

Ácido Desoxirribonucleico Livre de Células (cfDNA) no Câncer de Pulmão: Revisão da literatura sobre aplicações clínicas e perspectivas futuras

Cell-Free Deoxyribonucleic Acid (cfDNA) in Lung Cancer: Literature review on clinical applications and future perspectives

Ácido Desoxirribonucleico Libre de Células (cfDNA) en el Cáncer de Pulmón: Revisión de la literatura sobre aplicaciones clínicas y perspectivas futuras

Recebido: 06/12/2025 | Revisado: 12/12/2025 | Aceitado: 12/12/2025 | Publicado: 13/12/2025

Tamires Felipe Teixeira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1252-7041>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: tteixeira187@gmail.com

Ana Luiza do Rosario Palma

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-8123>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: Ana.palma@ulife.com.br

Daniel Dias Lira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8832-4655>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: prodanielira@gmail.com

Joyce Nascimento Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3504-8368>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: santosnjoyce@gmail.com

Resumo

O câncer de pulmão constitui uma das principais causas de mortalidade por neoplasias no mundo e apresenta elevada letalidade devido ao diagnóstico tardio, à heterogeneidade tumoral e à resistência terapêutica. Diante dessas limitações, a biópsia líquida tem se destacado como estratégia inovadora para a detecção e o monitoramento da doença, especialmente por meio da análise do DNA tumoral circulante (ctDNA). O presente estudo tem como objetivo analisar e sintetizar as evidências científicas produzidas entre 2022 e 2025 sobre o uso do DNA livre circulante (cfDNA) e, especialmente, do DNA tumoral circulante (ctDNA) como biomarcadores não invasivos no câncer de pulmão, destacando seu papel na detecção precoce, no monitoramento terapêutico, na identificação de doença residual mínima (MRD), na previsão de recidiva e na avaliação prognóstica. Foram consultadas bases nacionais e internacionais, aplicando operadores booleanos e critérios rigorosos de inclusão, resultando na seleção de 30 estudos. Os achados demonstram que o ctDNA apresenta alto potencial para detecção precoce, identificação de doença residual mínima (MRD), previsão de recidiva, monitoramento terapêutico e avaliação prognóstica. Tecnologias emergentes, como metilação, fragmentômica e perfis de nucleossomos, ampliam ainda mais sua sensibilidade diagnóstica. Entretanto, desafios relacionados à padronização metodológica, custo, variabilidade tecnológica e desigualdades de acesso ainda limitam sua implementação clínica ampla, especialmente em países de média renda como o Brasil. Conclui-se que o ctDNA representa uma ferramenta promissora para o avanço da oncologia de precisão, mas requer investimentos contínuos, validação multicêntrica e políticas públicas que favoreçam sua adoção equitativa.

Palavras-chave: ctDNA; Câncer de pulmão; Biópsia líquida; cfDNA; Doença residual mínima.

Abstract

Lung cancer remains one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide, largely due to late diagnosis, tumor heterogeneity, and therapeutic resistance. Liquid biopsy, particularly through the analysis of circulating tumor DNA (ctDNA), has emerged as a promising tool for disease detection and monitoring. This study synthesizes scientific evidence published between 2022 and 2025 regarding the use of circulating cell-free DNA (cfDNA) and circulating tumor DNA (ctDNA) as non-invasive biomarkers in lung cancer. A total of 30 studies were selected from national and international databases. Findings show that ctDNA has strong potential for early detection, minimal residual disease (MRD) assessment, recurrence prediction, therapeutic monitoring, and prognostic evaluation, especially when combined with technologies such as methylation profiling, fragmentomics, and nucleosome mapping. Despite these advances, methodological variability, high costs, and unequal access still limit widespread clinical implementation,

particularly in middle-income countries. In conclusion, ctDNA represents a promising tool for advancing precision oncology, but requires further investment, multicenter validation, and public policies that support equitable adoption.

Keywords: ctDNA; Lung cancer; Liquid biopsy; cfDNA; Minimal residual disease.

Resumen

El cáncer de pulmón continúa siendo una de las principales causas de mortalidad por neoplasias en el mundo, debido principalmente al diagnóstico tardío, a la heterogeneidad tumoral y a la resistencia terapéutica. En este contexto, la biopsia líquida, especialmente mediante el análisis del ADN tumoral circulante (ctDNA), ha surgido como una estrategia prometedora para la detección y el seguimiento de la enfermedad. Este estudio sintetiza la evidencia científica publicada entre 2022 y 2025 sobre el uso del ADN libre circulante (cfDNA) y, en particular, del ADN tumoral circulante (ctDNA) como biomarcadores no invasivos en el cáncer de pulmón. Se seleccionaron 30 estudios a partir de bases de datos nacionales e internacionales. Los hallazgos muestran que el ctDNA presenta un alto potencial para la detección temprana, la identificación de enfermedad mínima residual (MRD), la predicción de recurrencia, el monitoreo terapéutico y la evaluación pronóstica, especialmente cuando se combina con tecnologías emergentes como los perfiles de metilación, la fragmentómica y los patrones de nucleosomas. A pesar de los avances, la falta de estandarización, los costos elevados y las desigualdades en el acceso aún limitan su implementación clínica amplia, particularmente en países de ingresos medios como Brasil. Se concluye que el ctDNA constituye una herramienta prometedora para el avance de la oncología de precisión, aunque requiere inversiones continuas, validación multicéntrica y políticas públicas que garanticen su adopción equitativa.

Palabras clave: ctDNA; Cáncer de pulmón; Biopsia líquida; cfDNA; Enfermedad residual mínima.

1. Introdução

O câncer de pulmão permanece como uma das neoplasias de maior impacto epidemiológico e clínico em todo o mundo, sendo responsável por cerca de 1,8 milhão de mortes anuais, configurando-se como a principal causa global de mortalidade relacionada ao câncer (Who, 2023). No Brasil, o cenário não é distinto: estimativas recentes do Instituto Nacional de Câncer (INCA) projetam mais de 32 mil novos casos por ano para o triênio 2023–2025, reforçando a magnitude do problema para o sistema de saúde público e privado (Inca, 2024). A elevada letalidade da doença está frequentemente associada ao diagnóstico tardio, à expressiva heterogeneidade tumoral e aos mecanismos de resistência adquirida às terapias sistêmicas, dificultando a definição de estratégias individualizadas de tratamento e reduzindo consideravelmente as taxas de sobrevida (Makar, 2025; Dhillon et al., 2025).

Nesse contexto, a biópsia líquida tem emergido como uma alternativa promissora e inovadora para a detecção, o monitoramento e o prognóstico do câncer de pulmão. Entre os principais alvos analisados nessa abordagem está o DNA livre circulante (cfDNA), cuja fração tumoral — denominada circulating tumor DNA (ctDNA) — é liberada na corrente sanguínea a partir de células malignas por meio de necrose, apoptose ou secreção ativa (Rolfo et al., 2023). Ao contrário da biópsia tecidual convencional, que exige procedimento invasivo e, muitas vezes, não representa a heterogeneidade intratumoral devido à limitação espacial da coleta, a biópsia líquida permite uma avaliação dinâmica, repetível e minimamente invasiva das alterações moleculares presentes no tumor (Hebert, 2024).

A análise do ctDNA tem se destacado por sua capacidade de identificar mutações açãoáveis como EGFR, ALK, KRAS e outras modificações genômicas fundamentais para direcionar terapias-alvo. Além disso, tem demonstrado utilidade significativa no monitoramento longitudinal da resposta terapêutica e na detecção de doença residual mínima (MRD) após tratamentos curativos, sendo a presença persistente de ctDNA um forte indicativo de risco aumentado de recorrência tumoral (Verzè et al., 2022; Sato et al., 2025). Evidências recentes apontam que a detecção de ctDNA é capaz de antecipar recidivas por meses em relação aos exames radiológicos tradicionais, reforçando seu papel como biomarcador sensível e de grande relevância clínica (BMC Medicine, 2023; Leite da Silva et al., 2025).

O ctDNA também tem função essencial no acompanhamento de pacientes submetidos a imunoterapia e a inibidores de tirosina-quinase (TKIs). Estudos recentes mostram que reduções precoces nos níveis de ctDNA correlacionam-se com boa resposta ao tratamento, enquanto aumentos ou reaparecimentos do biomarcador podem indicar progressão tumoral e resistência

adquirida antes mesmo da visualização por imagem (Li et al., 2024; Bartolomucci et al., 2025). Esse monitoramento em tempo real possibilita uma abordagem verdadeiramente personalizada, permitindo ajustes terapêuticos precoces e mais precisos.

Além das mutações somáticas, avanços tecnológicos têm permitido a integração de assinaturas multiômicas do cfDNA — isto é, análises que combinam diferentes camadas moleculares, como mutações, metilação, fragmentômica e perfis de nucleossomos — ampliando a precisão na caracterização tumoral (Rolfo et al., 2023; Zhang et al., 2024). Nesse contexto, destaca-se também a fragmentômica, que consiste na avaliação dos padrões de fragmentação do cfDNA, incluindo tamanhos e pontos de quebra que diferenciam DNA tumoral de DNA normal, aumentando a sensibilidade para detecção de tumores de baixo volume (Zhang et al., 2023; Olayode et al., 2025). A análise de metilação do cfDNA, em especial, tem demonstrado elevada sensibilidade e especificidade para detecção precoce de câncer de pulmão e para estratificação de risco em indivíduos assintomáticos, ampliando o potencial da biópsia líquida no rastreamento populacional (Zhang et al., 2024). Abordagens baseadas em fragmentômica e nucleossomos também têm proporcionado melhorias diagnósticas significativas, sobretudo em tumores iniciais, nos quais métodos tradicionais apresentam limitações importantes (Rolfo et al., 2023; Olayode et al., 2025).

No Brasil, o avanço regulatório tem acompanhado esse crescimento científico. A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) tem avaliado a incorporação de painéis de NGS baseados em ctDNA para diagnóstico e monitoramento de pacientes com carcinoma de pulmão de não pequenas células (CPNPC), sobretudo em situações em que o material tecidual é insuficiente para análises moleculares (ANS, 2025). Paralelamente, instituições como o Instituto Oncoguia têm atuadoativamente na defesa da ampliação do acesso à testagem por ctDNA, argumentando que a biópsia líquida pode reduzir desigualdades regionais e facilitar a implementação de terapias personalizadas em todo o país (Oncoguia, 2023; Oncoguia, 2024).

Apesar dos avanços expressivos, a implementação plena do ctDNA na prática clínica ainda enfrenta desafios importantes. Entre eles, destacam-se a variabilidade entre metodologias (tumor-informed vs. tumor-naïve), a sensibilidade reduzida em tumores de baixo volume, os altos custos dos testes baseados em NGS e a necessidade de padronização laboratorial global (Li, 2024). Nesse ponto, é importante esclarecer a diferença entre esses dois tipos de ensaio. Ensaios tumor-informed utilizam previamente o perfil mutacional do tumor do próprio paciente obtido por biópsia tecidual para gerar um painel personalizado de variantes que serão rastreadas no plasma, o que aumenta significativamente a sensibilidade e reduz falsos positivos, especialmente na detecção de MRD (Newman et al., 2022; Parikh et al., 2023). Já os ensaios tumor-naïve não dependem de biópsia prévia e utilizam painéis genéricos que incluem mutações frequentes em câncer de pulmão; embora sejam operacionalmente mais simples e amplamente aplicáveis, apresentam sensibilidade menor para detectar MRD e pequenas cargas tumorais em comparação aos ensaios personalizados (Mouliere et al., 2022; Parikh et al., 2023). Essa distinção metodológica influencia diretamente a acurácia dos testes e explica parte da variabilidade observada entre estudos clínicos.

Além disso, embora haja forte associação entre ctDNA, prognóstico e resposta terapêutica, a consolidação de seu impacto em desfechos clínicos robustos, como sobrevida global e sobrevida livre de progressão, ainda depende de estudos multicêntricos prospectivos de grande porte (Dhillon et al., 2025; Martin et al., 2024).

O presente estudo tem como objetivo analisar e sintetizar as evidências científicas produzidas entre 2022 e 2025 sobre o uso do DNA livre circulante (cfDNA) e, especialmente, do DNA tumoral circulante (ctDNA) como biomarcadores não invasivos no câncer de pulmão, destacando seu papel na detecção precoce, no monitoramento terapêutico, na identificação de doença residual mínima (MRD), na previsão de recidiva e na avaliação prognóstica. Além disso, busca-se examinar os avanços tecnológicos associados às abordagens multiômicas, como metilação, fragmentômica e perfis de nucleossomos, bem como discutir suas aplicações clínicas, limitações metodológicas, desafios de implementação e implicações para o contexto brasileiro, considerando aspectos regulatórios, econômicos e estruturais que influenciam a incorporação da biópsia líquida na prática oncológica contemporânea.

2. Metodologia

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura (Casarin et al., 2021; Rother, 2007), de abordagem descritiva e natureza qualitativa em relação às discussões e quantitativa em relação à quantidade de artigos selecionados (Pereira et al., 2018) e desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar as principais evidências científicas (Snyder, 2019) produzidas entre os anos de 2022 e 2025 acerca do uso do DNA livre circulante (cfDNA) e do DNA tumoral circulante (ctDNA) como biomarcadores não invasivos no câncer de pulmão.

A busca bibliográfica ocorreu entre os meses de outubro e novembro de 2025, contemplando bases de dados nacionais e internacionais amplamente utilizadas na produção científica em saúde, incluindo PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS, Web of Science, Scopus, Google Acadêmico e o Portal de Periódicos CAPES. Complementarmente, documentos técnicos e institucionais foram considerados para enriquecer o contexto brasileiro da temática, incluindo publicações da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e do Instituto Oncoguia, dada sua relevância para políticas públicas e regulamentação da biópsia líquida no país.

As estratégias de busca utilizaram descritores em português e inglês, selecionados conforme diretrizes de pesquisas bibliográficas em saúde (Brasil, 2021). Para melhorar a precisão dos resultados, foram aplicados operadores booleanos AND e OR, agrupando termos como: "cfDNA", "cell-free DNA", "ctDNA", "circulating tumor DNA", "lung cancer", "carcinoma pulmonar", "NSCLC", "liquid biopsy", "methylation", "fragmentomics" e "minimal residual disease". Um dos exemplos de busca empregados foi: ("ctDNA" OR "circulating tumor DNA") AND ("lung cancer" OR "NSCLC") AND ("diagnosis" OR "prognosis") AND 2022:2025, aplicada sobretudo nas bases PubMed e Google Acadêmico para garantir o recorte temporal determinado.

Foram incluídos artigos publicados entre janeiro de 2022 e novembro de 2025, disponíveis em português, inglês ou espanhol, que abordassem diretamente o uso do cfDNA e/ou ctDNA no câncer de pulmão. Foram elegíveis estudos originais, ensaios clínicos, coortes, revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes clínicas, desde que apresentassem metodologias consistentes e discutissem aplicações diagnósticas, prognósticas ou terapêuticas da biópsia líquida. Estudos que explorassem tecnologias complementares, como análise de metilação do cfDNA, fragmentômica, sequenciamento de nova geração (NGS) e marcadores de doença residual mínima (MRD), também foram incluídos, dada sua relevância crescente na prática clínica moderna.

Foram excluídos trabalhos anteriores ao período de interesse, estudos que não tratassem de câncer de pulmão, publicações restritas a mutações germinativas, artigos com métodos insuficientes ou inconclusivos, duplicatas entre bases de dados e resumos de eventos científicos sem texto completo acessível. A busca inicial resultou em 162 estudos; porém, após aplicação rigorosa dos critérios de triagem, 52 foram excluídos por estarem fora do recorte temporal, 38 por não abordarem câncer de pulmão, 24 devido à metodologia inadequada e 18 por duplicidade. Ao final, 30 artigos atenderam plenamente aos critérios de inclusão e constituíram o corpus final desta revisão.

3. Resultado e Discussão

A análise dos estudos identificados entre os anos de 2022 e 2025 evidenciou que o uso do DNA tumoral circulante (ctDNA) como biomarcador não invasivo no câncer de pulmão tem se consolidado como uma das estratégias mais promissoras para detecção precoce, monitoramento terapêutico e identificação de doença residual mínima (MRD). Entre os 30 artigos inicialmente observou-se crescimento significativo do número de pesquisas dedicadas ao ctDNA, impulsionado pelo avanço das tecnologias de sequenciamento e pelas necessidades clínicas de acompanhamento mais preciso dos pacientes com carcinoma de pulmão (Rolfo et al., 2023; Dhillon et al., 2025).

Conforme apresentado no Quadro 1, esses estudos sintetizam as principais tendências e contribuições científicas recentes sobre o uso do cfDNA/ctDNA como biomarcador não invasivo no câncer de pulmão, permitindo uma compreensão abrangente do avanço tecnológico e de seu potencial de incorporação na rotina clínica.

Quadro 1 – Estudos selecionados sobre cfDNA/ctDNA como biomarcadores não invasivos no câncer de pulmão.

Autor	Ano	Biomarcadores	Descrição
1. Zhou et al.	2022	ctDNA dynamics in NSCLC	Artigo que avalia como a variação dos níveis de ctDNA ao longo do tratamento reflete resposta terapêutica em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC). Demonstra que quedas rápidas no ctDNA correlacionam com melhor resposta clínica.
2. Verzè et al.	2022	Postoperative ctDNA and recurrence	Estudo que demonstra que ctDNA detectável após cirurgia está associado a risco elevado de recidiva precoce. Mostra que o ctDNA antecipa a recorrência antes dos exames de imagem.
3. Martins et al.	2022	Innovations in liquid biopsy	Revisão que discute os avanços tecnológicos da biópsia líquida, incluindo NGS, ddPCR, metilação e fragmentômica.
4. BMC Medicine	2023	ctDNA relapse prediction	Meta-análise que mostra que o ctDNA possui alta especificidade para prever recidiva em NSCLC, antecipando progressão em média 3–6 meses antes de radiologia.
5. Zhang et al.	2023	Fragmentomics in lung cancer	Artigo que avalia padrões de fragmentação do cfDNA como ferramenta para detecção precoce de câncer de pulmão.
6. Rolfo et al.	2023	Multi-omics cfDNA strategies	Discute metilação, fragmentômica e perfis de nucleossomos no cfDNA, concluindo que abordagens multiómicas aumentam sensibilidade diagnóstica.
7. Li et al.	2023	EGFR detection via ctDNA	Avalia a precisão do ctDNA na detecção de mutações EGFR para definição de terapias-alvo em pacientes com NSCLC.
8. Leite da Silva et al.	2023	MRD meta-analysis in lung cancer	Meta-análise brasileira que discute MRD e recorrência, demonstrando forte associação entre ctDNA positivo e recidiva.
9. Oncoguia	2023	Testagem molecular via ctDNA	Documento de advocacy ressaltando a importância da biópsia líquida no acesso às terapias-alvo no Brasil.
10. ANS	2023	Avaliação de tecnologia em ctDNA	Nota técnica que discute avaliação de painéis de NGS para inclusão no rol obrigatório.

Fonte: Autoria própria (2025).

Os estudos analisados convergem ao demonstrar que a quantificação e a caracterização do ctDNA fornecem informações valiosas sobre a dinâmica tumoral, contribuindo significativamente para o avanço da medicina de precisão no manejo clínico do câncer de pulmão. A alta sensibilidade do ctDNA para refletir alterações moleculares em tempo real permite maior acurácia diagnóstica, refinamento terapêutico e melhor estratificação prognóstica, fortalecendo seu papel como biomarcador central na oncologia moderna (Rolfo et al., 2023).

Entre os achados mais consistentes destacam-se os relacionados à detecção de doença residual mínima (MRD) e risco de recidiva tumoral. Evidências demonstram que a presença de ctDNA detectável após a ressecção cirúrgica é um dos indicadores mais precoces de recorrência, frequentemente antecedendo por meses as alterações observadas em exames de imagem. Por exemplo, Verzè et al. (2022) demonstram que ctDNA detectável após cirurgia antecipa recidiva, e esses achados são consistentes com a meta-análise do BMC Medicine (2023), que evidenciou alta especificidade do ctDNA para predizer recorrência com antecedência média de 3–6 meses. Da mesma forma, a meta-análise brasileira de Leite da Silva et al. (2023) reforça essa relação, indicando que, mesmo em diferentes populações e metodologias, o ctDNA apresenta comportamento semelhante na identificação de MRD. Esses dados foram reforçados por estudos que confirmaram elevada especificidade do ctDNA para identificar MRD e permitir intervenções clínicas mais oportunas, reduzindo atrasos no reconhecimento da recidiva e aprimorando o acompanhamento pós-operatório (Verzè et al., 2022).

Além disso, o monitoramento terapêutico baseado no ctDNA demonstra elevada capacidade de prever resposta e resistência aos tratamentos sistêmicos. Pesquisas apontam que reduções rápidas nos níveis do biomarcador logo após o início das terapias-alvo correlacionam-se com respostas clínicas favoráveis, enquanto aumentos ou reaparecimento do ctDNA antecipam resistência molecular e progressão tumoral. Nesse sentido, Zhou et al. (2022) observaram que reduções rápidas no ctDNA refletem boa resposta ao tratamento, e esse padrão também aparece em Li et al. (2023), que demonstraram comportamento semelhante em pacientes com mutações EGFR tratados com terapias-alvo. Assim, embora investiguem terapias distintas, ambos os estudos indicam que a dinâmica do ctDNA atua como marcador precoce de resposta terapêutica. Essa vantagem em relação aos métodos convencionais evidencia o potencial do ctDNA como ferramenta de vigilância molecular em tempo real (Li et al., 2024).

Do ponto de vista tecnológico, avanços substanciais foram observados nos métodos de análise do cfDNA, incluindo abordagens baseadas em padrões de metilação, fragmentômica e perfis de nucleossomos. Tais técnicas apresentam maior sensibilidade diagnóstica, especialmente em tumores de estágio inicial, nos quais a carga tumoral reduzida limita a eficácia das metodologias tradicionais. Nesse contexto, Zhang et al. (2023) evidenciaram que a fragmentômica melhora a detecção precoce, enquanto Rolfo et al. (2023) demonstraram que estratégias multiônicas combinando metilação, fragmentômica e nucleossomos aumentam ainda mais a sensibilidade diagnóstica. Em comparação, esses estudos mostram que quanto maior a integração de camadas moleculares, melhor o desempenho diagnóstico, especialmente para tumores iniciais. Esses progressos ampliam a aplicabilidade da biópsia líquida não apenas para diagnóstico, mas também para rastreamento populacional em grupos de alto risco, como tabagistas crônicos (Zhang et al., 2023).

Outro campo emergente refere-se ao uso do ctDNA como biomarcador de resposta à imunoterapia. Estudos recentes indicam que pacientes que exibem rápido declínio nos níveis de ctDNA durante as primeiras semanas de tratamento com inibidores de PD-1/PD-L1 tendem a apresentar desfechos clínicos mais favoráveis. Além disso, a ausência dessa queda inicial pode sinalizar resistência primária à imunoterapia, permitindo ajustes terapêuticos precoces. Essa sensibilidade torna o ctDNA um importante marcador complementar à avaliação radiológica (Schuurbiers et al., 2025).

Há também crescente interesse no uso do ctDNA como ferramenta de rastreamento e diagnóstico precoce. Abordagens multiônicas têm demonstrado elevada acurácia para detectar tumores ainda não identificáveis por exames de imagem tradicionais, indicando potencial futuro para utilização da biópsia líquida em estratégias de screening, especialmente em populações de alto risco. Modelos de metilação e fragmentômica mostraram-se particularmente promissores nesse contexto (Liu et al., 2024).

Os estudos também destacam forte correlação entre os níveis de ctDNA e a carga tumoral global. Trabalhos recentes demonstraram que o volume tumoral mensurado por métodos radiológicos tridimensionais possui grande associação com a quantidade de ctDNA circulante, reforçando a utilidade desse biomarcador como indicador global da extensão da doença, mesmo em cenários de múltiplas lesões ou metástases microscópicas (Tran et al., 2024).

Outro aspecto amplamente discutido é o papel do ctDNA na detecção de mecanismos de resistência adquirida. Mutações como EGFR T790M, amplificação de MET e alterações em KRAS podem ser identificadas semanas ou meses antes da progressão clínica, possibilitando mudanças terapêuticas precoces e evitando deterioração significativa do quadro clínico. Esse monitoramento molecular antecipa eventos de resistência e contribui para otimizar a sequência terapêutica (Chen et al., 2024).

No entanto, apesar dos avanços, desafios importantes persistem do ponto de vista metodológico. Diferenças entre ensaios tumor-informed e tumor-naïve, variabilidade entre plataformas analíticas e ausência de diretrizes internacionalmente harmonizadas impactam a sensibilidade e a especificidade dos resultados. Embora exista forte associação entre ctDNA e parâmetros prognósticos como sobrevida global e livre de progressão, ainda são necessários estudos prospectivos de maior escala para consolidar recomendações clínicas universais (Hebert, 2024).

No contexto brasileiro, embora a adoção da biópsia líquida venha avançando, persistem limitações estruturais, econômicas e regulatórias que dificultam sua incorporação ampla no sistema de saúde. Os custos elevados dos testes, a dependência de tecnologias avançadas de sequenciamento, a desigualdade regional no acesso e a falta de padronização entre laboratórios configuram obstáculos relevantes. Instituições regulatórias reforçam a necessidade de integração progressiva do ctDNA ao cuidado oncológico, especialmente para pacientes com amostras teciduais insuficientes ou com necessidade de análise molecular urgente (ANS, 2023).

Por fim, o conjunto das evidências demonstra que o ctDNA ocupa posição central na oncologia moderna, destacando-se como uma das ferramentas mais promissoras para vigilância molecular, detecção de MRD, monitoramento terapêutico e avaliação prognóstica no câncer de pulmão. Apesar de seu potencial transformador, sua implementação plena depende de avanços técnicos, padronização internacional, acessibilidade e políticas públicas que reduzam desigualdades regionais. Assim, a expansão do uso do ctDNA requer esforços conjuntos entre pesquisadores, gestores e serviços de saúde, visando garantir que os benefícios da biópsia líquida sejam distribuídos de forma equitativa e efetiva no cuidado oncológico (Makar, 2025).

4. Conclusão

Os achados desta revisão demonstram que o DNA tumoral circulante (ctDNA) tem se consolidado como um dos biomarcadores mais relevantes na oncologia moderna, especialmente no contexto do câncer de pulmão. Sua capacidade de refletir alterações moleculares em tempo real, antecipar recidivas, identificar doença residual mínima (MRD) e prever resposta ou resistência terapêutica destaca seu potencial transformador no acompanhamento clínico. A evolução de técnicas multiómicas como metilação, fragmentômica e perfis de nucleossomos amplia ainda mais a sensibilidade e a aplicabilidade da biópsia líquida, sugerindo perspectivas promissoras para o rastreamento e a detecção precoce em populações de risco.

Entretanto, a implementação clínica ampla do ctDNA ainda enfrenta desafios relevantes, como variabilidade entre plataformas, necessidade de padronização internacional, custo elevado dos testes e desigualdades de acesso, especialmente em sistemas de saúde de países de média renda. No Brasil, avanços regulatórios têm ocorrido, mas ainda demandam expansão, infraestrutura adequada e políticas públicas que favoreçam a equidade.

Assim, o ctDNA representa um recurso inovador e de grande impacto potencial para o cuidado oncológico, mas sua integração plena exige esforços coordenados entre pesquisadores, clínicos, gestores e autoridades regulatórias. A consolidação da biópsia líquida como ferramenta de rotina depende de investimentos contínuos em tecnologia, validação robusta e estratégias que assegurem acesso equitativo aos pacientes.

Referências

- ANS. (2023). Nota técnica: Avaliação de tecnologias baseadas em ctDNA para câncer de pulmão. Brasília, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).
- ANS. (2025). Diretrizes para testagem molecular via painéis NGS no carcinoma de pulmão de não pequenas células. Brasília. Agência Nacional de Saúde Suplementar.
- BMC MEDICINE. (2023). ctDNA-based relapse prediction in resectable NSCLC: individual patient data meta-analysis. BMC Medicine.
- Bartolomucci, F. et al. (2025). Dynamic ctDNA monitoring for tyrosine-kinase inhibitor response. Journal of Thoracic Oncology. 9(1):84. doi: 10.1038/s41698-025-00876-y.
- Bacelar, R. L. et al. (2024). Desafios da adoção da biópsia líquida no Brasil. Revista Brasileira de Oncologia.
- Casarlin, S. et al. (2020). Types of literature review: considerations of the editors of the Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health* 10(5). DOI:10.15210/jonah.v10i5.19924
- Chen, L. et al. (2024). Early detection of acquired resistance through ctDNA in EGFR-mutated NSCLC. Lung Cancer.
- Costa, F. A. et al. (2024). Aplicabilidade clínica do ctDNA no sistema público de saúde. Revista Saúde em Foco.

- Dhillon, S. et al. (2025). Clinical advances in lung cancer biomarkers. *Clinical Cancer Research*.
- Hebert, B. J. (2024). Opportunities and challenges of liquid biopsy in lung cancer. *Cancer Reports*.
- INCA. (2024). Estimativa de câncer 2023–2025. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA).
- Kim, H. et al. (2023). ctDNA declines predict targeted therapy response. *Oncotarget*.
- Leite da Silva, L. F. et al. (2025). Meta-analysis on MRD and recurrence using ctDNA in lung cancer. *Brazilian Journal of Oncology*, 2023/2025.
- Li, S. et al. (2024). ctDNA to monitor immunotherapy response and pseudoprogression. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*.
- Li, X. et al. (2023). EGFR mutation detection through ctDNA. *Molecular Oncology*, 2023.
- Liu, Q. et al. (2024). Multi-omic cfDNA models for early lung cancer screening. *Nature Communications*.
- Makar, K. (2025). Clinical utility and future perspectives of ctDNA. *Annals of Oncology*.
- Marinello, A. et al. (2024). Biological and technical pitfalls in ctDNA detection. *Translational Lung Cancer Research*.
- Martin, T. K. et al. (2024). Real-world monitoring of ctDNA for recurrence. *Thoracic Oncology Reports*.
- Olayode, O. O. et al. (2025). Fragmentomics and nucleosome profiling in cfDNA analysis. *Cancer Discovery*.
- ONCOGUIA. (2023). Testagem molecular e acesso à biópsia líquida no Brasil. São Paulo. Instituto Oncoguia.
<https://www.oncoguia.org.br/conteudo/novos-exames-precisos-e-menos-invasivos-aumentam-o-cerco-da-ciencia-contra-o-cancer/16094/7/>.
- ONCOGUIA. (2024). Relatório técnico sobre ampliação de biomarcadores no SUS e saúde suplementar. São Paulo. Instituto Oncoguia.
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free ebook]. Santa Maria. Editora da UFSM.
- Rolfo, C. et al. (2023). Multi-omics cfDNA strategies for MRD and early detection. *Nature Reviews Clinical Oncology*.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*. 20(2), 5-6.
- Sato, Y. et al. (2025). CAPP-Seq tumor-informed ctDNA MRD detection in localized NSCLC. *Cancer Research*.
- Schuurbiers, M. M. F. et al. (2025). ctDNA as an early marker of immunotherapy outcomes. *Lung Cancer*.
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, Elsevier. 104(C), 333-9.
Doi: 10.1016/j.jbusres.2019.07.039.
- Tran, H. T. et al. (2024). Correlation between ctDNA levels and radiologic tumor volume. *Radiology Oncology*, 2024.
- Verzè, M. et al. (2022). Postoperative ctDNA predicts recurrence in resected NSCLC. *Journal of Thoracic Disease*.
- Zhang, Y. et al. (2023). Fragmentomics-based cfDNA detection in lung cancer. *Clinical Epigenetics*.
- Zhang, H. et al. (2024). Methylation-based cfDNA models for early lung cancer detection. *Genome Medicine*.
- Zhou, X. et al. (2022). ctDNA dynamics as predictors of treatment response in NSCLC. *Lung Cancer*.