

Desafios na detecção de doença residual mínima no câncer colorretal: das limitações do ctDNA às perspectivas dos biomarcadores alternativos da biópsia líquida

Challenges in detecting minimal residual disease in colorectal cancer: from the limitations of ctDNA to the perspectives of alternative liquid biopsy biomarkers

Luísa Carvalho de Souza¹

Ana Beatriz Campião de Sá Queiroga²

Ciro Brasil Campos³

Beatriz Estrella Souza⁴

Resumo

O câncer colorretal apresenta alta incidência e risco de recorrência mesmo após tratamento curativo, frequentemente devido à presença de doença residual mínima (DRM). A detecção precoce dessa condição é fundamental para melhorar o prognóstico e orientar decisões terapêuticas. Nesse contexto, o DNA tumoral circulante (ctDNA) destaca-se como importante biomarcador, capaz de identificar recidivas antes dos métodos tradicionais. Entretanto, o ctDNA apresenta limitações, especialmente em cenários de baixa carga tumoral, podendo gerar resultados falso-negativos. Diante disso, biomarcadores alternativos da biópsia líquida, como exossomos, microRNAs, células tumorais circulantes e marcadores epigenéticos, surgem como estratégias complementares para aumentar a sensibilidade diagnóstica. Dessa forma, a integração de múltiplos biomarcadores, aliada a avanços tecnológicos e inteligência artificial, representa uma abordagem promissora para aprimorar a detecção da DRM, permitindo um monitoramento

¹ Centro Universitário de Brasília, UniCEUB – Brasília – Distrito Federal – Brasil.

² Centro Universitário de Brasília, UniCEUB – Brasília – Distrito Federal – Brasil.

³ Centro Universitário de Brasília, UniCEUB – Brasília – Distrito Federal – Brasil.

⁴ Centro Universitário de Brasília, UniCEUB – Brasília – Distrito Federal – Brasil.

mais preciso, personalizado e potencialmente capaz de melhorar os desfechos clínicos no câncer colorretal.

Palavras-Chave: DNA tumoral circulante; Doença residual mínima; Câncer colorretal

Abstract

Colorectal cancer has a high incidence and a significant risk of recurrence even after curative treatment, often due to the presence of minimal residual disease (MRD). Early detection of this condition is essential to improve prognosis and guide therapeutic decisions. In this context, circulating tumor DNA (ctDNA) stands out as an important biomarker capable of identifying recurrences earlier than traditional methods. However, ctDNA has limitations, particularly in settings of low tumor burden, which may result in false-negative findings. Therefore, alternative liquid biopsy biomarkers, such as exosomes, microRNAs, circulating tumor cells, and epigenetic markers, have emerged as complementary strategies to increase diagnostic sensitivity. Thus, the integration of multiple biomarkers, combined with technological advances and artificial intelligence, represents a promising approach to improve MRD detection, enabling more accurate and personalized monitoring and potentially improving clinical outcomes in colorectal cancer.

Keywords: Circulating tumor DNA; Minimal residual disease; Colorectal cancer.

1 Introdução

O câncer colorretal (CCR) está entre as neoplasias malignas mais incidentes e representa uma das principais causas de mortalidade relacionada ao câncer em todo o mundo. Apesar dos avanços no rastreamento, no tratamento cirúrgico e nas terapias sistêmicas, uma parcela significativa dos pacientes submetidos à ressecção com intenção curativa desenvolve recorrência da doença, frequentemente devido à persistência de células tumorais residuais não detectadas pelos métodos convencionais de monitoramento.

Nesse contexto, a doença residual mínima (DRM) emergiu como um importante marcador prognóstico e ferramenta potencial para a personalização terapêutica. A identificação precoce de vestígios tumorais após o tratamento primário possibilita uma avaliação mais precisa do risco de recorrência, contribuindo para decisões relacionadas à terapia adjuvante e ao acompanhamento clínico. Entre as estratégias atualmente disponíveis, a análise do DNA tumoral circulante (circulating tumor DNA – ctDNA) têm demonstrado elevada especificidade e forte associação com recorrência precoce, consolidando-se como uma das abordagens mais promissoras para a

detecção de DRM no câncer colorretal.

Entretanto, evidências recentes indicam que o desempenho do ctDNA ainda apresenta limitações relevantes. A baixa quantidade de material tumoral circulante em pacientes com carga tumoral residual mínima, a heterogeneidade biológica dos tumores, as diferenças entre plataformas analíticas e a ocorrência de resultados falso-negativos podem comprometer a sensibilidade do método. Além disso, estudos recentes sugerem que parte dos pacientes que apresentam recorrência clínica permanece com resultados negativos para ctDNA durante períodos significativos de acompanhamento, evidenciando lacunas na capacidade de detecção dessa tecnologia.

Diante desses desafios, cresce o interesse por biomarcadores emergentes da biópsia líquida, incluindo RNA não codificante circulante, assinaturas epigenéticas, células tumorais circulantes (CTCs) e biomarcadores derivados de exossomos. Essas abordagens apresentam potencial para ampliar a sensibilidade diagnóstica, capturar diferentes aspectos da biologia tumoral e fornecer informações adicionais sobre progressão, resposta terapêutica e recorrência. Em especial, os biomarcadores exossomais vêm sendo investigados como uma alternativa promissora devido à sua estabilidade biológica, abundância na circulação e capacidade de refletir alterações moleculares do microambiente tumoral.

Dessa forma, considerando a crescente incorporação da doença residual mínima na oncologia de precisão e as limitações ainda existentes dos ensaios baseados em ctDNA, torna-se fundamental discutir o papel desses novos biomarcadores da biópsia líquida e sua potencial contribuição para o aprimoramento da detecção precoce de recorrência no câncer colorretal.

2 Objetivo

Analisar os desafios da detecção da doença residual mínima no câncer colorretal, discutindo as limitações dos ensaios baseados em ctDNA e o potencial dos biomarcadores emergentes da biópsia líquida para a identificação precoce da recorrência tumoral.

3 Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo, realizada com o objetivo de analisar os desafios da detecção da doença residual mínima no câncer colorretal.

A busca bibliográfica foi conduzida na base de dados PubMed, utilizando combinações dos seguintes descritores em inglês: “colorectal cancer”, “minimal residual disease”, “molecular

residual disease”, “circulating tumor DNA”, “ctDNA”, “liquid biopsy”, “exosomal biomarkers”, “circulating tumor cells”, “microRNA” e “methylation biomarkers”, associados pelos operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, metanálises e estudos observacionais publicados entre 2021 e 2025, em inglês, que abordassem a detecção de doença residual mínima no câncer colorretal por meio de biópsia líquida, com ênfase em ctDNA e biomarcadores emergentes, como exossomos, microRNAs, células tumorais circulantes e marcadores epigenéticos. Foram excluídos trabalhos duplicados, estudos sem relação direta com o tema e publicações sem acesso ao texto integral.

Os dados extraídos foram organizados em tabela sinóptica e analisados de forma descritiva, visando sintetizar as evidências acerca das limitações do ctDNA e das perspectivas oferecidas pelos biomarcadores alternativos na detecção precoce da recorrência tumoral.

4 Resultados e Discussão

Autor/Ano	País	Objetivo	Delineamento	Biomarcador Avaliado	Principais Resultados
------------------	-------------	-----------------	---------------------	-----------------------------	------------------------------

Abidoye et al., 2025	EUA	Sintetizar o papel do ctDNA na detecção de MRD e avaliar ensaios clínicos.	Artigo de revisão.	ctDNA.	O ctDNA supera os fatores clinicopatológicos tradicionais como marcador de MRD e auxilia em decisões de adjuvância.
Argilés et al., 2025	EUA, Alemanha, Espanha	Revisar o papel da imunoterapia (Pembrolizumabe) em câncer colorretal (CRC) com instabilidade de microssatélites (MSI-H).	Revisão bibliográfica/ Comentário.	Status de MSI.	A imunoterapia apresenta benefícios superiores de sobrevida em pacientes MSI-H em comparação à quimioterapia convencional.
Arisi et al., 2022	EUA	Examinar o papel do ctDNA na oncologia de precisão e manejo do CRC precoce e tardio.	Artigo de revisão.	ctDNA.	O ctDNA permite uma avaliação não invasiva do perfil genômico e monitoramento em tempo real da carga tumoral.
Bent et al., 2022	EUA	Discutir o uso diagnóstico e prognóstico do ctDNA para personalizar a	Artigo de revisão/ perspectiva.	ctDNA e miRNAs.	O ctDNA permite identificar pacientes de alto risco que se beneficiam da

		terapia adjuvante.			quimioterapia precoce.
Chakrabarti et al., 2022	EUA	Discutir como a tecnologia de ctDNA pode guiar o tratamento após cirurgia curativa.	Artigo de revisão.	ctDNA.	A detecção de ctDNA indica a presença de doença residual e precede a recorrência radiológica em vários meses.
Chidharla et al., 2023	EUA	Realizar metanálise sobre o ctDNA no período pós-cirúrgico e pós-adjuvante.	Revisão sistemática e metanálise.	ctDNA.	A positividade do ctDNA pós-cirúrgico associou-se a uma menor sobrevida livre de recorrência (HR 7,27).
Emiloju et al., 2024	EUA	Avaliar a incorporação do ctDNA na rotina clínica do manejo de pacientes com CRC.	Coorte retrospectiva (análise de prontuários).	ctDNA.	O teste de ctDNA influenciou ações clínicas (como antecipação de exames) e correlacionou-se com a recorrência radiográfica.
Henriksen et al., 2022	Dinamarca e Espanha	Explorar o benefício da análise serial de ctDNA e suas taxas de crescimento.	Estudo multicêntrico internacional.	ctDNA.	A detecção serial de ctDNA pós-operatório e pós-adjuvante é um forte preditor de

					recorrência e sobrevida.
Ho et al., 2024	Hong Kong	Resumir biomarcadores sanguíneos e tecnologias de isolamento na biópsia líquida.	Artigo de revisão.	CTCs, ctDNA, RNA, Proteínas e EVs.	Tecnologias altamente sensíveis são essenciais para isolar biomarcadores em baixas concentrações no sangue.
Igder et al., 2024	Irã e EUA	Resumir técnicas para avaliar alterações genéticas e epigenéticas em ácidos nucleicos circulantes.	Artigo de revisão.	cfDNA, ctDNA, cfRNA e ctRNA.	A análise de CtnAs é uma ferramenta diagnóstica valiosa que reflete traços moleculares do tumor de forma dinâmica.
Jain et al., 2024	Ásia e Oriente Médio	Descrever a utilização real de testes de MRD livres de tecido ("tissue-free").	Estudo observacional de mundo real.	ctDNA.	Testes de MRD impactam significativamente as decisões de tratamento no cenário clínico real.
Loeffler et al., 2025	Alemanha e Japão	Integrar Deep Learning (histologia) e ctDNA para prever a sobrevida de pacientes.	Coorte retrospectiva e prospectiva.	ctDNA.	A combinação de inteligência artificial em lâminas de patologia com o status de ctDNA melhora a

					estratificação de risco.
Ma et al., 2025	China	Resumir técnicas atuais de detecção de MRD baseadas em ctDNA.	Artigo de revisão.	ctDNA e Metilação.	O ctDNA-MRD tem alto potencial para impactar decisões clínicas e prever a resposta ao tratamento.
Malla et al., 2022	EUA	Fornecer uma visão geral das plataformas de ctDNA e suas aplicações clínicas.	Artigo de revisão.	ctDNA e Metilação.	O uso do ctDNA expandiu da doença avançada para a detecção de MRD e detecção precoce.
Nakamura et al., 2024 (COSMOS)	Japão	Avaliar o desempenho de um ensaio de ctDNA epigenômico para predição de recorrência.	Estudo observacional prospectivo e multicêntrico.	ctDNA (Epigenômico).	A detecção de ctDNA foi associada a um risco significativamente maior de recorrência (HR 16,70).
Nakamura et al., 2024 (GALAXY)	Japão e Taiwan	Avaliar o valor prognóstico e preditivo da detecção de ctDNA pós-cirúrgico.	Estudo prospectivo, multicêntrico e observacional.	ctDNA.	A positividade do ctDNA pós-cirúrgico correlacionou-se e significativamente com alto risco de

					recorrência e benefício da quimioterapia adjuvante.
Nakamura et al., 2025 (xM)	Japão e Taiwan	Validar clinicamente um ensaio de MRD "tumor-naïve" (independente de tecido).	Estudo prospectivo (subanálise do GALAXY).	ctDNA (Metilação e variantes).	O ensaio detectou MRD de forma sensível e previu a recorrência com alta precisão.
Parikh et al., 2021	EUA	Avaliar a viabilidade da detecção de MRD sem informação prévia do tumor.	Estudo de avaliação técnica e clínica.	ctDNA (Genômico e Epigenômico).	O ensaio apenas em plasma mostrou sensibilidade e especificidade comparáveis às abordagens informadas pelo tumor.
Raza et al., 2022	Catar	Discutir biópsia líquida como biomarcadores preditivos e prognósticos dinâmicos.	Artigo de revisão.	ctDNA, CTCs, Exossomos e miRNAs.	O monitoramento dinâmico permite o diagnóstico precoce e a previsão de resistência terapêutica.
Soueid et al., 2024	França e Líbano	Resumir resultados sobre o desempenho do ctDNA como marcador prognóstico.	Artigo de revisão.	ctDNA e Metilação.	ctDNA é uma ferramenta sensível para identificar recorrência precoce e guiar

					a seleção de pacientes para adjuvância.
Tao et al., 2024	China	Revisar CTCs, ctDNA e TEPs como novos biomarcadores para CRC.	Artigo de revisão.	ctDNA, CTCs e TEPs.	Componentes tumorais no sangue auxiliam no estadiamento e na predição de metástases.
Ziranu et al., 2025	Itália	Revisar o panorama da biópsia líquida em CRC (biomarcadores e evidências).	Artigo de revisão.	ctDNA, CTCs, RNAs e TEPs.	A biópsia líquida ajuda no rastreamento precoce e no monitoramento da evolução clonal e resistência.

Fonte: Elaborada pelos autores (2026).

A doença residual mínima (DRM) é conceituada como a presença de células neoplásicas ou fragmentos de DNA tumoral que persistem no organismo em níveis indetectáveis pelos métodos diagnósticos tradicionais após o tratamento de intenção curativa (CHAKRABARTI et al., 2022; MA et al., 2025). A identificação deste estado residual molecular possui importante valor prognóstico, uma vez que sua presença correlaciona-se diretamente com o risco de recorrência da doença, sendo considerada a principal causa da recorrência local e das metástases à distância no câncer colorretal (MA et al., 2025; JAIN et al., 2024). Entretanto, o seguimento convencional, baseado no monitoramento do CEA, exames de imagem e colonoscopia, apresenta limitações significativas, pois carece de sensibilidade e especificidade para detectar a doença em estágio microscópico, frequentemente identificando a recidiva apenas quando a intervenção curativa já não é mais viável (NAKAMURA et al., 2024; ARISI et al., 2022; BENT et al., 2022). Nesse cenário, a biópsia líquida tem despertado crescente interesse por constituir uma ferramenta dinâmica e minimamente invasiva capaz de capturar a heterogeneidade tumoral e antecipar a detecção da DRM em vários meses em relação aos exames radiológicos, possibilitando uma personalização mais precisa da terapia adjuvante (CHAKRABARTI et al., 2022; MALLA et al., 2022; RAZA et al., 2022).

Nesse contexto, o DNA tumoral circulante (ctDNA) consolidou-se como o biomarcador central da biópsia líquida por sua competência intrínseca em espelhar, de maneira não invasiva e dinâmica, as alterações genômicas e epigenômicas do tumor primário e de suas metástases (ARISI et al., 2022; MALLA et al., 2022; TAO et al., 2024). A relevância clínica desse marcador é sustentada por evidências robustas que associam a detecção molecular no cenário pós-operatório a um risco de recidiva drasticamente superior, com taxas de recorrência que superam significativamente os preditores clinicopatológicos e marcadores tumorais tradicionais (NAKAMURA et al., 2024; ABIDOYE et al., 2025; CHIDHARLA et al., 2023). Um diferencial determinante é a capacidade do ctDNA de antecipar a detecção da recorrência clínica em vários meses frente aos exames de imagem, apresentando um lead time mediano que favorece uma janela estratégica para intervenção precoce (SOUEIDY et al., 2024; HENRIKSEN et al., 2022; PARIKH et al., 2021). Essa sensibilidade permite uma estratificação prognóstica precisa e fundamenta a personalização da decisão terapêutica, viabilizando a escalada do tratamento em pacientes com DRM positiva ou a desescalada segura naqueles com resultados negativos (NAKAMURA et al., 2024; CHAKRABARTI et al., 2022; SOUEIDY et al., 2024).

Apesar de seu expressivo valor prognóstico e de seu potencial para orientar decisões terapêuticas individualizadas, o ctDNA apresenta limitações biológicas intrínsecas que restringem sua aplicabilidade em determinados cenários clínicos. Entre elas, destaca-se a liberação extremamente reduzida de material genético em situações de mínima carga tumoral, nas quais a fração de DNA tumoral circulante pode representar menos de 0,1% do DNA livre total presente no plasma de pacientes submetidos à ressecção cirúrgica (MA et al., 2025; ARISI et al., 2022; ABIDOYE et al., 2025). Além disso, sua detecção é influenciada pela heterogeneidade espaço-temporal dos tumores e pelos diferentes padrões de shedding tumoral, que variam de acordo com a taxa proliferativa e o turnover celular de cada neoplasia (MA et al., 2025; ZIRANU et al., 2025; TAO et al., 2024). Outro aspecto relevante refere-se ao impacto do sítio da doença sobre a sensibilidade do método. Enquanto metástases hepáticas tendem a liberar maiores quantidades de ctDNA na circulação, lesões pulmonares e peritoneais apresentam taxas de detecção significativamente inferiores em razão de barreiras biológicas que dificultam a entrada desses fragmentos no sistema circulatório (NAKAMURA et al., 2024; SOUEIDY et al., 2024; CHAKRABARTI et al., 2022; MALLA et al., 2022). Como consequência, um dos principais desafios associados ao uso do ctDNA é a ocorrência de resultados falso-negativos, capazes de sugerir equivocadamente a ausência de doença residual e comprometer a segurança de estratégias

terapêuticas baseadas na desintensificação do tratamento (CHAKRABARTI et al., 2022; MA et al., 2025; ABIDOYE et al., 2025).

Além das limitações biológicas, a implementação clínica do ctDNA também enfrenta importantes desafios analíticos e metodológicos. A coexistência de diferentes plataformas de detecção, como o sequenciamento de nova geração (NGS) e a PCR digital (ddPCR), resulta em variações na sensibilidade analítica e na capacidade de identificar alterações moleculares, especialmente aquelas não previamente conhecidas, dificultando a uniformização dos resultados obtidos entre diferentes centros e estudos (MA et al., 2025; ARISI et al., 2022; SOUEIDY et al., 2024). Soma-se a isso a ausência de padronização dos pontos de corte (cut-offs) e a considerável variabilidade dos protocolos laboratoriais, abrangendo desde os métodos de coleta e armazenamento das amostras até as etapas de processamento e centrifugação do plasma, o que limita a comparabilidade e a reprodutibilidade dos achados disponíveis na literatura (SOUEIDY et al., 2024; ZIRANU et al., 2025; IGDER et al., 2024). Outro fator limitante é o custo operacional elevado e a necessidade de uma infraestrutura altamente especializada, incluindo suporte avançado de bioinformática, o que restringe a aplicação rotineira dessas tecnologias a grandes centros de referência (MA et al., 2025; HO et al., 2024; TAO et al., 2024).

Diante das limitações observadas na utilização do ctDNA, cresce o interesse por biomarcadores alternativos da biópsia líquida capazes de complementar ou superar algumas dessas barreiras. Nesse contexto, Os exossomos apresentam-se como biomarcadores de alto valor biológico devido à estabilidade conferida por sua bicamada lipídica, que protege o material genético e proteico da degradação enzimática no ambiente plasmático (RAZA et al., 2022; ZIRANU et al., 2025). Essa robustez estrutural permite que essas vesículas transportem um conteúdo molecular rico e diversificado, integrando frações de DNA, proteínas e variadas espécies de RNA que espelham de forma fidedigna a biologia das células tumorais de origem (RAZA et al., 2022; ZIRANU et al., 2025; HO et al., 2024). No cenário da doença residual mínima, o mecanismo de secreção ativa por células vivas confere a esses marcadores um potencial relevante para a detecção de sinais neoplásicos mesmo em condições de baixa carga tumoral, superando as limitações da liberação passiva de outros componentes (RAZA et al., 2022; HO et al., 2024). Todavia, a translação dessas vantagens para a prática oncológica permanece condicionada à superação da alta complexidade técnica e da variabilidade inerente aos atuais métodos de isolamento, que dificultam a obtenção de amostras com pureza satisfatória (ZIRANU et al., 2025; HO et al., 2024).

Entre os componentes moleculares transportados pelos exossomos, os microRNAs (miRNAs) têm recebido destaque crescente devido ao seu potencial diagnóstico e prognóstico no câncer colorretal. Assinaturas moleculares específicas, como o miR-21, miR-210 e miR-92a, têm demonstrado uma estreita correlação com o risco de metástases e o prognóstico de sobrevida no câncer colorretal, consolidando esses marcadores como indicadores clínicos de alto valor (RAZA et al., 2022; ZIRANU et al., 2025; IGDER et al., 2024). Essa aplicabilidade diagnóstica é sustentada pela notável estabilidade plasmática dos microRNAs (miRNAs), que permanecem protegidos da degradação enzimática por estarem encapsulados em exossomos ou ligados a proteínas transportadoras (RAZA et al., 2022; ZIRANU et al., 2025; IGDER et al., 2024; HO et al., 2024; TAO et al., 2024). No cenário da doença residual mínima, tais moléculas surgem como um recurso estratégico para complementar a análise do ctDNA, uma vez que conseguem capturar sinais de proliferação celular e alterações epigenéticas que podem passar despercebidos em avaliações isoladas de fragmentos de DNA (BENT et al., 2022; ZIRANU et al., 2025; TAO et al., 2024; HO et al., 2024). Contudo, a translação desses benefícios para a prática oncológica enfrenta barreiras significativas devido à acentuada variabilidade dos resultados entre os estudos, frequentemente influenciada por fatores pré-analíticos e diferentes técnicas de isolamento (ZIRANU et al., 2025; IGDER et al., 2024; HO et al., 2024).

Além dos biomarcadores moleculares derivados da biópsia líquida, as células tumorais circulantes (CTCs) oferecem uma perspectiva complementar por possibilitarem a avaliação direta de células neoplásicas viáveis na circulação, sendo um componente essencial para a compreensão da biologia sistêmica do câncer (ZIRANU et al., 2025; HO et al., 2024; RAZA et al., 2022; MALLA et al., 2022). Essas células desempenham um papel biológico central na progressão neoplásica, sendo interpretadas como as "sementes" fundamentais da disseminação metastática ao invadirem a circulação para colonizar órgãos distantes (TAO et al., 2024; RAZA et al., 2022; HO et al., 2024). Nesse sentido, a detecção e a contagem elevada de CTCs correlacionam-se com desfechos clínicos desfavoráveis e reduções nas taxas de sobrevida, reforçando seu potencial valor prognóstico na gestão do paciente oncológico (TAO et al., 2024; ZIRANU et al., 2025; RAZA et al., 2022; IGDER et al., 2024). Entretanto, a translação desse biomarcador para a rotina clínica é severamente restringida, apresentando como o maior entrave metodológico a dependência de sistemas de captura baseados na proteína EpCAM, que tendem a negligenciar subpopulações celulares em transição epitélio-mesenquimal, justamente aquelas com maior potencial invasivo (TAO et al., 2024; ZIRANU et al., 2025; HO et al., 2024; IGDER et al., 2024).

Complementando as abordagens baseadas em biomarcadores moleculares e celulares, as alterações epigenéticas vêm emergindo como uma estratégia promissora para ampliar a sensibilidade da biópsia líquida na detecção da doença residual mínima. Nesse contexto, a metilação do DNA destaca-se por representar um dos eventos moleculares mais precoces da carcinogênese colorretal, ocorrendo muitas vezes antes mesmo do surgimento de mutações genômicas estruturais detectáveis (ABIDOYE et al., 2025; TAO et al., 2024; RAZA et al., 2022; ZIRANU et al., 2025). Sob uma perspectiva analítica, esses marcadores de metilação oferecem uma maior estabilidade biológica e robustez no sistema circulatório quando comparados a variantes genéticas isoladas, favorecendo uma captura mais consistente dos sinais tumorais presentes no plasma (RAZA et al., 2022; TAO et al., 2024; ABIDOYE et al., 2025). A relevância clínica dessa abordagem é reforçada por evidências que demonstram que a integração de assinaturas epigenômicas podem elevar a sensibilidade da biópsia líquida em até 36% em relação à análise exclusiva de mutações, apresentando excelente desempenho na detecção de neoplasias em estágios iniciais (MA et al., 2025; PARIKH et al., 2021; BENT et al., 2022; TAO et al., 2024). Contudo, apesar desses resultados promissores, sua incorporação definitiva à rotina oncológica permanece condicionada à validação em grandes coortes prospectivas e à superação da carência de padronização metodológica entre os diferentes centros de pesquisa (NAKAMURA et al., 2024; TAO et al., 2024; RAZA et al., 2022; IGDER et al., 2024).

A comparação entre os principais biomarcadores da biópsia líquida evidencia que cada analito explora dimensões distintas da biologia tumoral e, conseqüentemente, apresenta vantagens e limitações próprias para a detecção da doença residual mínima. O ctDNA permanece como o marcador mais consolidado para o monitoramento molecular em tempo real, porém sua sensibilidade pode ser comprometida em cenários de baixa carga tumoral pela reduzida quantidade de fragmentos circulantes, aumentando a probabilidade de resultados falso-negativos (ZIRANU et al., 2025; MA et al., 2025; ABIDOYE et al., 2025). Em contraste, as CTCs fornecem informações únicas sobre células tumorais viáveis e seu potencial metastático, embora sua extrema raridade na circulação limite o desempenho analítico no seguimento pós-operatório (HO et al., 2024; RAZA et al., 2022; TAO et al., 2024). Os exossomos e os miRNAs destacam-se pela elevada estabilidade biológica, característica que favorece a preservação dos sinais moleculares mesmo em condições adversas. Entretanto, enquanto os exossomos enfrentam desafios relacionados à complexidade dos métodos de isolamento e à ausência de protocolos universalmente aceitos, os miRNAs apresentam maior suscetibilidade à variabilidade

pré-analítica e ainda carecem de painéis diagnósticos padronizados para aplicação clínica rotineira (RAZA et al., 2022; ZIRANU et al., 2025; HO et al., 2024; IGDER et al., 2024; TAO et al., 2024). Por sua vez, os marcadores de metilação do DNA despontam como uma das estratégias mais promissoras para aumentar a sensibilidade diagnóstica, uma vez que exploram alterações epigenéticas precoces e potencialmente mais estáveis do que as mutações somáticas isoladas (MA et al., 2025; PARIKH et al., 2021; ABIDOYE et al., 2025).

Em conjunto, essas evidências indicam que nenhum biomarcador, de forma isolada, é capaz de contemplar toda a complexidade biológica da DRM. Assim, a complementaridade entre diferentes analitos emerge como uma estratégia racional para reduzir limitações individuais e ampliar a precisão do monitoramento molecular no câncer colorretal (ZIRANU et al., 2025; HO et al., 2024; TAO et al., 2024). Essa sinergia molecular permite um incremento substancial na sensibilidade diagnóstica, sendo interpretada como uma via essencial para mitigar a ocorrência de falsos negativos em cenários de carga tumoral subclínica, nos quais os níveis de DNA circulante podem estar abaixo do limite de detecção das plataformas atuais (MA et al., 2025; TAO et al., 2024; PARIKH et al., 2021; ABIDOYE et al., 2025).

Além do reforço puramente molecular, a integração desses biomarcadores com dados clínicos e achados radiológicos de alta resolução, como a RNM com contraste hepato-específico ou o PET-CT, oferece uma visão mais abrangente da dinâmica tumoral e auxilia na identificação de depósitos metastáticos ocultos (TAO et al., 2024; SOUEIDY et al., 2024; MALLA et al., 2022). Sob essa perspectiva, o desenvolvimento de modelos preditivos mais robustos desponha como uma das principais direções futuras, possibilitando a combinação de assinaturas genômicas com algoritmos de inteligência artificial e Deep Learning capazes de processar simultaneamente dados moleculares, clínicos e histopatológicos para uma estratificação de risco multidimensional (LOEFFLER et al., 2025; ZIRANU et al., 2025). Dessa forma, consolida-se o entendimento de que, diante da heterogeneidade clonal dos tumores e dos distintos padrões de liberação biológica dos biomarcadores, nenhum marcador isolado provavelmente será capaz de superar todas as limitações associadas à detecção da doença residual mínima, reforçando a necessidade de uma abordagem integrada, multimodal e personalizada para o monitoramento de pacientes (MA et al., 2025; NAKAMURA et al., 2025; ZIRANU et al., 2025).

Em síntese, o DNA tumoral circulante (ctDNA) permanece como o biomarcador mais consolidado e amplamente fundamentado para a detecção da doença residual mínima no câncer

colorretal, sendo atualmente a ferramenta de escolha em protocolos de oncologia de precisão (MA et al., 2025; ABIDOYE et al., 2025; CHAKRABARTI et al., 2022; MALLA et al., 2022). Entretanto, sua principal limitação reside na sensibilidade reduzida em cenários de baixa carga tumoral, onde a liberação insuficiente de fragmentos de DNA no plasma pode comprometer a detecção molecular e gerar resultados falsos negativos (NAKAMURA et al., 2024; ARISI et al., 2022; ZIRANU et al., 2025; ABIDOYE et al., 2025). Diante desse desafio, analitos como exossomos, miRNAs, CTCs e marcadores epigenéticos (metilação) surgem como alternativas promissoras e complementares, oferecendo uma visão mais robusta da biologia tumoral e permitindo a captura de sinais neoplásicos mesmo em concentrações moleculares mínimas (RAZA et al., 2022; TAO et al., 2024; HO et al., 2024; ZIRANU et al., 2025). O futuro do monitoramento da DRM provavelmente envolverá a adoção de abordagens multimodais que integrem diferentes biomarcadores a algoritmos de inteligência artificial, associada a uma necessária padronização tecnológica que harmonize os protocolos laboratoriais em nível global (LOEFFLER et al., 2025; ZIRANU et al., 2025; MA et al., 2025; HO et al., 2024). Portanto, a transição definitiva dessas ferramentas para a rotina clínica permanece condicionada à validação em estudos prospectivos multicêntricos de larga escala, que comprovem o impacto real dessas tecnologias na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes (NAKAMURA et al., 2024; MA et al., 2025; CHIDHARLA et al., 2023; MALLA et al., 2022).

5 Conclusão

Assim, a análise da literatura evidencia que a detecção da doença residual mínima ocupa uma posição cada vez mais estratégica no manejo do câncer colorretal, por possibilitar a identificação precoce de pacientes com maior risco de recorrência após o tratamento com intenção curativa. Embora o ctDNA tenha se consolidado como o principal biomarcador para esse propósito, suas limitações demonstram que a complexidade biológica da doença residual mínima ainda representa um desafio para as tecnologias atualmente disponíveis.

Nesse contexto, a investigação de biomarcadores emergentes da biópsia líquida amplia as perspectivas para um monitoramento mais sensível e abrangente da doença, ao explorar diferentes dimensões da biologia tumoral que não são plenamente capturadas pelo ctDNA de forma isolada. Mais do que aprimorar a capacidade diagnóstica, esses avanços podem contribuir para uma estratificação prognóstica mais precisa e decisões terapêuticas mais individualizadas.

Dessa forma, a relevância desta temática vai além do desenvolvimento de novos métodos diagnósticos, uma vez que está diretamente relacionada à possibilidade de identificar a

recorrência em estágios mais precoces, otimizar o acompanhamento clínico e, potencialmente, melhorar os desfechos dos pacientes com câncer colorretal. Assim, o aperfeiçoamento das estratégias de detecção da doença residual mínima representa um passo importante para a consolidação de uma oncológica cada vez mais precisa e centrada no risco individual do paciente.

Referências

ARISI, M. F.; DOTAN, E.; FERNANDEZ, S. V. Circulating Tumor DNA in Precision Oncology and Its Applications in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 8, p. 4441, 18 abr. 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9024503/>

BENT, A. et al. The Future of ctDNA-Defined Minimal Residual Disease: Personalizing Adjuvant Therapy in Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, mar. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35450837/>

C. SOUEIDY et al. Clinical impact of circulating tumor DNA to track minimal residual disease in colorectal cancer patients. Hopes and limitations. *ESMO Gastrointestinal Oncology*, v. 4, p. 100068–100068, 1 jun. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41648039/>

CHIDHARLA, A. et al. Circulating Tumor DNA as a Minimal Residual Disease Assessment and Recurrence Risk in Patients Undergoing Curative-Intent Resection with or without Adjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 12, p. 10230, 16 jun. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37373376/>

CHAKRABARTI, S. et al. Finding Waldo: The Evolving Paradigm of Circulating Tumor DNA (ctDNA)—Guided Minimal Residual Disease (MRD) Assessment in Colorectal Cancer (CRC). *Cancers*, v. 14, n. 13, p. 3078, 23 jun. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35804850/>

EMILOJU, O. E. et al. Tumor-Informed Circulating Tumor DNA for Minimal Residual Disease Detection in the Management of Colorectal Cancer. *JCO Precision Oncology*, n. 8, 18 jan. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38237099/>

HO, H.-Y. et al. Liquid Biopsy in the Clinical Management of Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 16, p. 8594–8594, 6 ago. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39201281/>

HENRIKSEN, T. V. et al. Circulating Tumor DNA in Stage III Colorectal Cancer, beyond Minimal Residual Disease Detection, toward Assessment of Adjuvant Therapy Efficacy and Clinical Behavior of Recurrences. *Clinical Cancer Research*, v. 28, n. 3, p. 507–517, 8 out. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34625408/>

JAIN, S. et al. Utilization of tissue-free minimal residual disease testing in colorectal cancer patients from Asia and Middle East. *Frontiers in Oncology*, v. 14, 20 set. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39372864/>

LOEFFLER, C. M. L. et al. HIBRID: histology-based risk-stratification with deep learning and ctDNA in colorectal cancer. *Nature communications*, v. 16, n. 1, p. 7561, Summer 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12354865/>

MA, D. et al. Circulating tumor DNA for MRD detection in colorectal cancer: recent advances and clinical implications. *Biomarker Research*, v. 13, n. 1, 23 jun. 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40551262/>

MALLA, M. et al. Using Circulating Tumor DNA in Colorectal Cancer: Current and Evolving Practices. *Journal of Clinical Oncology*, v. 40, n. 24, p. 2846–2857, 20 ago. 2022. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9390824/>

MARTÍNEZ-CASTEDO, B. et al. Minimal residual disease in colorectal cancer. Tumor-informed versus tumor-agnostic approaches: unraveling the optimal strategy. *Annals of Oncology*, 13 dez. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39675560/>

NAKAMURA, Y. et al. A tumor-naïve ctDNA assay detects minimal residual disease in resected stage II or III colorectal cancer and predicts recurrence: subset analysis from the GALAXY study in CIRCULATE-Japan. *Clinical Cancer Research*, 8 nov. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39513962/>

NAKAMURA, Y. et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nature Medicine*, p. 1–12, 16 set. 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11564113/>

NAKAMURA, Y. et al. Colorectal Cancer Recurrence Prediction Using a Tissue-Free Epigenomic Minimal Residual Disease Assay. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, v. 30, n. 19, p. 4377–4387, jan. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39110016/>

OLUSEYI ABIDOYE et al. Circulating Tumor DNA Testing for Minimal Residual Disease and Its Application in Colorectal Cancer. *Cells*, v. 14, n. 3, p. 161–161, 22 jan. 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39936953/>

PARIKH, A. R. et al. Minimal Residual Disease Detection using a Plasma-only Circulating Tumor DNA Assay in Patients with Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*, v. 27, n. 20, p. 5586–5594, 15 out. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33926918/>

RAZA, A. et al. Dynamic liquid biopsy components as predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 41, n. 1, 15 mar. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35292091/>

SOMAYEH IGDER et al. Circulating Nucleic Acids in Colorectal Cancer: Diagnostic and Prognostic Value. *Disease Markers*, v. 2024, p. 1–25, 13 fev. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38380073/>

TAO, X.-Y.; LI, Q.-Q.; ZENG, Y. Clinical application of liquid biopsy in colorectal cancer: detection, prediction, and treatment monitoring. *Molecular Cancer*, v. 23, n. 1, 16 jul. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39014366/>

ZIRANU, P. et al. Navigating the Landscape of Liquid Biopsy in Colorectal Cancer: Current Insights and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 15, p. 7619, 6 ago. 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40806747/>