho.....	13
3.4. Metodologia de Revisão de Literatura.....	13
3.4.1. Bases de Dados Consultadas.....	14
3.4.2. Período de Publicação.....	14
3.4.3. Critérios de Inclusão.....	14
3.4.4. Critérios de Exclusão.....	14
3.4.5. Termos de Busca.....	14
3.5. Extração e Análise dos Dados.....	15
3.6. Síntese dos Resultados.....	15
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	16
4.1. Conceitos gerais sobre o CCR.....	16
4.2. Fisiopatologia do CCR.....	17
4.3. Métodos Diagnósticos do CCR.....	18
4.4. Estadiamento e Tratamento do CCR.....	20
4.5. Prognóstico e Recidiva do CCR.....	22
4.6. Contextualização Histórica da Biópsia Líquida.....	23
4.7. Mecanismos da Biópsia Líquida e Marcadores Tumorais.....	24
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
5.1. Aplicabilidade clínica da Biópsia Líquida.....	27
5.2. Impacto da heterogeneidade tumoral na prescrição da biópsia líquida.....	29
5.3. Limitações e Desafios da Biópsia Líquida.....	30
5.4. Perspectivas futuras e direcionamento para novas pesquisas.....	31
5.5. Análise dos artigos selecionados.....	31
5.6. Classificação dos Níveis de Evidência.....	38
6. CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS.....	42

1. INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) consiste no tumor maligno que acomete o cólon ou o reto. Sua fisiopatologia envolve uma heterogeneidade de fatores, sendo uma das suas principais etiologias a ocorrência de mutações genéticas em lesões prévias benignas, como pólipos adenomatosos ou a partir de outras doenças intestinais hereditárias (INCA, 2023). Outro fator de risco potencial é o envelhecimento, fator responsável por um aumento significativo da incidência deste câncer proporcionalmente à idade, sendo mais prevalente em pacientes acima de 60 anos. Dentre os fatores de risco modificáveis, destacam-se o sedentarismo, a obesidade, o etilismo, tabagismo e a dieta pobre em fibras (FAVARATO *et al.*, 2023).

Epidemiologicamente, o CCR destaca-se como uma das neoplasias mais prevalentes no Brasil e no mundo, sendo a segunda principal causa de óbito por câncer mundialmente e a terceira principal causa neste contexto no Brasil (FAVARATO *et al.*, 2023). De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), para cada ano entre 2023-2025, o câncer colorretal apresentará 45.630 novos casos no Brasil. Ainda, nacionalmente, excluindo-se os tumores de pele não melanoma, o CRC é considerado o terceiro câncer mais frequente em ambos os sexos (INCA, 2023).

Apesar da sua alta incidência, o CCR apresenta grande potencial de prevenção primária, através da adoção de hábitos saudáveis, e secundária, a partir do rastreamento para a detecção precoce. Lee *et al.* (2021) destacam a importância de um diagnóstico precoce como garantia de um melhor prognóstico aos pacientes. Segundo os autores, quando detectado em estágios iniciais, o CCR apresenta taxas de sobrevida em cinco anos superiores a 90%, em contrapartida, a sobrevida reduz a 14% nos casos de diagnóstico tardio ou com metástase à distância (LEE *et al.*, 2021).

Em relação ao rastreamento, principal meio de diagnóstico precoce, orienta-se, no Brasil, a realização de colonoscopia a partir dos 50 anos de idade com repetição a cada 10 anos, considerando os indivíduos que não apresentem história familiar de CCR. As diretrizes americanas, entretanto, recomendam o início do rastreamento aos 45 anos. Além da colonoscopia, outros métodos de rastreamento são utilizados, como a pesquisa de sangue oculto nas fezes, que deve ser realizada anualmente podendo ser associada ou não à retossigmoidoscopia, a depender da indicação clínica (FAVARATO *et al.*, 2023).

É importante destacar também a importância do seguimento clínico pós-tratamento, pois é o principal método para a detecção precoce de possíveis recorrências do CCR. Segundo Tarazona et al. (2019), a vigilância após o tratamento cirúrgico, por exemplo, pode melhorar significativamente a sobrevida dos pacientes, permitindo a identificação antecipada de casos de recidiva ou de metástases.

Nesta perspectiva, a biópsia líquida emerge como um potencial avanço para o diagnóstico e monitoramento de pacientes com câncer colorretal. O presente trabalho tem como objetivo, portanto, analisar o impacto da biópsia líquida no monitoramento e manejo terapêutico de pacientes com câncer colorretal, abordando suas vantagens, limitações, potencialidades no seguimento da doença, implicações prognósticas e perspectivas futuras.

2. JUSTIFICATIVA

O câncer colorretal consiste em um dos principais desafios oncológicos da atualidade, apresentando-se como uma das neoplasias mais prevalentes no Brasil e no mundo. Devido sua alta prevalência, os avanços diagnósticos e métodos de monitoramento são cada vez mais relevantes no campo da oncologia. Lee *et al.* (2021) afirmam que o diagnóstico precoce não apenas aumenta as chances de cura, mas também otimiza os custos do tratamento e a qualidade de vida dos pacientes. Ademais, Suzuki *et al.* (2020) ressaltam também a importância do monitoramento pós-tratamento, demonstrando que um acompanhamento regular resulta em melhores taxas de sobrevida.

É relevante destacar que as abordagens tradicionais de monitoramento do CCR, incluindo exames de imagem e marcadores tumorais séricos, apresentam limitações em termos de sensibilidade, especificidade e capacidade de detectar a progressão da doença em tempo hábil (Suzuki *et al.*, 2020). A inovação tecnológica e o desenvolvimento de novas metodologias de monitoramento, como a biópsia líquida, representam um avanço no campo da oncologia, com grande potencial para a superação de limitações das técnicas convencionais a fim de melhorar o manejo clínico de pacientes.

Ademais, a implementação de protocolos padronizados de vigilância tem se mostrado fundamental, especialmente considerando que a maioria das recidivas ocorre nos primeiros três anos após o tratamento inicial (MASSIHANIA *et al.*, 2019). Nesta perspectiva, a biópsia líquida se apresenta como uma ferramenta inovadora para o acompanhamento do CCR, o que justifica a necessidade de investigação aprofundada sobre sua relevância na prática clínica.

Este estudo busca, portanto, explorar o impacto da biópsia líquida no seguimento de pacientes portadores de câncer colorretal a fim de melhor compreender os seus potenciais benefícios no seguimento de pacientes portadores de um câncer de alta prevalência como o CRC. O trabalho objetiva fornecer informações sobre esta técnica com a finalidade de contribuir para seu uso na prática clínica e de melhorar o prognóstico dos pacientes oncológicos.

3. METODOLOGIA

3.1. Desenho do Estudo

Este estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura, com o propósito de reunir, analisar e interpretar criticamente os estudos existentes sobre o impacto da biópsia líquida no monitoramento de pacientes oncológicos, com ênfase nos casos de câncer colorretal. A abordagem de revisão integrativa permite a realização de uma análise das evidências científicas, oferecendo uma visão abrangente de dados e achados presentes na literatura, contribuindo para uma compreensão aprofundada dos aspectos mais relevantes do tópico estudado.

3.2. Objetivos do Desenho

- Identificar e analisar as pesquisas que investigam a eficácia e os mecanismos de ação da biópsia líquida em pacientes diagnosticados com câncer colorretal.
- Avaliar os benefícios da biópsia líquida no seguimento de pacientes com câncer colorretal, dando ênfase ao seu impacto no monitoramento e na evolução da doença.
- Analisar a aplicabilidade clínica da biópsia líquida na detecção de recidivas em pacientes com câncer colorretal.
- Investigar a viabilidade e as limitações da implementação da biópsia líquida como ferramenta de monitoramento em práticas clínicas com o intuito de direcionar futuras investigações sobre o tema.

3.3. Justificativa do Desenho

Optou-se pela revisão integrativa, método de estudo que possibilita reunir e sintetizar criticamente diferentes tipos de estudos, a fim de oferecer uma análise ampla e crítica para melhor compreensão dos estudos existentes na literatura. Através da integração de evidências qualitativas e quantitativas é possível ter uma visão ampla do tema, além de identificar lacunas no conhecimento e orientar futuras pesquisas.

3.4. Metodologia de Revisão de Literatura

A revisão de literatura foi conduzida para sintetizar as evidências científicas sobre o impacto da biópsia líquida no monitoramento de pacientes oncológicos, com foco no impacto

deste exame no prognóstico dos pacientes portadores de câncer colorretal. A pesquisa seguiu as seguintes etapas:

3.4.1. *Bases de Dados Consultadas*

Os estudos foram buscados nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed (26), SciELO (2), Cochrane Library (7) e Embase (20), escolhidas por terem relevância na literatura médica e por disponibilizarem estudos clínicos revisados por pares.

3.4.2. *Período de Publicação*

Foram incluídos estudos publicados nos últimos 10 anos (2015 a 2025) que estivessem disponíveis na íntegra. Este período foi escolhido para refletir as evidências mais recentes. Estudos anteriores a esse período foram excluídos, exceto quando considerados de grande relevância com informações essenciais sobre o tema.

3.4.3. *Critérios de Inclusão*

- Ensaios clínicos, relatos de caso, revisões sistemáticas e meta-análises.
- Estudos publicados em inglês ou espanhol.
- Estudos que tratam sobre a relação da biópsia líquida com o câncer colorretal.

3.4.4. *Critérios de Exclusão*

- Estudos de opinião e cartas ao editor.
- Estudos com amostras muito pequenas ou com metodologia questionável.
- Artigos sem resultados quantitativos ou qualitativos relevantes.
- Estudos que não tratam do câncer colorretal.
- Estudos que não estejam disponíveis na íntegra.

3.4.5. *Termos de Busca*

As palavras-chave utilizadas nas buscas foram: “*liquid biopsy*”, “*circulating tumor DNA*”, “*ctDNA*”; “*colorectal cancer*”, “*CRC*”, “*colon cancer*”, “*rectal cancer*”; “*monitoring*”, “*treatment response*”; “*recurrence*” e “*prognosis*”. Operadores booleanos (AND, OR) foram empregados para otimizar a combinação dos descritores e encontrar estudos relevantes.

3.5. Extração e Análise dos Dados

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos e organizados em uma tabela contendo: autores, ano de publicação, tipo de estudo, metodologia, principais desfechos clínicos e conclusões. Durante a análise, também foi realizada uma avaliação qualitativa para compreender os efeitos da biópsia líquida no monitoramento dos pacientes com câncer colorretal após ressecção cirúrgica, durante o tratamento adjuvante ou com doença metastática.

3.6. Síntese dos Resultados

Após a extração, os dados foram analisados e comparados para identificar padrões sobre o impacto da biópsia líquida no monitoramento do câncer colorretal. Foram avaliados os parâmetros de monitoramento da doença (detecção precoce de recidiva, doença residual mínima, resposta ao tratamento) e os benefícios clínicos (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, decisões terapêuticas). Além disso, a síntese incluiu a identificação de lacunas na literatura, como a carência de estudos prospectivos de larga escala, padronização das técnicas de análise do DNA tumoral circulante, ou a eficácia em populações específicas de pacientes com câncer colorretal em diferentes estágios da doença.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1. Conceitos gerais sobre o CCR

O CCR é uma neoplasia maligna que se desenvolve no intestino grosso, podendo afetar o cólon ou o reto. Esta patologia se desenvolve a partir do crescimento anormal e descontrolado das células da mucosa intestinal decorrente de múltiplos fatores, o que caracteriza a heterogeneidade tumoral. Um dos fatores precipitantes podem ser os pólipos adenomatosos que, ao longo do tempo, podem sofrer transformação maligna (INCA, 2023).

Essa neoplasia representa uma das neoplasias mais prevalentes no mundo e uma das principais causas de morbimortalidade relacionadas ao câncer, apresentando incidência crescente em países em desenvolvimento (FAVARATO *et al.*, 2023). Além disso, observa-se um notável aumento de casos em indivíduos jovens (menores de 50 anos), especialmente nos referidos países de médio e alto desenvolvimento socioeconômico, em virtude dos padrões alimentares com o alto consumo de gorduras saturadas e de carnes processadas, e ao estilo de vida sedentário, comuns no modelo de vida ocidental (INCA, 2023).

Segundo Massihnia *et al.* (2019) 75% dos CCRs ocorrem de forma esporádica, ou seja, não estão relacionados a histórico familiar ou síndromes hereditárias. Entretanto, os autores destacam que as síndromes de Lynch (ou câncer colorretal hereditário não poliposo - HNPCC) e a polipose adenomatosa familiar (PAF) também são potenciais fatores de risco, embora representem apenas 5% de todos os casos de adenocarcinoma colorretal. O desenvolvimento do CCR resulta de múltiplos fatores e processos que envolvem modificações histológicas, morfológicas, genéticas e epigenéticas ao longo do tempo (MASSIHNIA *et al.*, 2019).

Quanto aos sintomas do CCR, estes estão relacionados à localização e ao estágio da doença. Segundo o INCA (2023), em estágios iniciais muitos pacientes podem não apresentar sintomas evidentes, o que dificulta o diagnóstico precoce. Quando os sintomas estão presentes, geralmente envolvem alterações do hábito intestinal, como diarreia ou constipação, além de modificações no formato das fezes, que podem se tornar mais finas ou estreitas. Outro sintoma comum é o sangramento retal, que pode se manifestar como sangue visível nas fezes, com diferentes tonalidades a depender da localização do tumor (INCA, 2023).

Dentre outros sintomas, destaca-se a dor abdominal, que pode se apresentar como

cólicas ou uma sensação de plenitude frequente. A perda de peso inexplicada também é comum com o avanço da doença. Fadiga e cansaço excessivo, frequentemente estão associados a quadros de anemia provocados pelo sangramentos crônicos, que também podem evoluir com palidez, astenia e dispneia (FAVARATO *et al.*, 2023).

Em alguns casos, náuseas e vômitos podem ocorrer, principalmente quando ocorre obstrução intestinal pelo tumor. Ressalta-se, ainda, que esses sintomas são inespecíficos e podem ser atribuídos a outras condições, inclusive benignas, sendo fundamental a realização de exames de rastreamento para o diagnóstico precoce (INCA, 2023).

4.2. Fisiopatologia do CCR

A fisiopatologia do CCR é um processo complexo e envolve uma série de alterações genéticas e epigenéticas, histológicas e moleculares resultando na transformação do epitélio colônico normal em adenocarcinoma (CAP, 2022). O processo de evolução ao câncer, conhecido como sequência adenoma-carcinoma, ocorre através de múltiplas etapas que podem se estender por 10 a 15 anos e incluem a ativação de oncogenes e inativação de genes supressores tumorais, favorecendo a progressão do adenoma para o carcinoma invasivo (BINEFA *et al.*, 2014).

O processo de carcinogênese colorretal inicia-se tipicamente com mutações no gene APC (*Adenomatous Polyposis Coli*), um gene supressor tumoral que está localizado no cromossomo 5q21, responsável pelo crescimento e pela divisão celular. Segundo o *CAP-College of American Pathologists* (2022), em 1996, Kinzler e Vogelstein foram os responsáveis por aprofundar o entendimento sobre o papel do gene APC, demonstrando sua função de regular a tumorigênese colorretal. Esses pesquisadores elucidaram que mutações no gene 5q21 são responsáveis por iniciar a cascata de eventos que corrobora com o desenvolvimento da Polipose Adenomatosa Familiar (FAP), da síndrome de Gardner e, em especial, do CCR (CAP, 2022).

A perda da função do gene APC resulta na ativação da via *Wnt/β-catenina*, que é a responsável por regular a proliferação, diferenciação, migração, apoptose e a estabilidade genética das células. Essa alteração contribui para a proliferação celular descontrolada e a formação de pólipos adenomatosos (MASSIHNIA *et al.*, 2019). Massihnia *et al.* (2019) evidenciaram a complexidade das interações moleculares envolvidas na carcinogênese

colorretal, evidenciando a relação do gene APC com a ativação da via *Wnt/β-catenina*, e sua consequente contribuição no processo de gênese tumoral.

Posteriormente, ocorrem mutações ativadoras no oncogene KRAS, importante marcador tumoral e responsável pela sinalização contínua do crescimento e sobrevivência celular tumoral. A progressão tumoral é marcada também por outras alterações, incluindo mutações no gene TP53, cuja inativação compromete mecanismos cruciais de controle do ciclo celular e apoptose (CAP, 2022). Segundo o CAP (2022), Markowitz e Bertagnolli foram os responsáveis por detalhar, em 2019, o papel das mutações no KRAS e sua interação com outras alterações moleculares, demonstrando como estas mutações podem afetar a resposta ao tratamento e o prognóstico clínico.

Além das alterações genéticas, modificações epigenéticas também desempenham papel fundamental na carcinogênese colorretal e para a progressão do CCR, através da metilação do DNA e das modificações de histonas, complementando as mutações genéticas (CAP, 2022). A hipermetilação das regiões promotoras de genes supressores tumorais e a instabilidade de microssatélites (MSI) são eventos frequentes envolvidos na progressão tumoral (MASSIHNIA et al. 2019).

O acúmulo dessas alterações, genéticas e epigenéticas, resulta no processo e progressão do câncer, incluindo a autossuficiência tumoral para o crescimento, insensibilidade a sinais inibitórios, evasão da apoptose, potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada, capacidade de invasão tecidual e evolução para metástases (Siravegna *et al.*, 2017).

4.3. Métodos Diagnósticos do CCR

A detecção precoce do CCR está associada a altas taxas de cura e os métodos para diagnóstico deste câncer têm evoluído significativamente nas últimas décadas, oferecendo uma variedade de abordagens complementares para a detecção e caracterização da doença (GUDE *et al.*, 2023). De acordo com Gude *et al.* (2023), a escolha do método mais apropriado deve considerar fatores como a apresentação clínica do câncer, fatores de risco individuais e disponibilidade de recursos.

O exame padrão-ouro para o diagnóstico e rastreamento do CCR é a colonoscopia, que apresenta sensibilidade superior a 95% nos casos de lesões maiores que 6mm

(FAVARATO *et al.*, 2023). Este método diagnóstico permite a visualização direta da mucosa intestinal, a realização de biópsias e a possibilidade de remoção de pólipos durante o exame. No entanto, Kaminski *et al.* (2020) apontam algumas limitações importantes desse exame, como seu caráter invasivo, a necessidade de preparo intestinal e riscos associados ao procedimento, como perfuração e sangramento.

Dentre outras opções diagnósticas, destaca-se a pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF), método que tem contribuição como ferramenta de rastreamento, conforme demonstrado por Alves *et al.* (2024). Os referidos autores destacam a existência de dois tipos principais de PSOF: o teste guaiaco (gPSOF) e o teste imunológico (FIT), sendo este último mais sensível e específico (ALVES *et al.*, 2024). Embora seja um método não invasivo e de baixo custo, Gude *et al.* (2023) ressaltam limitações quanto à sensibilidade do teste e a necessidade de confirmação diagnóstica posterior por outros métodos mais específicos.

Na avaliação por imagem, a Tomografia Computadorizada (TC) desempenha papel fundamental para o estadiamento do CCR. Segundo Alves *et al.* (2024), a colonografia por TC é uma alternativa menos invasiva à colonoscopia convencional, de utilidade relevante nos casos de pacientes que não podem realizar o exame endoscópico tradicional por alguma contraindicação. Os referidos autores enfatizam a importância da TC na detecção de metástases, embora o exame apresente algumas limitações como a exposição à radiação e impossibilidade de realizar biópsias (ALVES *et al.*, 2024).

Outro exame de imagem importante é a Ressonância Magnética (RM) que, de acordo com Gude *et al.* (2023), apresenta-se como estratégia de avaliação do câncer retal, oferecendo excelente resolução de contraste para tecidos moles, sendo um exame de grande relevância nos casos de tumores retais, auxiliando o planejamento terapêutico cirúrgico. Os autores ressaltam, ainda, a vantagem da RM em relação aos demais métodos pela ausência de radiação ionizante, embora apresente alto custo e o tempo prolongado de execução como fatores limitantes (GUDE *et al.*, 2023).

No campo dos biomarcadores, o Antígeno Carcinoembrionário (CEA) mantém-se como principal marcador tumoral no CCR, sendo útil para o monitoramento da resposta ao tratamento e na detecção de recidivas, embora o exame apresente limitações significativas no diagnóstico inicial devido à baixa especificidade e sensibilidade limitada nos casos de doença precoce (GUDE *et al.*, 2023)

A integração dos diferentes métodos têm se apresentado como a abordagem mais efetiva para um diagnóstico preciso e para o estadiamento adequado do CCR. Gude *et al.* (2023) enfatizam a importância de individualizar a escolha dos métodos, considerando o perfil específico de cada paciente, incluindo idade, sintomas, história familiar e acesso aos recursos disponíveis.

4.4. Estadiamento e Tratamento do CCR

A classificação do câncer colorretal é um processo que envolve diferentes aspectos da doença, sendo uma atividade fundamental para o direcionamento terapêutico e determinação do prognóstico. O CCR pode ser categorizado de acordo com diferentes critérios, incluindo localização anatômica, estágio da doença, características histológicas e perfil molecular (FAVARATO *et al.*, 2023). Tradicionalmente, o CCR tem sido classificado através do sistema TNM, que avalia a extensão do tumor primário (T), o envolvimento dos linfonodos regionais (N) e a presença de metástases à distância (M). Este sistema fornece uma base para a tomada de decisões terapêuticas e para avaliação prognóstica (INCA, 2023).

Nos últimos anos, a classificação molecular do CCR apresentou-se como uma ferramenta de destaque, permitindo uma abordagem ainda mais personalizada para o tratamento do CCR (FAVARATO *et al.*, 2023). Esta metodologia funciona caracterizando o câncer de acordo com o perfil genético, através da identificação de características genômicas e transcriptômicas de subtipos moleculares (GUINNEY *et al.*, 2015). O *Consensus Molecular Subtypes* (CMS) é atualmente o sistema de classificação molecular mais robusto, dividindo o CCR em quatro subtipos principais: CMS1 (*microsatellite instability immune*), caracterizado por instabilidade de microssatélites e forte ativação imunológica; CMS2 (*canonical*), apresentando alta instabilidade cromossômica e ativação da via *WNT/MYC*; CMS3 (*metabolic*), com características metabólicas distintas; e CMS4 (*mesenchymal*), marcado por ativação proeminente do TGF- β e características de transição epitélio-mesenquimal (GUINNEY *et al.*, 2015).

A classificação molecular tem apresentado notável relevância para a medicina personalizada, pois permite a formulação de terapias mais precisas e direcionadas e a identificação de pacientes com maior probabilidade de resposta a determinados tratamentos, incluindo a imunoterapia (GUINNEY *et al.*, 2015). Além disso, a análise molecular fornece

insights valiosos sobre os mecanismos de resistência a drogas e potenciais alvos terapêuticos.

Em relação à categorização histológica, observa-se que mais de 90% dos carcinomas colorretais têm origem em células glandulares epiteliais secretoras, histologicamente classificados como adenocarcinomas. Os demais tipos histológicos são mais raros e incluem, entre outros, carcinomas neuroendócrinos, carcinomas de células escamosas, carcinomas adenoescamosos, carcinomas de células fusiformes e carcinomas indiferenciados (ALVES *et al.*, 2024). Nos adenocarcinomas bem diferenciados, mais de 95% dos tumores apresentam formação de glândulas. Os adenocarcinomas moderadamente diferenciados são os mais frequentes (~70%), e apresentam uma formação glandular que varia entre 50% e 95%. Quando o tumor apresenta menos de 50% de formação glandular, é classificado como pouco diferenciado (FLEMING *et al.*, 2012). Os métodos de estadiamento e suas respectivas características podem ser observadas na Tabela 1 a seguir:

Tabela 1: Métodos de estadiamento do câncer colorretal

Métodos de Classificação	Estágios/Características
Sistema TNM	Estágio 0: Carcinoma in situ Estágio I: Tumor invade submucosa ou muscular própria Estágio II: Tumor atravessa parede intestinal Estágio III: Metástases em linfonodos regionais Estágio IV: Metástases à distância
Classificação Molecular	CMS1: Microsatellite instability immune CMS2: Canonical (via WNT/MYC) CMS3: Metabolic CMS4: Mesenchymal (TGF- β)
Classificação de Dukes	Dukes A: Limitado à parede intestinal Dukes B: Extensão além da parede Dukes C: Envolvimento linfonodal Dukes D: Metástases à distância
Classificação histológica	Adenocarcinoma convencional Adenocarcinoma mucinoso Carcinoma de células em anel de sinete Carcinoma medular Carcinoma indiferenciado

Fonte: College Of American Pathologists (CAP), 2022.

Através da classificação da doença, é possível estabelecer um plano terapêutico direcionado. O tratamento do câncer colorretal (CCR), portanto, consiste em terapias multidisciplinares que variam de acordo com o estágio da doença, localização do tumor e

características individuais do paciente (ALVES *et al.*, 2024). Nos casos de CCR localizado, por exemplo, a ressecção cirúrgica com margens adequadas associado à linfadenectomia regional é considerada o padrão-ouro (GUTE *et al.*, 2023). Para tumores localmente avançados, especialmente os do reto, a terapia neoadjuvante com quimiorradioterapia é frequentemente utilizada, com o objetivo de reduzir o tamanho do tumor e facilitar a ressecção completa (GUTE *et al.*, 2023). Nos estágios metastáticos, o tratamento tradicionalmente envolve terapia sistêmica, com quimioterapia baseada em fluoropirimidinas, oxaliplatina e irinotecano, além de terapias-alvo, como anticorpos monoclonais (ALVES *et al.*, 2024).

A medicina de precisão tem ganhado destaque no tratamento do CCR, pois a caracterização molecular do tumor tem ajudado a personalizar as terapias de maneira direcionada às suas respectivas mutações genéticas (GUINNEY *et al.*, 2015). A imunoterapia também tem mostrado bons resultados em subgrupos específicos, especialmente em pacientes com instabilidade de microssatélites alta (MSI-H) (ALVES *et al.*, 2024).

4.5. Prognóstico e Recidiva do CCR

O acompanhamento pós-tratamento do câncer colorretal, mediante o monitoramento sistemático, permite a detecção precoce da recorrência, possibilitando intervenções terapêuticas oportunas, impactando positivamente na sobrevida dos pacientes (SANTINI *et al.*, 2023).

Segundo Schramm *et al.* (2024), para prever o risco de recorrência do CCR, faz-se pertinente realizar o monitoramento de biomarcadores séricos, especialmente do CEA. Níveis elevados do CEA antes do tratamento ou sua não normalização após a terapia são indicativos de pior prognóstico (SCHRAMM *et al.*, 2024). De acordo com Krell *et al.* (2024), a vigilância deve incluir exames de imagem, colonoscopia e monitoramento de biomarcadores tumorais, como o DNA tumoral circulante (ctDNA), através da biópsia líquida, e o CEA (KRELL *et al.*, 2024).

Quanto ao prognóstico, está diretamente relacionado ao estágio da doença no momento do diagnóstico e aos fatores clínicos, como idade, estado geral do paciente e presença de comorbidades. Observa-se que pacientes diagnosticados em estágios iniciais apresentam taxas de sobrevida em cinco anos superiores a 90%, enquanto em estágios

metastáticos essa taxa pode cair para menos de 15% (SANTINI *et al.*, 2023). Além disso, fatores moleculares desempenham importante papel na estratificação do risco. Tumores com instabilidade de microssatélites elevada, por exemplo, estão relacionados a melhor resposta à imunoterapia e melhor prognóstico (KRELL *et al.*, 2024).

A recidiva do CCR continua sendo um dos maiores desafios no manejo da doença e influencia significativamente no prognóstico. Estudos indicam que aproximadamente 30-50% dos pacientes com CCR desenvolvem recorrência nos três primeiros anos após o tratamento inicial, mesmo nos casos de ressecção cirúrgica com intenção curativa (MASSIHNIA *et al.*, 2023). Corroborando com a afirmação, Krell *et al.* (2024), afirma que a maioria das recidivas ocorre nos primeiros dois a três anos após a cirurgia. Pacientes com envolvimento linfonodal, por sua vez, apresentam taxas de recorrência significativamente mais altas, chegando a 45% em três anos, comparado a 15% nos indivíduos sem comprometimento nodal (KRELL *et al.*, 2024). Além disso, a presença de invasão linfovascular aumenta o risco de recidiva em até 2,5 vezes e a sobrevida em cinco anos é inferior a 10% nos casos metastáticos, ressaltando a importância da vigilância rigorosa e da detecção precoce de doença residual mínima (SANTINI *et al.*, 2023).

A implementação da biópsia líquida tem sido avaliada no monitoramento pós-tratamento, devido seu potencial em reduzir o tempo para detecção de recorrência, possibilitando intervenções terapêuticas mais precoces e melhora da sobrevida global dos pacientes (KRELL *et al.*, 2024). A referida técnica permite a identificação de recorrência tumoral antes dos métodos convencionais de imagem (KRELL *et al.*, 2024).

A combinação de exames de imagem, biomarcadores tumorais e técnicas avançadas, como a biópsia líquida, oferece um melhor monitoramento do CCR e, desta forma, permite realizar um seguimento mais preciso e estratégias terapêuticas mais personalizadas, promovendo melhores desfechos.

4.6. Contextualização Histórica da Biópsia Líquida

Segundo Zhou *et al.* (2022), a biópsia líquida teve origem no século XIX, quando Thomas Ashworth identificou pela primeira vez células tumorais circulantes no sangue de um paciente com câncer metastático em 1869. Nadal *et al.* (2017) enfatizam que a descoberta levou décadas para ser aplicada na prática clínica. O desenvolvimento efetivo da biópsia

líquida como método diagnóstico ocorreu nas últimas décadas do século XX (ZHOU *et al.*, 2022).

Em 1990, com os avanços nas tecnologias moleculares, ocorreu o desenvolvimento de técnicas moleculares mais sensíveis, que permitiram a detecção de ctDNA no plasma sanguíneo e em 1994, mutações no gene TP53 foram identificadas no plasma, contribuindo para avanços na técnica (NADAL *et al.*, 2017).

Nadal *et al.* (2017) Siravegna *et al.* (2017) destacam o surgimento de inovações tecnológicas nos anos 2000 com o advento do sequenciamento de nova geração (NGS) e PCR digital (dPCR). Segundo os autores, estas inovações foram fundamentais para aumentar a sensibilidade e especificidade na detecção de biomarcadores circulantes, propiciando a primeira aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) de um teste de biópsia líquida em 2016, focado na detecção de mutações em pacientes com câncer de pulmão (CAP, 2022).

A partir de então a biópsia líquida ganhou mais relevância, e estudos no contexto específico do câncer colorretal, mostraram utilidade na detecção de mutações RAS para guiar decisões terapêuticas. A técnica tem evoluído constantemente, incorporando análises cada vez mais sofisticadas de células tumorais circulantes (CTCs), ctDNA e vesículas extracelulares (ZHOU *et al.*, 2022). Estas descobertas estabeleceram as bases para o uso da técnica no diagnóstico, tratamento e no acompanhamento da evolução tumoral.

4.7. Mecanismos da Biópsia Líquida e Marcadores Tumorais

A biópsia líquida é um exame minimamente invasivo que permite a detecção e análise de biomarcadores tumorais circulantes em fluidos corporais, como sangue, urina ou saliva (BINEFA *et al.*, 2014). Este método tem se consolidado como uma alternativa promissora às biópsias teciduais convencionais, em especial no monitoramento do câncer colorretal, possibilitando a detecção precoce de recidivas e o acompanhamento da resposta terapêutica (NADAL *et al.*, 2017).

A coleta de sangue periférico é o método mais utilizado na biópsia líquida, permitindo a análise de diferentes componentes como o ctDNA, CTCs, RNA circulante e exossomos, tendo já sido identificadas mais de 200 proteínas como marcadores tumorais. Segundo Massihnia *et al.* (2023), o ctDNA é um dos principais biomarcadores para o

monitoramento do CCR, pois contém mutações específicas do tumor que podem auxiliar na tomada de decisões terapêuticas (MASSIHNIA *et al.*, 2023). A detecção dessas alterações é realizada por meio de técnicas altamente sensíveis, como o sequenciamento de nova geração (NGS) e a PCR digital (dPCR), sendo que o dPCR tem maior precisão nos casos de mutações raras (KRELL *et al.*, 2024).

As CTCs também são amplamente estudadas no contexto da biópsia líquida e consistem em células que se desprendem do tumor primário e circulam na corrente sanguínea, podendo ser isoladas por meio de métodos de enriquecimento celular, como a separação imunomagnética (KRELL *et al.*, 2024). Segundo Baraniskin *et al.* (2023), a análise das CTCs fornece informações valiosas sobre a heterogeneidade tumoral e progressão da doença, podendo ser utilizado como um importante indicador prognóstico (BARANISKIN *et al.*, 2023).

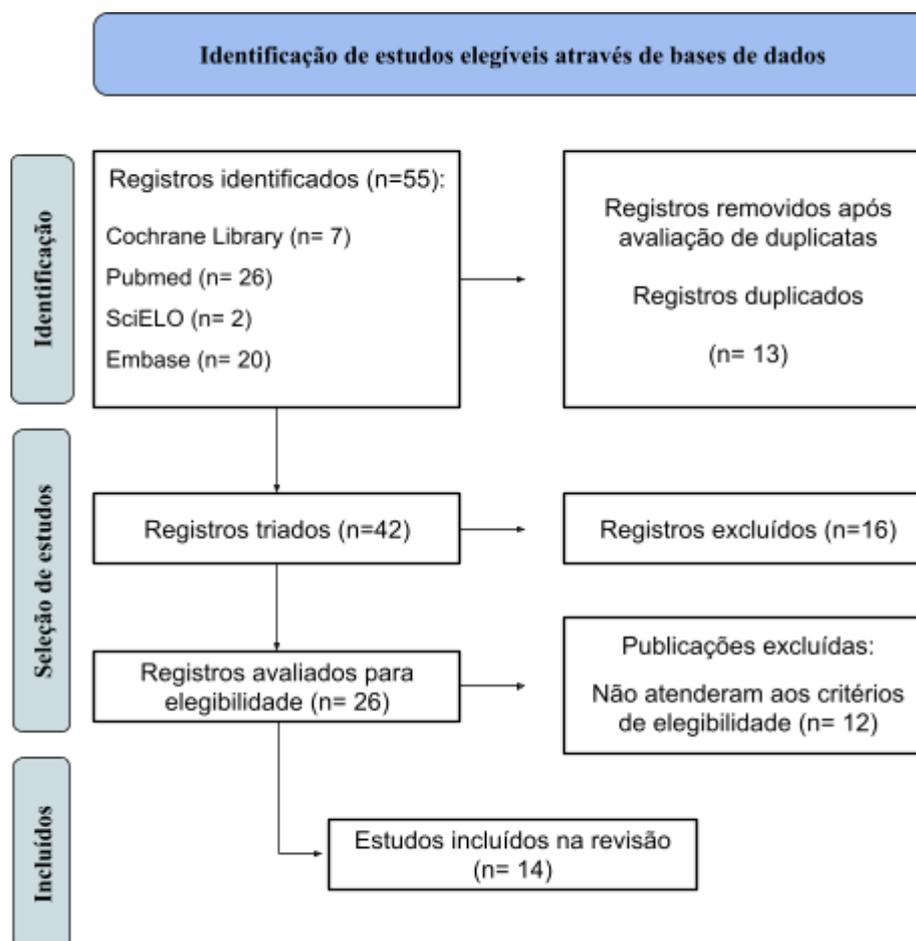
Outro marcador importante são os exossomos, vesículas extracelulares que transportam material genético e proteínas tumorais, realizando a comunicação intercelular a progressão da doença (SANTINI *et al.*, 2023). Santini *et al.* (2023) destacam que a análise dos exossomos pode fornecer informações adicionais sobre a biologia tumoral e sobre a resistência ao tratamento.

Os marcadores proteicos, como o CEA e o antígeno carboidrato 19-9 (CA 19-9), ainda são amplamente utilizados no monitoramento do CCR, embora apresentem menor especificidade quando comparados aos biomarcadores moleculares (SCHRAMM *et al.*, 2024). Segundo Schramm *et al.* (2024), a combinação dos diferentes tipos de biomarcadores pode aumentar significativamente a acurácia diagnóstica e prognóstica, melhorando a estratificação de risco dos pacientes.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 55 artigos nas bases de dados PubMed, SciELO, Cochrane Library e Embase. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão descritos na metodologia, 14 artigos acadêmicos foram selecionados para compor esta revisão. A distribuição dos estudos encontrados nas bases de dados foi a seguinte: PubMed - 26 publicações; SciELO - 2 publicações; Cochrane Library - 7 publicações e Embase - 20 publicações. Para a busca, foram utilizados as seguintes estratégias de busca: ("*liquid biopsy*" OR "*circulating tumor DNA*" OR "*ctDNA*") AND ("*colorectal cancer*" OR "*CRC*" OR "*colon cancer*") AND ("*therapeutic resistance*" OR "*drug resistance*" OR "*treatment response*") AND ("*prognoses*"), conforme apropriado para cada base de dados. A combinação desses termos possibilitou uma busca ampla, visando encontrar estudos pertinentes ao tema, que tenham sido publicados nos últimos 10 anos (2015 a 2025). A Figura 1 ilustra as etapas do processo de busca e seleção dos artigos nas bases de dados, desde a identificação inicial até a inclusão dos estudos finais analisados.

Figura 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos.



5.1. Aplicabilidade clínica da Biópsia Líquida

A biópsia líquida oferece uma série de benefícios clínicos, entre eles o caráter minimamente invasivo e a possibilidade de monitoramento da doença em tempo real. Zhang *et al.* (2023) demonstraram que esta técnica apresenta alta sensibilidade na detecção de alterações moleculares, particularmente em relação às mutações do gene KRAS. As mutações no gene KRAS podem ser encontradas em aproximadamente 40% dos casos de CCR. (KRELL *et al.*, 2024).

Em seu estudo, Zhou *et al.* (2022) demonstram uma forte correlação entre os níveis de cfDNA e a progressão da doença, com taxas de precisão superiores a 85%. Além disso, alterações nos genes APC, TP53 e PIK3CA são frequentemente identificadas no ctDNA de pacientes com CCR, fornecendo informações valiosas sobre a evolução da doença (KRELL *et al.*, 2024). Segundo Krell *et al.* (2024), a detecção destas mutações auxiliam no diagnóstico, mas também tem importante valor preditivo na resposta a terapias específicas

Por sua vez, Zhou *et al.* (2022) destacam que o ctDNA pode ser utilizado não apenas para detectar recorrências, mas também para guiar estratégias terapêuticas personalizadas, principalmente em casos de resistência a terapias específicas. Corroborando com esta ideia, Massihnia *et al.* (2023) ressaltam que a biópsia líquida pode fornecer informações sobre a resposta terapêutica em tempo real, permitindo que sejam realizados ajustes precoces no tratamento. Os autores afirmam que realizar a análise do ctDNA durante a terapia neoadjuvante pode auxiliar na formulação da estratégia terapêutica, principalmente nos pacientes que apresentam resposta inadequada à quimioterapia inicial (MASSIHNIA *et al.*, 2023). Segundo Massihnia *et al.* (2023) essa abordagem personalizada pode evitar toxicidades desnecessárias e melhorar os desfechos clínicos.

Nadal *et al.* (2017) também destaca que pacientes com ctDNA persistente após a cirurgia podem se beneficiar de regimes terapêuticos mais agressivos, devido à relação com a gravidade da doença. Na mesma perspectiva, Faulkner *et al.* (2022) indicam que pacientes com ctDNA detectável após ressecção curativa apresentam risco significativamente maior de recorrência. O estudo de Wang *et al.* (2019) identificou que pacientes com ctDNA detectável após ressecção curativa apresentaram risco de recorrência

77% maior em comparação com aqueles com ctDNA não detectável.

A ideia ainda vai de encontro ao que Wang *et al.* (2019) expressam em seu estudo, a partir da análise de 58 pacientes com câncer colorretal ressecado, verificou-se que 45 pacientes com ctDNA negativo permaneceram livres de recorrência, enquanto 10 dos 13 pacientes com ctDNA positivo apresentaram recaída, precedendo evidências radiológicas em uma mediana de 3 meses (WANG *et al.*, 2019). Ademais, Massihnia *et al.* (2023) sugerem que a utilização da biópsia líquida para monitoramento da doença pode reduzir a necessidade de procedimentos invasivos e exames de imagem frequentes, o que contribui para a otimização de recursos na oncologia (MASSIHNIA *et al.*, 2023).

Quanto à avaliação ao processo terapêutico de quimioterapia, Nada *et al.* (2017) afirmam que a biópsia líquida apresenta dados relevantes para a tomada de decisão sobre a quimioterapia adjuvante, garantindo uma terapia mais criteriosa e direcionada. Chang *et al.* (2023) e Wang *et al.* (2019) reforçam essa perspectiva ao relatar que a presença de ctDNA após quimiorradioterapia neoadjuvante e após ressecção curativa apresentam pior sobrevida livre de progressão e maior risco de recorrência, respectivamente.

Zhou *et al.* (2021) também apontam a presença de ctDNA como marcador de pior resposta terapêutica após quimioterapia neoadjuvante. Isso sugere que a biópsia líquida possibilita uma estratificação de risco mais detalhada, possibilitando o ajuste de terapias adjuvantes para pacientes com câncer colorretal. Ainda, os autores, assim como foi observado por Braniskin *et al.* (2023), destacam que a combinação do ctDNA com exames de imagem como PET-CT pode aumentar a chance de detecção de recidivas em estágio inicial, garantindo tratamentos mais eficazes. A persistência do ctDNA após quimiorradioterapia indica risco elevado de recidiva, independentemente dos achados patológicos pós-tratamento (MASSIHNIA *et al.*, 2023).

Tratando-se dos casos de recidivas, Krell *et al.* (2024) identificaram que a análise seriada do ctDNA no monitoramento permite a detecção precoce da recorrência, frequentemente antes de alterações serem detectáveis em exames de imagem convencionais. Segundo Massihnia *et al.* (2023), em sua análise de pacientes com câncer retal localizado, a presença de doença residual mínima detectada pelo ctDNA esteve associada a pior prognóstico clínico. A análise seriada do ctDNA fornece considerável sensibilidade na detecção de doença residual mínima, permitindo a antecipação do início

do tratamento de resgate e reduzindo o tempo médio de intervenção em até 5,8 meses (SCHRAMM *et al.*, 2024).

Zhou *et al.* (2021) investigaram 106 pacientes com câncer retal avançado e verificaram que a positividade para ctDNA em qualquer um dos quatro pontos de coleta (pré-tratamento, durante quimiorradioterapia, pré-cirurgia e pós-cirurgia) esteve associada a uma menor sobrevida livre de metástases (HR = 1,27; $p < 0,001$). Massihnia *et al.* (2023) demonstraram que a análise do ctDNA identificou recidivas com uma mediana de 8,7 meses antes da detecção por exames de imagem convencionais, apresentando sensibilidade de 88% e especificidade de 98% (MASSIHNIA *et al.*, 2023).

Ademais, observa-se que, enquanto Zhang *et al.* (2023) reportam que alterações no perfil molecular detectadas pela biópsia líquida precederam a progressão radiológica em média 2,8 meses, Bonilla *et al.*, (2023) encontraram intervalos diferentes em seus estudos, sugerindo variabilidade na janela temporal de detecção precoce.

Outro aspecto relevante é a viabilidade econômica e custo-benefício da biópsia líquida. O estudo de Schramm *et al.* (2024) sobre a relação custo-efetividade da biópsia líquida baseada em sequenciamento de nova geração (NGS-LB) mostrou que essa abordagem alcança níveis aceitáveis de custo-efetividade nos sistemas de saúde da Espanha, França e Alemanha, demonstrando um impacto positivo na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes (SCHRAMM *et al.*, 2024).

5.2. Impacto da heterogeneidade tumoral na prescrição da biópsia líquida

Nadal *et al.* (2017) e Zhou *et al.* (2021) destacam que a variabilidade genética das células tumorais, que ocorre ao longo do tempo e entre diferentes regiões do mesmo tumor, pode dificultar a detecção de marcadores específicos através do ctDNA, comprometendo sua aplicabilidade na prática clínica. Santini *et al.* (2023) enfatizam que a fragmentação do ctDNA no sangue, aliada à presença de diferentes subclones tumorais, pode levar a uma representação incompleta do perfil molecular do câncer. Isso pode impactar diretamente na acurácia dos testes de biópsia líquida e, conseqüentemente, interferir na estratificação da doença e escolha direcionada das terapias (SANTINI *et al.*, 2023).

A revisão sistemática de Massihnia *et al.* (2023) também valida essas observações, apontando que a baixa concentração de ctDNA em tumores localizados pode limitar a sensibilidade da biópsia líquida na detecção precoce da doença, especialmente em pacientes submetidos à quimiorradioterapia. Zhou *et al.* (2021) também sugerem que a heterogeneidade tumoral pode influenciar negativamente a acurácia do ctDNA como biomarcador prognóstico e preditivo.

Por outro lado, Krell *et al.* (2024) afirmam que avanços na tecnologia de sequenciamento e na combinação de múltiplos biomarcadores podem minimizar os efeitos da heterogeneidade tumoral, permitindo uma detecção mais precisa e personalizada do ctDNA. No entanto, os autores destacam que ainda são necessários estudos para padronizar essas metodologias e validar sua aplicação clínica (KRELL *et al.*, 2024).

Zhou *et al.* (2021) relataram que, em uma coorte de 104 pacientes, 75% apresentavam ctDNA detectável no início do tratamento, mas apenas 10,5% continuavam com níveis detectáveis antes da cirurgia. Essa variação destaca a dinâmica molecular da doença e a necessidade de análises seriadas em múltiplos pontos do tratamento (ZHOU *et al.*, 2021).

5.3. Limitações e Desafios da Biópsia Líquida

Apesar dos avanços, algumas limitações da biópsia líquida foram identificadas nos estudos analisados. Entre elas a necessidade de maior padronização dos métodos de detecção e interpretação dos resultados. Santini *et al.* (2023) apontam que a falta de diretrizes padronizadas para a coleta, armazenamento e análise de ctDNA pode comprometer a reprodutibilidade dos resultados.

Além disso, o estudo de Baraniskin *et al.* (2023) ressalta que a sensibilidade da biópsia líquida pode ser afetada pelo estágio da doença, com maior eficácia em pacientes com doença metastática do que naqueles com tumores em estágios iniciais. O risco de falsos positivos e falsos negativos também deve ser considerado, em especial devido à presença de mutações somáticas que não estão relacionadas ao tumor, como nos casos de clonalidade hematopoiética (CHANG *et al.*, 2023).

Assim como Baraniskin *et al.* (2023), Zhou *et al.* (2021) também afirmam que a sensibilidade da biópsia líquida varia conforme o estágio da doença, sendo mais eficaz em estágios avançados da doença. Adicionalmente, Nadal *et al.* (2017) citam a heterogeneidade tumoral como uma das limitações que podem impactar a precisão da biópsia líquida, tornando necessário o desenvolvimento de técnicas mais sensíveis e específicas para identificar as variantes raras.

5.4. Perspectivas futuras e direcionamento para novas pesquisas

Os achados dos estudos analisados reforçam a necessidade de mais pesquisas para otimizar o uso da biópsia líquida na prática clínica. Algumas direções futuras incluem:

- Desenvolvimento de algoritmos clínicos para integrar ctDNA na estratificação de risco e personalização do tratamento (NADAL *et al.*, 2017).
- Maior investigação sobre a combinação da biópsia líquida com outros biomarcadores, como exossomos e plaquetas tumor-educadas, para aumentar a sensibilidade do método (ZHOU *et al.*, 2022).
- Ensaios clínicos de larga escala para validar a eficácia da biópsia líquida como ferramenta padrão para detecção precoce de recorrência (KRELL *et al.*, 2024).
- Implementação de metodologias mais avançadas, como a integração da inteligência artificial na análise de dados de biópsia líquida, para aumentar a precisão diagnóstica (SANTINI *et al.*, 2023).

5.5. Análise dos artigos selecionados

Nadal *et al.* (2017) produziram uma revisão sobre o ctDNA no câncer colorretal, destacando a biópsia líquida como uma alternativa menos invasiva à biópsia tradicional. O estudo explorou a detecção de mutações específicas, como KRAS e BRAF, importantes para o direcionamento da terapia personalizada, assim como na avaliação de desenvolvimento de resistência terapêutica. Ademais, apresentou o ctDNA como biomarcador para monitorar a progressão da doença, detectar resistência ao tratamento e avaliar o prognóstico.

Barros *et al.* (2018) realizaram um estudo observacional descritivo sobre a aplicação da biópsia líquida no monitoramento de pacientes com câncer, validando tecnicamente a detecção do ctDNA e suas alterações genéticas. O estudo demonstrou a viabilidade da biópsia líquida na identificação de mutações tumorais a partir de amostras de sangue. A principal contribuição foi evidenciar o potencial da biópsia líquida como ferramenta de monitoramento, servindo para futuras aplicações clínicas. Os autores destacaram a necessidade de mais estudos para confirmar seus benefícios clínicos diretos em especial na avaliação do prognóstico dos pacientes.

Massihnia *et al.* (2018) desenvolveram um revisão sobre o papel da biópsia líquida no câncer retal, destacando sua utilidade na detecção de ctDNA como biomarcador diagnóstico, preditivo e prognóstico. Os autores apontam que a presença de doença residual mínima detectada por ctDNA está associada a um pior prognóstico, sugerindo seu uso para monitoramento da resposta ao tratamento e risco de recorrência.

Massihnia *et al.* (2019) realizaram uma revisão sistemática sobre a biópsia líquida no câncer retal, analisando 25 estudos selecionados entre 838 registros. A pesquisa explorou suas aplicações no diagnóstico, valor preditivo e prognóstico, destacando seu potencial no monitoramento da resposta ao tratamento neoadjuvante e na avaliação do risco de recorrência. Os resultados indicaram alta especificidade do ctDNA para identificar o câncer retal e sugeriram uma correlação entre a redução dos níveis de ctDNA e uma melhor resposta ao tratamento. No entanto, os autores ressaltaram que a maioria dos estudos ainda está em fase observacional ou fase II, necessitando validação por ensaios clínicos randomizados maiores.

Wang *et al.* (2019) avaliaram a capacidade do ctDNA prever recorrências pós-cirúrgicas do CCR em 58 pacientes com câncer colorretal ressecado. O estudo revelou que 77% dos pacientes com ctDNA positivo apresentaram recaída, frequentemente antes da detecção clínica ou radiológica, sugerindo que a biópsia líquida pode ser um teste complementar eficaz no monitoramento pós-operatório.

Baraniskin *et al.* (2020) investigaram, por meio de um relato de caso, o uso da biópsia líquida para detectar doença residual mínima em um paciente após a ressecção de carcinoma de reto e metástases hepáticas. O estudo demonstrou que a análise longitudinal de biópsias líquidas identificou mutações NRAS e TP53 quatro meses antes da detecção

por PET-CT, sugerindo uma abordagem mais sensível para monitoramento da recidiva, corroborando pesquisas anteriores que associam a presença de ctDNA após cirurgia a um maior risco de recorrência. O estudo concluiu que a biópsia líquida apresenta potencial para a detecção precoce da doença residual mínima, permitindo intervenções cirúrgicas curativas mais oportunas.

Zhou et al. (2021) produziram um estudo prospectivo multicêntrico com 106 pacientes com câncer retal localmente avançado e demonstraram que a detecção de ctDNA em diferentes momentos do tratamento (antes, durante e após quimiorradioterapia) está associada a uma pior sobrevida livre de metástases. Os autores concluíram que a biópsia líquida é uma ferramenta eficaz para monitoramento da resposta ao tratamento e pode guiar decisões terapêuticas personalizadas.

Faulkner et al. (2022) conduziram uma revisão sistemática e meta-análise sobre o uso do ctDNA na detecção de doença residual mínima após cirurgia curativa em câncer colorretal, destacando seu potencial na detecção precoce de recorrência da doença e seu impacto para decisões terapêuticas mais precisas. Os autores ressaltaram a necessidade de padronização metodológica e de estudos adicionais para validar a implementação dessa tecnologia no monitoramento dos pacientes.

Zhou et al. (2022) desenvolveram uma revisão sobre a biópsia líquida no câncer colorretal, analisando sua aplicação na detecção, prognóstico e monitoramento da progressão da doença. O estudo explorou diferentes biomarcadores, ctDNA, CTCs e RNA plaquetário, destacando a biópsia líquida como um método promissor no monitoramento em tempo real e como alternativa menos invasiva à biópsia tradicional. A pesquisa citou estudos relevantes na área e apontou desafios como a necessidade de padronização das técnicas, o aprimoramento da sensibilidade dos métodos e mais estudos clínicos para validação.

Santini et al. (2023) revisaram a abordagem de rede em liquidômica, analisando o uso de biópsias líquidas na oncologia. O estudo explorou diferentes amostras biológicas, como sangue, saliva e fezes, e destacou a biópsia líquida como uma alternativa menos invasiva à biópsia tradicional, permitindo o melhor monitoramento da doença. A pesquisa também abordou a relação entre a microbiota intestinal e a resposta imunológica ao câncer,

especialmente na imunoterapia, além de destacar o potencial dos microRNAs fecais como biomarcadores para a detecção precoce do câncer colorretal.

Chang et al. (2023) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar o valor prognóstico do DNA tumoral circulante em pacientes com câncer retal localmente avançado submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante. O estudo revelou que a presença de ctDNA antes do tratamento não estava associada a desfechos clínicos a longo prazo, mas após o tratamento, ela foi relacionada a piores resultados de resposta patológica completa e menor sobrevida.

Bonilla et al. (2023) realizaram uma revisão de consenso ibero-americana sobre a incorporação de novos biomarcadores na prática clínica do câncer colorretal, com foco na biópsia líquida. O estudo destacou a biópsia líquida como uma ferramenta diagnóstica e de monitoramento minimamente invasiva, capaz de detectar biomarcadores tumorais circulantes como ctDNA, CTCs, microRNAs e exossomos. A pesquisa ressaltou seus benefícios, como a detecção precoce da doença, monitoramento da resposta terapêutica, identificação de recidivas e avaliação da doença residual mínima. No entanto, também foram mencionados desafios, como a necessidade de padronização, validação clínica em larga escala e custos de implementação.

Schramm et al. (2024) desenvolveram uma análise de custo-efetividade da detecção de recorrência de câncer colorretal através da biópsia líquida com sequenciamento de nova geração (NGS) em três países europeus: Espanha, França e Alemanha. O estudo avaliou a viabilidade dessa tecnologia em comparação aos métodos convencionais de monitoramento, focando no uso do ctDNA para detecção precoce de recorrência. Os autores observaram variações significativas nos custos e benefícios entre os países, devido às diferenças nos sistemas de saúde e, registraram diferentes resultados prognósticos no monitoramento dos pacientes de acordo com a viabilidade de acesso ao exame.

Krell, Llera e Brown (2024) produziram uma revisão sobre o uso do ctDNA no câncer colorretal, destacando sua utilidade como biomarcador para prognóstico, recorrência e orientação terapêutica. O estudo evidenciou o ctDNA como um biomarcador importante para o monitoramento não invasivo, especialmente na detecção precoce de recorrência e na personalização do tratamento em pacientes com câncer colorretal no estágio II. A síntese da avaliação dos estudos pode ser observada na tabela 2:

Tabela 2: Resumo dos principais resultados obtidos através da análise dos artigos selecionados para este estudo de revisão (n = 14).

Título e autor	Objetivo	Resultados
<i>Future perspectives of circulating tumor DNA in colorectal cancer</i> (Nadal et al., 2017)	Revisar e analisar as perspectivas futuras do DNA tumoral circulante (ctDNA) como ferramenta diagnóstica e de monitoramento no câncer colorretal.	O ctDNA apresentou bons resultados como marcador para o monitoramento da progressão e resposta ao tratamento. Dentre os biomarcadores detectáveis na avaliação pós-cirúrgica, destacaram-se mutações específicas (KRAS, BRAF).
<i>Mutation Detection in Tumor-Derived Cell Free DNA Anticipates Progression in a Patient With Metastatic Colorectal Cancer</i> (Barros et al., 2018)	Validar a biópsia líquida como método de monitoramento de pacientes com câncer colorretal, focando especificamente na detecção de ctDNA e suas alterações genéticas.	A biópsia líquida conseguiu detectar mutações tumorais através de amostras de sangue, oferecendo uma alternativa menos invasiva comparado às biópsias convencionais.
<i>"Liquid biopsy for rectal cancer: a systematic review"</i> (Massihnia et al., 2019)	Revisar o papel da biópsia líquida no câncer retal, avaliando sua utilidade como biomarcador diagnóstico, preditivo e prognóstico.	A biópsia líquida permite o monitoramento da resposta ao tratamento e previsão do risco de recorrência. A presença de ctDNA foi associada ao pior prognóstico no câncer retal.
<i>– "Can circulating tumor DNA provide a measurement of disease burden to stratify the risk of recurrence in patients with resected colorectal cancer during postoperative surveillance?"</i> (Wang et al., 2019)	Avaliar se o ctDNA pode prever recorrência pós-cirurgia em pacientes com câncer colorretal ressecado.	A biópsia líquida mostrou resultados favoráveis como ferramenta para vigilância pós-operatória, destacando-se que 77% dos pacientes com ctDNA positivo apresentaram recaída antes da detecção clínica ou radiológica.
<i>Liquid biopsy for rectal cancer: a systematic review</i> (Massihnia et al., 2019)	Avaliar o uso da biópsia líquida (ctDNA) no câncer retal, analisando suas aplicações diagnósticas, preditivas e prognósticas.	Resultados preliminares indicam alta especificidade do ctDNA na identificação do câncer retal. A redução dos níveis de ctDNA durante o tratamento neoadjuvante mostrou correlação com melhor resposta terapêutica.
<i>"Serial Circulating Tumor DNA in Predicting and Monitoring the Effect</i>	Avaliar a detecção de ctDNA em diferentes momentos do tratamento para prever resposta à	A presença de ctDNA antes, durante e após a terapia foi associada a uma pior sobrevida livre de metástases, destacando seu

<i>of Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Rectal Cancer: A Prospective Multicenter Study" (Zhou et al., 2021)</i>	quimiorradioterapia em pacientes com câncer retal localmente avançado.	uso para o monitoramento da resposta terapêutica.
<i>The utility of ctDNA in detecting minimal residual disease following curative surgery in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis (Faulkner et al., 2022)</i>	Avaliar a utilidade do ctDNA na detecção de doença residual mínima após cirurgia curativa em pacientes com câncer colorretal, através de uma revisão sistemática e meta-análise.	O ctDNA se mostrou um eficaz para o monitoramento pós-cirúrgico, permitindo a melhor estratificação de risco e detecção precoce de doença residual, embora observe-se a necessidade de maior padronização metodológica e estudos adicionais para sua implementação na prática clínica rotineira.
<i>Liquid biopsy at the frontier of detection, prognosis and progression monitoring in colorectal cancer (Zhou et al., 2022)</i>	Analisar e sintetizar o conhecimento sobre o uso da biópsia líquida no câncer colorretal, focando especificamente em suas aplicações para detecção, prognóstico e monitoramento da progressão da doença	A biópsia líquida mostrou benefícios devido ser um método menos invasivo comparado à biópsia tradicional e por propiciar o monitoramento em tempo real da doença. Apesar dos avanços, também identificou desafios, tais quais a necessidade de padronização das técnicas e validação através de mais estudos clínicos.
<i>Network approach in liquidomics landscape (Santini et al., 2023)</i>	Analisar a abordagem de rede em liquidômica, focando no uso de biópsias líquidas no contexto do câncer.	Revelou importantes conexões entre a microbiota intestinal e a resposta imunológica ao câncer, além de identificar microRNAs fecais como promissores biomarcadores para detecção precoce do câncer colorretal.
<i>Prognostic Value of ctDNA Detection in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis (Chang et al., 2023)</i>	Avaliar sistematicamente o valor prognóstico da detecção de ctDNA em pacientes com câncer retal localmente avançado que receberam quimiorradioterapia neoadjuvante.	O ctDNA detectável anteriormente ao tratamento não apresentou associação significativa com os desfechos clínicos, mas sua presença após o tratamento neoadjuvante foi um importante indicador de piores resultados, tanto em termos de resposta patológica completa quanto de sobrevida a longo prazo.
<i>Liquid biopsy can cure early colorectal cancer recurrence – Case</i>	Investigar a eficácia da biópsia líquida para detectar doença residual	Detectou-se presença de mutações NRAS e TP53 quatro meses antes da detecção por PET-CT. A biópsia

<i>Report (Baraniskin et al., 2023)</i>	mínima (MRD) em um paciente após ressecção de carcinoma de reto e metástases hepáticas.	líquida permitiu a detecção precoce de MRD e uma intervenção cirúrgica curativa mais oportuna.
<i>Ibero-American Consensus Review and Incorporation of New Biomarkers for Clinical Practice in Colorectal Cancer (Bonilla et al., 2023)</i>	Estabelecer um consenso ibero-americano sobre a incorporação de novos biomarcadores, especialmente a biópsia líquida, na prática clínica do câncer colorretal.	A detecção e análise de biomarcadores tumorais circulantes (ctDNA, CTCs, microRNAs e exossomos) oferece benefícios significativos para detecção precoce, monitoramento terapêutico e identificação de recidivas, embora ainda existam desafios relacionados à padronização metodológica e custos de implementação.
<i>Explorative cost-effectiveness analysis of colorectal cancer recurrence detection with next-generation sequencing liquid biopsy in Spain, France, and Germany (Schramm et al., 2024)</i>	Analisar custo-efetividade da utilização de biópsia líquida com sequenciamento de nova geração para detectar recorrência de câncer colorretal na Espanha, França e Alemanha	O estudo encontrou diferenças significativas nos custos e benefícios entre os três países, devido às variações nos sistemas de saúde. A variação na acessibilidade ao teste influenciou no tempo de detecção precoce da recorrência, nos resultados clínicos dos pacientes e nas taxas de custo-benefício para os sistemas de saúde.
<i>Circulating Tumor DNA and Management of Colorectal Cancer. (Krell et al., 2024)</i>	Realizar uma revisão sobre o uso do DNA tumoral circulante no manejo do câncer colorretal, analisando seu papel como biomarcador para prognóstico e recorrência.	O ctDNA se apresentou como uma ferramenta promissora para monitoramento não invasivo da doença, eficaz na detecção precoce de recorrência e no monitoramento da resposta ao tratamento e permitiu identificar pacientes com maior risco de recorrência, especialmente em câncer colorretal estágio II, contribuindo para decisões terapêuticas personalizadas.

Fonte: Do autor

Os estudos analisados demonstram a capacidade da biópsia líquida em detectar recidivas precocemente, através da constatação de alterações moleculares com antecedência, permitindo ajustes terapêuticos mais personalizado, validando o uso do ctDNA, ao demonstrar que níveis elevados de deste marcador estão diretamente relacionados com estágios mais avançados da doença e pior prognóstico, alcançando taxas

de precisão superiores a 85% em alguns casos (KRELL *et al*, 2024).

5.6. Classificação dos Níveis de Evidência

A classificação dos estudos selecionados para esta revisão integrativa foi realizada de acordo com um sistema hierárquico de níveis de evidência, que é amplamente utilizado para avaliar a qualidade metodológica das pesquisas incluídas. Este sistema categoriza os estudos em sete níveis, com base na robustez do desenho e na força das evidências apresentadas. A seguir, apresentamos a classificação dos estudos selecionados:

Nadal *et al.* (2017): Este estudo foi classificado como Nível 5, pois trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre o DNA tumoral circulante no câncer colorretal. Apesar da análise abrangente e relevante do tema, não segue a metodologia sistemática característica de níveis mais altos de evidência.

Barros *et al.* (2018): Classificado como Nível 4, pois se trata de um estudo observacional descritivo (prova de conceito) que avaliou a viabilidade técnica da biópsia líquida para detecção de DNA tumoral circulante. A ausência de grupo controle, o caráter descritivo, sem análise de desfechos clínicos específicos, justificam a classificação.

Massihnia *et al.* (2019): Classificado como Nível 1, o estudo é uma revisão sistemática bem conduzida que avaliou extensivamente a literatura disponível sobre biópsia líquida no câncer retal. Apresenta metodologia rigorosa na seleção e análise dos estudos, incluindo 838 registros iniciais e 25 estudos na análise final, além da categorização sistemática das aplicações em diagnóstico, valor preditivo e prognóstico.

Faulkner *et al.* (2022): Este estudo foi classificado como Nível 1, pois consiste em uma revisão sistemática com meta-análise, que representa o mais alto nível na hierarquia das evidências científicas. A metodologia rigorosa empregada na seleção e análise dos estudos, junto com a abordagem sistemática na avaliação do uso do ctDNA para detecção de doença residual mínima em câncer colorretal, fundamenta esta classificação.

Zhou *et al.* (2022): Este estudo foi classificado como Nível 1 de evidência científica, por ser uma revisão sistemática da literatura que analisou de forma abrangente e metodológica o uso da biópsia líquida no câncer colorretal. A revisão sistemática seguiu uma metodologia rigorosa e uma análise crítica dos estudos existentes.

Santini *et al.* (2023): Este estudo foi classificado como Nível 5, haja visto tratar de

uma revisão narrativa da literatura sobre a abordagem de rede em líquidômica. Embora forneça uma análise abrangente e sistemática do conhecimento atual, consiste em uma síntese qualitativa da evidência disponível.

Chang *et al.* (2023): Nível 1, pois é uma revisão sistemática com meta-análise bem conduzida, seguindo diretrizes rigorosas como PRISMA 2020 e utilizando ferramentas de avaliação de qualidade como AMSTAR 2. A metodologia robusta, incluindo uma busca abrangente da literatura e análise estatística apropriada, fornece o mais alto nível de evidência.

Baraniskin *et al.* (2023): Este estudo foi classificado como Nível 4, sendo um relato de caso clínico que acompanha longitudinalmente um único paciente após ressecção de carcinoma de reto e metástases hepáticas. Embora apresente dados relevantes, o estudo com apenas um paciente limita a generalização dos resultados.

Bonilla *et al.* (2023): Classificado como Nível 4, pois se trata de uma revisão de consenso baseada em evidências e opiniões de especialistas ibero-americanos sobre biomarcadores no câncer colorretal. Embora apresente uma análise abrangente e sistemática da literatura, consiste em uma síntese de evidências e recomendações de especialistas.

Schramm *et al.* (2024): Classificado como Nível 3, este estudo é uma análise baseada em dados clínicos já existentes, utilizando modelagem matemática para avaliar a relação custo-efetividade da biópsia líquida com NGS. Embora seja bem estruturado e utilize dados de alta qualidade, a natureza exploratória e dependência de dados secundários contribuem para sua classificação.

Krell, Llera e Brown (2024): Este estudo foi classificado como Nível 5, pois consiste em uma revisão narrativa da literatura. Embora forneça uma síntese relevante do conhecimento sobre o tema, não apresenta uma metodologia sistemática de busca e análise dos estudos incluídos.

A análise dos estudos selecionados para esta revisão demonstra que a biópsia líquida se apresenta como uma ferramenta promissora no manejo do câncer colorretal, oferecendo perspectivas inovadoras para diagnóstico, monitoramento e personalização do tratamento do CCR. Os estudos de Baraniskin *et al.* (2023) e Barros *et al.* (2018) confirmam a utilidade desta técnica na detecção precoce e no acompanhamento da

evolução da doença.

Faulkner *et al.* (2022) enfatizam a capacidade da biópsia líquida em detectar mutações específicas associadas à resistência a tratamentos medicamentosos, permitindo ajustes terapêuticos mais oportunos. Assim como Bonila *et al.* (2023) e Chang *et al.* (2023) destacam o potencial na identificação de mecanismos de resistência terapêutica.

No entanto, como evidenciado por Santini *et al.* (2023) e Zhou *et al.* (2022), existem limitações a serem superadas, incluindo a necessidade de padronização metodológica e redução de custos. Como enfatizado por Nadal *et al.* (2017), são necessários mais estudos, em especial incluindo a avaliação da validade clínica prognóstica do monitoramento do CRC e sobre o desenvolvimento de técnicas mais sensíveis e acessíveis de biópsia líquida a fim de que seus benefícios possam ser disponibilizados na prática clínica.

6. CONCLUSÃO

A análise da literatura sobre a utilização da biópsia líquida no monitoramento de pacientes com câncer colorretal demonstra o significativo impacto deste método para a oncologia. Esta ferramenta se apresenta como uma inovação na abordagem diagnóstica, monitoramento e manejo terapêutico do câncer colorretal, permitindo uma avaliação dinâmica e em tempo real da evolução tumoral.

Os benefícios prognósticos da biópsia líquida, apesar de ainda escassos, podem ser considerados mediante a possibilidade de detecção precoce de recidivas, pela viabilidade do monitoramento da resposta terapêutica, através da identificação de mecanismos de resistência aos tratamentos e pela caracterização molecular do tumor. Ademais, em relação aos métodos convencionais, como a biópsia líquida tecidual, a técnica em estudo neste trabalho, viabiliza realizar a avaliação longitudinal do tumor sem necessidade de técnicas invasivas.

Apesar das suas vantagens, destaca-se também que a tecnologia ainda enfrenta algumas limitações, como a baixa sensibilidade do exame em estágios iniciais da doença, necessidade de padronização técnica e seu custo-efetividade. Estes desafios não diminuem o potencial da biópsia líquida, mas demonstram a necessidade de mais pesquisas na área e maior desenvolvimento tecnológico para aprimorar sua aplicação.

Os resultados desta revisão sugerem, portanto, que a integração da biópsia líquida no arsenal diagnóstico e terapêutico do câncer colorretal tem potencial para fomentar melhorias no desfecho dos pacientes, permitindo intervenções precoces e ajustes terapêuticos mais precisos. Entretanto, são necessários avanços para melhorar a sensibilidade das técnicas de detecção, reduzir custos e garantir uma padronização dos procedimentos.

O presente trabalho recomenda, portanto, a continuidade dos estudos sobre a biópsia líquida no contexto do câncer colorretal, com ênfase na investigação dos seus mecanismos e do impacto nos resultados prognósticos, a fim de sanar as dificuldades ainda existentes. A continuidade dos avanços, em especial baseados em evidências científicas sólidas, serão de grande importância para garantir a incorporação da biópsia líquida no cotidiano da prática médica e no favorecimento do seu acesso a mais pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALVES, I. K. A. et al.** Câncer colorretal: prevenção, diagnóstico e tratamento. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 6, n. 8, p. 4143–4152, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n8p4143-4152. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/3137>. Acesso em: 24 fev. 2025.
- BARANISKIN, A. et al.** Liquid biopsy can cure early colorectal cancer recurrence – Case report. *Frontiers in Oncology*, v. 13, 2023. DOI: 10.3389/fonc.2023.1141833.
- BARROS, B. D. F. et al.** Liquid biopsy in colorectal cancer: A proof of concept study. *Frontiers in Oncology*, v. 8, n. 306, 2018.
- BINEFA, G. et al.** Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, p. 6786-808, 2014.
- BONILLA, C. E. et al.** Ibero-American consensus review and incorporation of new biomarkers for clinical practice in colorectal cancer. *Cancers*, [S. l.], v. 15, n. 4373, 2023.
- CHANG, L. et al.** Prognostic value of ctDNA detection in patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *The Oncologist*, v. 28, p. e1198-e1208, 2023. DOI: 10.1093/oncolo/oyad151.
- COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS (CAP).** The liquid biopsy. 2022. Disponível em: <https://www.cap.org/member-resources/articles/the-liquid-biopsy>. Acesso em: 24 jan. 2025.
- FAULKNER, L. G. et al.** The utility of ctDNA in detecting minimal residual disease following curative surgery in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer*, v. 128, p. 297-309, 2023.
- FAVARATO, M. H. S. et al.** Manual do Residente de Clínica Médica. 3. ed. p. 901-902, 2023.
- GUDE, S. S. et al.** Colorectal cancer diagnostic methods: The present and future. *Cureus*, v. 15, n. 4, e37622, 2023. DOI: 10.7759/cureus.37622.
- GUINNEY, J. et al.** The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine*, v. 21, n. 11, p. 1350-1356, 2015. DOI: 10.1038/nm.3967.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA).** Câncer de cólon e reto. Brasília, DF: INCA, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios/cancer-de-colon-e-reto>. Acesso em: 14 jan. 2025.
- KRELL, M.; LLERA, B.; BROWN, Z. J.** Circulating tumor DNA and management of colorectal cancer. *Cancers*, [S. l.], v. 16, n. 21, 2024. DOI: 10.3390/cancers16000021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers16000021>. Acesso em: 21 fev. 2025.
- LEE, S. et al.** Clinical implication of liquid biopsy in colorectal cancer patients treated with metastasectomy. *Cancers*, [S. l.], v. 13, n. 13, p. 2231, 2021. DOI: 10.3390/cancers13092231.

- MASSIHNIA, D. et al.** Liquid biopsy for rectal cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, v. 79, 2019. DOI: 10.1016/j.ctrv.2019.101893.
- NADAL, C. et al.** Future perspectives of circulating tumor DNA in colorectal cancer. *Tumor Biology*, v. 1, p. 1-14, maio 2017. DOI: 10.1177/1010428317705749.
- SANTINI, D. et al.** Network approach in liquidomics landscape. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 42, n. 193, 2023. DOI: 10.1186/s13046-023-02743-9.
- SCHRAMM, W.; HOLLENBENDERS, Y.; KURSCHEIDT, M.** Explorative cost-effectiveness analysis of colorectal cancer recurrence detection with next-generation sequencing liquid biopsy in Spain, France, and Germany. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, v. 17, p. 1-16, 2024. DOI: 10.1177/17562848241248246.
- SIRAVEGNA, G. et al.** Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 14, n. 9, p. 531-548, 2017.
- TARAZONA, N. et al.** Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Annals of Oncology*, v. 30, n. 11, p. 1804-1812, 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdz390.
- SUZUKI, T. et al.** Detection of circulating tumor DNA in patients of operative colorectal and gastric cancers. *Oncotarget*, v. 11, p. 3198-3207, 2020. DOI: 10.18632/oncotarget.27682.
- WANG, Z. et al.** Can circulating tumor DNA provide a measurement of disease burden to stratify the risk of recurrence in patients with resected colorectal cancer during postoperative surveillance? *JAMA Oncology*, 2019. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0519.
- ZHOU, J. et al.** Serial circulating tumor DNA in predicting and monitoring the effect of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: A prospective multicenter study. *Clinical Cancer Research*, 2021. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2299.
- ZHOU, H. et al.** Liquid biopsy at the frontier of detection, prognosis and progression monitoring in colorectal cancer. *Molecular Cancer*, v. 21, n. 86, 2022. DOI: 10.1186/s12943-022-01556-2.