v7.n12.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

DNA TUMORAL CIRCULANTE E RISCO DE RECORRÊNCIA NO CÂNCER COLORRETAL EM ESTÁDIOS II E III: REVISÃO INTEGRATIVA

CIRCULATING TUMOR DNA AND RECURRENCE RISK IN STAGE II AND III COLORECTAL CANCER: AN INTEGRATIVE REVIEW

ADN TUMORAL CIRCULANTE Y RIESGO DE RECURRENCIA EN EL CÁNCER COLORRECTAL EN ESTADIOS II Y III: REVISIÓN INTEGRATIVA

Rodrigo Santana do Nascimento[1], Ana Tércia Amaral Ferreira Lima[2], Tiane Gomes Pinheiro[3], Rozeane Nogueira da Silva[3], Mônica Carias de Luna[3], Severina Mendes da Silva[3], Elieuza Ana da Silva Santos[3], Carlos Eduardo Mariz Neves[3], Fernando Antônio Alves de Souza[3], Raphael Douglas da Silva Moura[4]

https://doi.org/10.47820/recima21.v7i12.9777

PUBLICADO: 12/2026

RESUMO

Objetivo: analisar as evidências sobre o valor prognóstico do DNA tumoral circulante (ctDNA) na identificação de doença residual molecular e do risco de recorrência após tratamento com intenção curativa do câncer colorretal nos estádios II e III. Método: revisão integrativa de estudos publicados entre 2021 e 2026, identificados nas plataformas PubMed/MEDLINE, Portal de Periódicos CAPES e SciELO. Foram avaliadas publicações originais que relacionaram a detecção pós-tratamento do ctDNA a desfechos de recorrência. Resultados: 14 publicações distintas integraram a síntese. Os estudos demonstraram associação entre ctDNA detectável e pior sobrevida livre de doença ou recorrência, com variações relacionadas à população, ao ensaio molecular e ao momento de coleta. A persistência e a maior carga molecular do biomarcador também estiveram associadas a prognóstico desfavorável. Conclusão: o ctDNA apresentou valor prognóstico relevante e potencial para complementar a estratificação de risco e a vigilância pós-tratamento; entretanto, a utilidade terapêutica das estratégias guiadas pelo biomarcador não foi demonstrada de forma uniforme.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer colorretal. DNA tumoral circulante. Doença residual molecular. Recorrência neoplásica. Prognóstico.

ABSTRACT

Objective: To examine evidence on the prognostic value of circulating tumor DNA (ctDNA) for molecular residual disease detection and recurrence risk after curative-intent treatment of stage II–III colorectal cancer. Methods: An integrative review of original publications from 2021 to 2026 identified in PubMed/MEDLINE, the CAPES Journals Portal, and SciELO. Studies assessing post-treatment ctDNA and recurrence-related outcomes were considered. Results: Fourteen distinct publications were included. Detectable ctDNA was associated with poorer disease-free or recurrence-free survival, although effect estimates varied according to the population, molecular assay, and sampling time. Persistent ctDNA and higher molecular burden were also associated with unfavorable outcomes. Conclusion: ctDNA provides relevant prognostic information and may complement risk stratification and post-treatment surveillance. However, clinical benefits of ctDNA-guided treatment strategies have not been uniformly established.

KEYWORDS: *Colorectal cancer. Circulating tumor DNA. Molecular residual disease. Neoplasm recurrence. Prognosis.*

[1] Hospital das Clínicas de Pernambuco (UFPE), Mestre.
[2] Hospital das Clínicas de Pernambuco (UFPE), Mestranda.
[3] Hospital das Clínicas de Pernambuco (UFPE), Especialista.
[4] Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Mestre.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

RESUMEN
Objetivo: analizar las evidencias sobre el valor pronóstico del ADN tumoral circulante (ctDNA) para detectar enfermedad residual molecular y estimar el riesgo de recurrencia tras el tratamiento con intención curativa del cáncer colorrectal en estadios II y III. Método: revisión integrativa de publicaciones originales entre 2021 y 2026, identificadas en PubMed/MEDLINE, el Portal de Revistas CAPES y SciELO. Se incluyeron estudios que relacionaron el ctDNA posterior al tratamiento con resultados de recurrencia. Resultados: se sintetizaron 14 publicaciones distintas. La detección de ctDNA se asoció con menor supervivencia libre de enfermedad o recurrencia, con variaciones según la población, el ensayo molecular y el momento de obtención de muestras. La persistencia y una mayor carga molecular también se relacionaron con un pronóstico desfavorable. Conclusión: el ctDNA aporta información pronóstica relevante y puede complementar la estratificación del riesgo y la vigilancia posterior al tratamiento; sin embargo, los beneficios clínicos de las estrategias terapéuticas guiadas por este biomarcador no se han demostrado uniformemente.

PALABRAS CLAVE: *Cáncer colorrectal. ADN tumoral circulante. Enfermedad residual molecular. Recurrencia neoplásica. Pronóstico.*

1. INTRODUÇÃO

O câncer colorretal está entre as neoplasias malignas mais frequentes no mundo e representa um importante problema de saúde pública. Apesar dos avanços no diagnóstico e no tratamento, a recorrência da doença continua sendo uma preocupação, mesmo entre pacientes submetidos à cirurgia com intenção curativa. Esse risco está relacionado a diferentes fatores, incluindo o estádio tumoral, as características da neoplasia e a presença de doença residual não identificada pelos métodos convencionais de avaliação (Sung *et al.*, 2021; Benhaim *et al.*, 2021).

O acompanhamento após o tratamento do câncer colorretal geralmente envolve avaliação clínica, exames de imagem, colonoscopia e dosagem do antígeno carcinoembrionário (CEA). Embora esses métodos sejam importantes para identificar possíveis recidivas, apresentam limitações na detecção precoce de pequenas quantidades de células tumorais remanescentes. Nesse contexto, a identificação de biomarcadores mais sensíveis tem sido investigada como uma estratégia para melhorar a avaliação do risco de recorrência e individualizar o acompanhamento dos pacientes (Reinert *et al.*, 2019; Nakamura *et al.*, 2024).

O DNA tumoral circulante (ctDNA) corresponde a fragmentos de material genético liberados pelas células tumorais na circulação sanguínea. Sua análise, realizada por meio de técnicas moleculares, permite identificar alterações genéticas associadas à neoplasia e investigar a presença de doença residual mínima após o tratamento. Estudos clínicos demonstraram que a detecção de ctDNA no período pós-operatório está associada a maior risco

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

de recorrência e menor sobrevida livre de doença em pacientes com câncer colorretal (Tie *et al.*, 2022; Nakamura *et al.*, 2024).

Além de seu valor prognóstico, o ctDNA tem sido investigado como ferramenta para orientar decisões terapêuticas. No ensaio clínico DYNAMIC, Tie *et al.* (2022) observaram que uma estratégia baseada na avaliação do ctDNA reduziu a utilização de quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de cólon estádio II, sem comprometer a sobrevida livre de recorrência no período analisado. Entretanto, resultados posteriores demonstraram que a utilização do biomarcador para modificar o tratamento ainda apresenta limitações, especialmente em pacientes com doença estádio III (Tie *et al.*, 2025b). Esses achados indicam que a capacidade de identificar pacientes com maior risco de recorrência não significa, necessariamente, que as decisões terapêuticas orientadas pelo ctDNA resultem em melhores desfechos clínicos.

Diante desse cenário, torna-se importante reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre a aplicação do ctDNA no câncer colorretal, considerando as diferenças entre os estudos, os métodos de detecção e os momentos de coleta. A questão norteadora foi: qual a associação entre a detecção do ctDNA após o tratamento e o risco de recidiva em pacientes com câncer colorretal nos estádios II e III? Assim, esta revisão integrativa teve como objetivo geral analisar as evidências científicas sobre o valor prognóstico do ctDNA na detecção de doença residual molecular e na identificação do risco de recorrência em pacientes com câncer de cólon e reto, estádios II e III, submetidos a tratamento com intenção curativa. Especificamente, buscou caracterizar os estudos, comparar os principais desfechos prognósticos e discutir as limitações e implicações clínicas da aplicação do biomarcador.

2. METODOLOGIA

2.1. Delineamento do estudo e pergunta de pesquisa

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com abordagem descritiva e analítica, destinada a reunir e sintetizar evidências científicas sobre a utilização do DNA tumoral circulante (circulating tumor DNA — ctDNA) como biomarcador de doença residual molecular e sua associação com o risco de recidiva em pacientes com câncer colorretal nos estádios II e III. A revisão incluiu publicações originais com resultados clínicos de pacientes submetidos a tratamento com intenção curativa, considerando especialmente a detecção do biomarcador após cirurgia, após quimioterapia adjuvante ou durante o acompanhamento.

A pergunta norteadora foi: qual a associação entre a detecção de ctDNA após o tratamento e o risco de recidiva em pacientes com câncer colorretal nos estádios II e III? A síntese também considerou diferenças entre os métodos de análise molecular, o momento de coleta e os desfechos apresentados.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2.2. Fontes de informação e estratégias de busca

As buscas foram realizadas nas plataformas PubMed/MEDLINE, Portal de Periódicos CAPES e Scientific Electronic Library Online (SciELO), considerando publicações no período de 2021 a 2026. Foram utilizados descritores e termos livres relacionados à neoplasia colorretal, à detecção molecular e aos desfechos prognósticos. Entre eles, foram empregados: Colorectal Neoplasms, colorectal cancer, colon cancer, rectal cancer, circulating tumor DNA, circulating tumour DNA, ctDNA, minimal residual disease, molecular residual disease, recurrence, prognosis, surveillance e DNA tumoral circulante.

Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, com adaptações à sintaxe e aos recursos de cada plataforma. O operador OR foi utilizado para agrupar termos equivalentes ou relacionados a um mesmo conceito, enquanto o operador AND permitiu associar os conjuntos referentes ao câncer colorretal, ao ctDNA e aos desfechos de recorrência e prognóstico. Na PubMed, foram associados termos controlados e expressões de título e resumo. No Portal CAPES, foram realizados refinamentos relacionados ao câncer colorretal, ctDNA e recorrência. Na SciELO, foram utilizados termos de alcance mais amplo, considerando a disponibilidade de registros sobre o biomarcador. A delimitação temporal e os filtros aplicados em cada fonte foram utilizados para reduzir os resultados ao escopo estabelecido.

O recorte temporal abrangeu publicações de 2021 a 2026, com filtragem e refinamentos adaptados às ferramentas de cada plataforma. Após a recuperação dos registros, a pertinência das publicações foi examinada por meio da leitura dos títulos e resumos, considerando a população investigada, a avaliação do ctDNA após tratamento com intenção curativa e a apresentação de desfechos relacionados à recorrência. As publicações potencialmente elegíveis foram encaminhadas à avaliação do texto completo, conforme os critérios de inclusão e exclusão definidos nesta revisão.

Na PubMed foram identificados inicialmente 62 registros, reduzidos a 48 após os filtros. No Portal CAPES foram identificados 1.353 registros, reduzidos a 181 e posteriormente a 52 pelos refinamentos de busca. Na SciELO foram obtidos 15 registros iniciais, reduzidos a quatro após os filtros.

2.3. Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis estudos originais que avaliaram pacientes com câncer de cólon ou reto nos estádios II ou III, submetidos a tratamento com intenção curativa e com resultados de ctDNA coletado após a cirurgia, após quimioterapia adjuvante ou durante o seguimento. Foram aceitos estudos prospectivos, retrospectivos, análises observacionais de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ensaios clínicos e estudos clínicos que apresentaram associação entre ctDNA e recorrência ou desfechos prognósticos relacionados, como sobrevida livre de doença (DFS), sobrevida livre de recorrência (RFS), intervalo livre de recorrência (RFI) e tempo até recorrência (TTR). A sobrevida global foi considerada um desfecho complementar.

Estudos com populações abrangendo diferentes estádios foram considerados quando incluíram pacientes dos estádios II ou III e apresentaram achados pós-tratamento pertinentes à questão norteadora; nesses casos, as estimativas agregadas foram explicitamente identificadas como provenientes de populações mistas. Foram excluídos revisões, editoriais, cartas, protocolos sem resultados originais, estudos exclusivamente metastáticos, pesquisas restritas à avaliação pré-tratamento e estudos terapêuticos sem comparação prognóstica apropriada entre pacientes com ctDNA positivo e negativo.

2.4. Seleção das publicações e verificação de duplicações

A seleção foi desenvolvida por etapas sucessivas de identificação, aplicação de filtros, avaliação de títulos e resumos, recuperação dos textos completos e conferência dos critérios de elegibilidade. Na PubMed, 12 artigos foram recuperados para leitura integral. Desses, um foi excluído por não responder à comparação prognóstica definida, e duas publicações do ensaio DYNAMIC foram reconhecidas como análises da mesma população. A publicação com acompanhamento de cinco anos foi priorizada, mantendo-se a original como referência complementar, o que resultou em dez publicações distintas na síntese.

No Portal CAPES, dos 52 registros potencialmente relevantes após os refinamentos, 12 foram pré-selecionados e avaliados integralmente. A comparação com os estudos provenientes da PubMed identificou duas duplicatas bibliográficas, de Nakamura *et al.* (2024) e Lygre *et al.* (2024). Entre as dez publicações restantes, quatro foram incluídas por atenderem aos critérios de elegibilidade e seis foram excluídas. Na SciELO, nenhum dos quatro registros remanescentes após os filtros foi incluído. A matriz final foi composta por 14 publicações distintas.

Além das duplicações bibliográficas, foram examinadas possíveis sobreposições de participantes entre publicações distintas. Tie *et al.* (2022, 2025a) apresentaram análises do mesmo ensaio clínico DYNAMIC, com períodos de acompanhamento diferentes; na síntese, foi considerada a publicação mais recente, enquanto a original permaneceu como referência complementar. Samaille *et al.* (2024) e Taieb *et al.* (2025) utilizaram dados provenientes do ensaio IDEA-France, havendo possibilidade de sobreposição de participantes; Taieb *et al.* (2025) também incluíram dados do IDEA-Greece. Adicionalmente, Gao *et al.* (2023) utilizaram, na validação externa de seu modelo prognóstico, dados de participantes da coorte previamente descrita por Chen *et al.* (2021). Essas relações foram consideradas na interpretação dos

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

resultados, sem somar as respectivas amostras como populações inteiramente independentes. Assim, as 14 unidades incluídas corresponderam a publicações distintas, não necessariamente a 14 coortes independentes.

2.5. Extração e organização das informações

Dos artigos incluídos, foram extraídas informações sobre autoria, ano, periódico, delineamento, origem da coorte, tamanho da amostra, estadiamento, método de detecção molecular, momento de coleta, frequência de positividade do ctDNA, indicadores de recorrência e sobrevida e estimativas de associação, com respectivos intervalos de confiança e valores de significância quando disponíveis. Também foram registradas limitações metodológicas, tratamento adjuvante e situações de compartilhamento de participantes entre publicações.

Os resultados foram organizados em quadros comparativos. Nas estimativas de hazard ratio (HR), foram preservados os modelos ajustados quando identificados e a definição original do desfecho. Percentuais referentes a classificações prognósticas integradas não foram interpretados como comparações isoladas entre pacientes ctDNA positivos e negativos.

O risco de viés das 14 publicações incluídas foi examinado com o instrumento Quality In Prognosis Studies (QUIPS), de Hayden *et al.* (2013), nos seis domínios: participação dos pacientes, perdas e dados de acompanhamento, mensuração do fator prognóstico, mensuração dos desfechos, controle de confundidores e análise estatística e apresentação dos resultados. Cada domínio foi classificado em baixo, moderado ou alto risco de viés com base nas informações metodológicas dos textos completos, sem cálculo de escore total. A avaliação foi dirigida à associação prognóstica do ctDNA com recorrência e sobrevida, não devendo ser confundida com uma avaliação de eficácia de intervenções terapêuticas ou da validade completa de modelos prognósticos integrados.

2.6. Síntese e análise dos dados

Foi realizada síntese narrativa e descritiva dos resultados, orientada por três eixos: associação entre ctDNA e risco de recorrência; persistência, depuração e carga molecular; e implicações clínicas e limitações das evidências. As estimativas de DFS, RFS, RFI e TTR foram apresentadas de acordo com as definições empregadas em cada estudo, sem considerá-las equivalentes.

Não foi realizada metanálise, em razão da heterogeneidade dos desenhos, dos estádios incluídos, dos métodos laboratoriais, dos tempos de coleta e dos desfechos. A discussão distinguiu o valor prognóstico do ctDNA, isto é, sua associação com a evolução clínica, de eventual capacidade preditiva de benefício terapêutico.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2.7. Aspectos éticos

Por se tratar de pesquisa baseada exclusivamente em publicações científicas disponíveis, sem recrutamento de participantes ou acesso a dados pessoais identificáveis, não foi necessária submissão de protocolo próprio a comitê de ética em pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Identificação e seleção dos estudos

As buscas realizadas na PubMed/MEDLINE, no Portal CAPES e na SciELO, considerando o período de 2021 a 2026, identificaram inicialmente 1.430 registros. Após a aplicação dos filtros e refinamentos, permaneceram 48 registros na PubMed, 52 potencialmente relevantes no Portal CAPES e quatro na SciELO, totalizando 104 registros nas três fontes, antes da remoção de duplicações entre plataformas.

Na PubMed, foram selecionados 12 artigos para avaliação integral. Um artigo foi excluído por inadequação à comparação prognóstica, e a publicação original do ensaio DYNAMIC não foi contabilizada separadamente de sua atualização de cinco anos. Assim, dez publicações foram mantidas. Na CAPES, 12 registros foram pré-selecionados e tiveram texto completo avaliado; dois correspondiam a publicações também identificadas na PubMed, seis não preencheram os critérios de elegibilidade e quatro foram acrescentados à síntese. A SciELO não contribuiu com artigos elegíveis.

Tabela 1. Distribuição dos registros identificados e selecionados.

Etapa	PubMed	CAPES	SciELO
Registros identificados	62	1.353	15
Após filtros iniciais	48	181	4
Após refinamentos adicionais	48	52	4
Publicações pré-selecionadas	12	12	0
Textos completos avaliados	12	12	0

Fonte: Dados da pesquisa (2026).

O conjunto final foi constituído por 14 publicações distintas: dez selecionadas na PubMed e quatro adicionais identificadas na CAPES. Entre as plataformas, duas publicações foram reconhecidas como duplicatas bibliográficas: Nakamura *et al.* (2024) e Lygre *et al.* (2024). Também se identificou que Gao *et al.* (2023) utilizaram, na validação do modelo, participantes da coorte previamente descrita por Chen *et al.* (2021). Além disso, Samaille *et al.* (2024) e Taieb *et al.* (2025) utilizaram dados provenientes do IDEA-France, havendo possibilidade de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

sobreposição de participantes. Essas publicações foram mantidas por apresentarem análises distintas, mas suas amostras não foram somadas nem tratadas como evidências provenientes de coortes inteiramente independentes.

Tabela 2. Consolidação das publicações incluídas.

Indicador	N
Textos completos avaliados na PubMed	12
Excluído por inadequação prognóstica na PubMed	1
Publicação de coorte repetida não contada separadamente	1
Publicações retidas da PubMed	10
Textos completos avaliados na CAPES	12
Duplicatas exatas com a PubMed	2
Exclusões por elegibilidade na CAPES	6
Publicações adicionais da CAPES	4
Publicações incluídas da SciELO	0
Total de publicações da síntese	14

Fonte: Dados da pesquisa (2026). Contagens referentes a publicações, não a coortes totalmente independentes.

3.2. Caracterização dos estudos incluídos

As 14 publicações analisadas foram publicadas entre 2021 e 2026 e compreenderam coortes prospectivas, estudos observacionais e análises de biomarcadores derivadas de ensaios clínicos randomizados. As investigações avaliaram predominantemente pacientes submetidos a ressecção cirúrgica com intenção curativa, sobretudo com câncer de cólon estádio III, embora também tenham sido incluídas pesquisas direcionadas ao estádio II ou populações de múltiplos estádios.

A detecção do ctDNA ocorreu principalmente após cirurgia, antes do início da quimioterapia adjuvante. Parte dos estudos também analisou amostras após o tratamento e durante a vigilância. Foram utilizados ensaios personalizados orientados pelo tumor, sequenciamento direcionado, PCR digital e métodos epigenômicos independentes de tecido tumoral.

Tabela 3. Características metodológicas dos estudos incluídos.

Autor / ano	Delineamento e população	Amostra	Momento / método do ctDNA
Chen *et al.* (2021)	Coorte multicêntrica; colorretal II–III	240	Pós-cirurgia e séries; NGS
Li *et al.* (2022)	Coorte prospectiva; cólon III	151/124	Antes/após adjuvância; painel 197 genes

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Autor / ano	Delineamento e população	Amostra	Momento / método do ctDNA
Gao *et al.* (2023)	Modelo prognóstico; colorretal I–III	124 (108 ctDNA) + 125	Pós-operatório; NGS
Lygre *et al.* (2024)	Coorte prospectiva; cólon direito I–III	50	Pós-operatório
Samaille *et al.* (2024)	Análise IDEA-France; cólon III	405	Pós-operatório; ctDNA + CEA + pTN
Slater *et al.* (2024)	Coorte TRACC; colorretal I–III	214 (143 prim.)	Pós-operatório; genômica + metilação
Nakamura *et al.* (2024)	Coorte GALAXY; colorretal I–IV	2.240	Pós-operatório seriado; personalizado
Fan *et al.* (2024)	Coorte multicêntrica; colorretal I–IV	309	Pós-operatório e longitudinal
Taieb *et al.* (2025)	Análise IDEA-France/Grécia; cólon III	554	Personalizado; Immunoscore
Tie *et al.* (2025a)	Ensaio DYNAMIC; colorretal II	441	Pós-operatório e pós-quimioterapia
Diergaarde *et al.* (2025)	Coorte α-CORRECT; colorretal III	124	Após cirurgia, terapia e vigilância
Folprecht *et al.* (2026)	Ensaio CIRCULATE; colorretal II	1.396	Pós-operatório; personalizado
Zhang *et al.* (2026)	Análise CALGB/SWOG; cólon III	940	Pós-operatório; Signatera
Sinicrope *et al.* (2026)	Análise Alliance N0147; cólon III	2.260	Pós-operatório; epigenômico

Legenda: NGS: sequenciamento de nova geração; CEA: antígeno carcinoembrionário; pTN: classificação patológica do tumor e dos linfonodos.

Os tamanhos amostrais apresentados na Tabela 3 corresponderam às populações avaliadas em cada publicação. Em razão da possibilidade de participantes compartilhados entre determinadas análises, esses quantitativos não foram somados para estimar o total de pacientes da revisão, preservando-se a distinção entre publicações e coortes independentes.

A heterogeneidade observada foi considerada na interpretação dos resultados. As publicações de Gao *et al.* (2023), Lygre *et al.* (2024), Slater *et al.* (2024), Nakamura *et al.* (2024) e Fan *et al.* (2024) incluíram pacientes de outros estádios além dos estádios II e III. Por esse motivo, suas estimativas agregadas não foram atribuídas exclusivamente à população-alvo da revisão.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3.3. Associação entre o ctDNA e o risco de recorrência

Os estudos demonstraram associação consistente entre ctDNA detectável após tratamento com intenção curativa e desfechos clínicos desfavoráveis, principalmente menor sobrevida livre de doença (DFS), menor sobrevida livre de recorrência (RFS) e menor tempo até recorrência (TTR). As estimativas apresentaram magnitudes distintas, refletindo diferenças de população, momento de coleta e método de avaliação.

Tabela 4. Principais estimativas de associação entre ctDNA e recorrência.

Autor / ano	Desfecho ou momento	HR	IC 95%
Chen *et al.* (2021)	Pós-operatório, dias 3–7	10,98	5,31–22,72
Chen *et al.* (2021)	Após quimioterapia	12,76	5,39–30,19
Li *et al.* (2022)	RFS pré-quimioterapia (aj.)	5,54	2,49–12,33
Li *et al.* (2022)	RFS pós-quimioterapia (aj.)	3,27	1,07–9,99
Gao *et al.* (2023)	RFS, coorte descoberta	8,36	3,91–17,85
Lygre *et al.* (2024)	Recorrência (aj.)	172,91	8,70–3.437,24
Samaille *et al.* (2024)	DFS (aj.)	1,88	1,16–3,03
Slater *et al.* (2024)	RFS (aj.)	4,80	1,64–14,04
Nakamura *et al.* (2024)	DFS geral (aj.)	12,08	9,56–15,27
Fan *et al.* (2024)	Recorrência pós-operatória	13,17	5,54–31,29
Taieb *et al.* (2025)	TTR (aj.)	5,21	3,59–7,58
Tie *et al.* (2025a)	RFS	2,31	1,08–4,96
Diergaarde *et al.* (2025)	RFS após cirurgia	9,60	3,20–29,50
Diergaarde *et al.* (2025)	RFS após terapia	16,70	6,90–40,30
Folprecht *et al.* (2026)	DFS (aj.)	4,52	2,38–8,60
Zhang *et al.* (2026)	DFS (aj.)	6,12	4,66–8,03
Sinicrope *et al.* (2026)	DFS (aj.)	3,74	3,18–4,39

Legenda: HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; aj.: estimativa ajustada; DFS: sobrevida livre de doença; RFS: sobrevida livre de recorrência; TTR: tempo até recorrência. As estimativas correspondem a populações, momentos e desfechos distintos e não foram agrupadas estatisticamente.

Chen *et al.* (2021), em uma coorte prospectiva multicêntrica com 240 pacientes avaliáveis nos estádios II e III, demonstraram que a positividade do ctDNA entre o terceiro e o sétimo dia após cirurgia esteve associada a risco significativamente maior de recorrência, com HR de 10,98. A associação permaneceu após quimioterapia adjuvante, com HR de 12,76, reforçando a relevância da avaliação molecular em diferentes momentos pós-tratamento.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Li *et al.* (2022) encontraram associação semelhante em pacientes com câncer de cólon estádio III. A positividade antes da quimioterapia esteve associada a pior RFS, com HR ajustado de 5,54. Após o tratamento, a associação permaneceu significativa, com HR ajustado de 3,27. Gao *et al.* (2023), em uma coorte de descoberta utilizada para desenvolvimento de modelo prognóstico integrado, também identificaram associação entre positividade molecular e recorrência, com HR de 8,36.

Fan *et al.* (2024) identificaram maior frequência de recorrência entre pacientes com ctDNA detectável após cirurgia, com HR de 13,17. Na avaliação longitudinal, a associação permaneceu expressiva, com HR de 14,44. Entretanto, como o estudo incluiu diferentes estádios da doença, suas estimativas globais não foram interpretadas como específicas dos estádios II e III.

Entre as investigações com maior número de participantes, Nakamura *et al.* (2024), Zhang *et al.* (2026) e Sinicrope *et al.* (2026) demonstraram associações prognósticas expressivas. Na coorte GALAXY, Nakamura *et al.* (2024) relataram HR ajustado de 12,08 para DFS na população geral. Zhang *et al.* (2026), em 940 pacientes com câncer de cólon estádio III, observaram associação independente entre ctDNA positivo e pior DFS (HR ajustado de 6,12) e sobrevida global (HR ajustado de 5,86). Sinicrope *et al.* (2026), em 2.260 pacientes com estádio III, encontraram HR ajustado de 3,74 para DFS, de 4,33 para TTR e de 3,17 para sobrevida global.

Diergaarde *et al.* (2025), em 124 pacientes com estádio III, observaram HR de 9,60 na avaliação pós-operatória e de 16,70 após a terapia definitiva. Durante a vigilância, a associação com recorrência foi ainda mais elevada (HR de 49,60), mas correspondeu a outro momento de coleta e não pode ser interpretada como uma comparação direta de efeitos entre etapas.

Em coorte menor, Lygre *et al.* (2024) identificaram HR ajustado de 172,91, porém com intervalo de confiança extremamente amplo, o que indicou imprecisão estatística decorrente da pequena amostra e do número reduzido de eventos. Slater *et al.* (2024) também observaram associação entre ctDNA positivo e pior RFS, com HR ajustado de 4,80, utilizando um ensaio que combinou sinais genômicos e de metilação. Em conjunto, os achados sustentaram a associação prognóstica do biomarcador, sem permitir a comparação direta das magnitudes dos HRs entre todos os estudos.

3.4. Sobrevida livre de doença e recorrência segundo a presença de ctDNA

Além das estimativas de associação, as publicações apresentaram diferenças nas probabilidades de sobrevida livre de doença ou recorrência conforme a presença do

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

biomarcador. Esses percentuais variaram segundo o período de acompanhamento, o estádio tumoral e o desfecho utilizado.

Tabela 5. Sobrevida livre de doença ou recorrência segundo o ctDNA.

Autor / ano	Tempo	ctDNA−	ctDNA+	Desfecho
Li *et al.* (2022)	3 anos	77,1%	45,8%	RFS pré-adjuvância
Slater *et al.* (2024)	2 anos	91,1%	50,4%	RFS
Taieb *et al.* (2025)	2 anos	88,1%	43,5%	TTR
Tie *et al.* (2025a)	5 anos	90,4%	76,7%	RFS
Diergaarde *et al.* (2025)	3 anos	96,1%	54,5%	RFS após cirurgia
Diergaarde *et al.* (2025)	3 anos	90,0%	18,2%	RFS pós-tratamento
Folprecht *et al.* (2026)	3 anos	87%	52%	DFS
Zhang *et al.* (2026)	3 anos	86,5%	33,7%	DFS
Sinicrope *et al.* (2026)	5 anos	77,1%	27,7%	DFS

Legenda: RFS: sobrevida livre de recorrência; DFS: sobrevida livre de doença; TTR: tempo até recorrência. As estimativas não representam dados combinados, e os desfechos RFS, DFS e TTR não são intercambiáveis.

As diferenças foram particularmente evidentes em pacientes com câncer de cólon estádio III. Zhang *et al.* (2026) encontraram DFS em três anos de 86,5% entre pacientes com ctDNA negativo e 33,7% entre os positivos; Sinicrope *et al.* (2026) observaram DFS em cinco anos de 77,1% e 27,7%, respectivamente. Diergaarde *et al.* (2025) observaram RFS em três anos de 96,1% versus 54,5% após cirurgia e de 90,0% versus 18,2% após terapia definitiva.

No estádio II, Folprecht *et al.* (2026) também observaram pior DFS entre pacientes positivos, de 52%, em comparação a 87% entre negativos. Tie *et al.* (2025a) relataram RFS em cinco anos de 90,4% entre pacientes negativos e 76,7% entre positivos; entretanto, no grupo orientado pelo ctDNA, os pacientes positivos receberam quimioterapia adjuvante, enquanto os negativos foram acompanhados sem essa intervenção. Assim, os percentuais refletem o estado molecular e as estratégias terapêuticas recebidas, o que exige cautela na interpretação da comparação.

3.5. Valor prognóstico complementar aos parâmetros clinicopatológicos

Os estudos também investigaram o desempenho do ctDNA em combinação com outros indicadores clínicos, patológicos e moleculares. Gao *et al.* (2023) desenvolveram um modelo integrado de ctDNA e fatores clinicopatológicos, identificando recorrência em 76,5% dos pacientes com resultado positivo e em 16,5% dos negativos na coorte de descoberta. A validação

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

externa desse modelo utilizou 125 participantes provenientes da coorte previamente descrita por Chen *et al.* (2021). Por esse motivo, os resultados da validação não foram interpretados como evidências de uma população independente; na síntese prognóstica, foram priorizados os achados da coorte de descoberta de Gao *et al.* (2023).

Samaille *et al.* (2024) avaliaram um modelo que combinou ctDNA, antígeno carcinoembrionário (CEA) e estadiamento patológico TN. A classificação identificou grupos de baixo e alto risco, com DFS em três anos de 80,8% e 55,4%, respectivamente. Esses valores correspondem ao modelo integrado e não a uma comparação isolada entre ctDNA negativo e positivo.

Taieb *et al.* (2025) investigaram a integração entre ctDNA e Immunoscore em pacientes com câncer de cólon estádio III. O biomarcador permaneceu associado a maior risco de recorrência, enquanto o Immunoscore forneceu informação prognóstica complementar, sobretudo entre pacientes negativos para ctDNA. Li *et al.* (2022) identificaram contribuição semelhante ao combinar ctDNA com subtipos moleculares consensuais e características clinicopatológicas. Em conjunto, esses achados indicaram que a detecção molecular forneceu informação prognóstica adicional, mas não substituiu integralmente a avaliação convencional.

3.6. Persistência, depuração e carga molecular do ctDNA

A maioria dos estudos utilizou a classificação binária do ctDNA, mas algumas publicações avaliaram a quantidade detectada e sua persistência após o tratamento. Chen *et al.* (2021) encontraram forte associação prognóstica da positividade após quimioterapia adjuvante, com HR de 12,76. Diergaarde *et al.* (2025) observaram associação elevada entre positividade molecular e recorrência após terapia definitiva e durante a vigilância.

Tie *et al.* (2025a) observaram que pacientes inicialmente positivos com carga molecular pós-operatória superior à mediana apresentaram RFS em cinco anos de 58,9%, em comparação a 95,2% entre aqueles com menor carga molecular, com HR de 10,62 e amplo intervalo de confiança. Uma análise exploratória após quimioterapia também associou persistência do ctDNA à recorrência, embora o tamanho reduzido da subamostra limitasse a precisão.

Sinicrope *et al.* (2026) identificaram pior DFS entre pacientes positivos com fração tumoral epigenômica acima da mediana, com HR ajustado de 1,52. Zhang *et al.* (2026) observaram associação semelhante entre maior concentração molecular e pior DFS, com HR de 2,10. Esses resultados indicaram que a carga e a persistência do ctDNA podem acrescentar informação prognóstica, embora métodos de quantificação e pontos de corte distintos impeçam a comparação direta dos valores absolutos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3.7. Detecção antecipada da recorrência e vigilância molecular

A utilização de avaliações seriadas do ctDNA foi investigada como estratégia de identificação molecular da recorrência antes de sua confirmação clínica ou radiológica. Slater *et al.* (2024) relataram antecedência mediana de 7,3 meses entre a detecção molecular e a confirmação da recorrência na análise correspondente. Fan *et al.* (2024) demonstraram associação entre positividade longitudinal e recorrência, com HR de 14,44.

Nakamura *et al.* (2024) também observaram associação entre ctDNA detectável durante acompanhamento e recorrência subsequente na coorte GALAXY. Diergaarde *et al.* (2025) relataram forte associação no período de vigilância, com HR de 49,60. Esses resultados demonstraram potencial do ctDNA para complementar o seguimento convencional, mas a detecção antecipada não comprovou, isoladamente, que a intervenção terapêutica nesse intervalo melhorasse a sobrevida ou a possibilidade de cura.

3.8. Implicações terapêuticas

Embora o ctDNA tenha apresentado valor prognóstico consistente, seu uso para orientar intervenções terapêuticas constituiu uma questão diferente. O ensaio DYNAMIC, apresentado por Tie *et al.* (2022) e atualizado por Tie *et al.* (2025a), investigou estratégia de quimioterapia adjuvante guiada pelo biomarcador no estádio II. A abordagem reduziu a utilização de quimioterapia de 28% para 15%, mantendo resultados semelhantes de RFS e sobrevida global em comparação ao manejo convencional. No seguimento de cinco anos, a RFS foi de 88,3% no grupo guiado por ctDNA e 87,2% no convencional; a sobrevida global foi de 93,8% e 93,3%, respectivamente.

Em pacientes com doença mais avançada, o ensaio DYNAMIC-III investigou a personalização da terapia adjuvante conforme o ctDNA (Tie *et al.*, 2025b). Essa evidência, considerada na contextualização clínica, reforçou que a identificação molecular de risco não demonstra, por si só, benefício universal da intensificação de tratamento.

Folprecht *et al.* (2026) estudaram pacientes com estádio II e ctDNA pós-operatório positivo. Apesar da associação prognóstica com pior DFS, a análise principal por intenção de tratar não demonstrou benefício estatisticamente significativo da quimioterapia, e a interrupção precoce do ensaio limitou a interpretação. Fan *et al.* (2024) também exploraram decisões sobre tratamento adjuvante em estudo observacional, cujo delineamento não permite estabelecer causalidade terapêutica.

Zhang *et al.* (2026) avaliaram o celecoxibe associado à quimioterapia em pacientes com estádio III. Embora tenha sido observada associação com melhor DFS entre pacientes com ctDNA positivo, o teste de interação na população completa não foi significativo, impedindo a

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

conclusão definitiva de que o biomarcador prediga benefício específico do medicamento. Assim, as evidências distinguiram a capacidade prognóstica do ctDNA de sua capacidade de orientar, com benefício comprovado, modificações terapêuticas.

3.9. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação pelo QUIPS identificou heterogeneidade no risco de viés entre as 14 publicações (Tabela 6). Os domínios de mensuração dos desfechos e de mensuração do ctDNA apresentaram, respectivamente, 12 e dois estudos classificados em baixo risco, ao passo que os principais problemas se concentraram na participação e seleção das amostras, nos dados disponíveis para análise e em determinadas estratégias estatísticas. Cinco estudos apresentaram alto risco no domínio de participação, um no de perdas de acompanhamento, dois no controle de confundidores e quatro no domínio estatístico. Esses julgamentos foram considerados na interpretação da magnitude e da aplicabilidade das associações prognósticas.

Tabela 6. Avaliação do risco de viés das 14 publicações incluídas, segundo os domínios do instrumento QUIPS.

Publicação	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Chen *et al.* (2021)	M	M	M	B	M	M
Li *et al.* (2022)	M	M	M	B	M	M
Gao *et al.* (2023)	M	M	M	B	M	A
Lygre *et al.* (2024)	B	M	M	B	M	A
Samaille *et al.* (2024)	A	M	M	B	M	A
Slater *et al.* (2024)	A	M	M	B	M	M
Nakamura *et al.* (2024)	A	A	B	B	M	M
Fan *et al.* (2024)	M	M	M	M	M	A
Taieb *et al.* (2025)	A	M	M	B	M	M
Tie *et al.* (2025a)	B	M	B	B	A	M
Diergaarde *et al.* (2025)	M	M	M	B	M	M
Folprecht *et al.* (2026)	M	M	M	M	A	M
Zhang *et al.* (2026)	A	B	M	B	M	M
Sinicrope *et al.* (2026)	M	M	M	B	M	B

Legenda: B = baixo; M = moderado; A = alto risco de viés. D1 = seleção; D2 = seguimento; D3 = ctDNA; D4 = desfecho; D5 = confundidores; D6 = estatística. Avaliação da associação prognóstica, não do efeito terapêutico.

3.10. Limitações das evidências

Apesar da convergência dos resultados, os estudos apresentaram limitações importantes. A heterogeneidade de estádios e populações, a variação no tamanho das amostras, as diferenças no tempo de seguimento e os distintos desfechos dificultaram a comparação direta. Estudos menores, como o de Lygre *et al.* (2024), apresentaram intervalos de confiança amplos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Análises secundárias de ensaios clínicos também dependeram da disponibilidade de amostras biológicas e poderiam apresentar viés de seleção.

A utilização de plataformas moleculares diferentes, com requisitos distintos de tecido tumoral e características analíticas próprias, também limitou a padronização das taxas de positividade. Uma amostra negativa para ctDNA não eliminou completamente a possibilidade de recorrência. Além disso, houve sobreposição parcial entre algumas coortes, e as medidas DFS, RFS, RFI e TTR não foram consideradas intercambiáveis. Essas características justificaram a síntese narrativa, sem realização de metanálise.

A avaliação estruturada do risco de viés indicou limitações adicionais decorrentes da seleção de subamostras com material biológico disponível, de perdas de dados clínicos em algumas coortes e de modelos estatísticos construídos sobre poucos eventos ou múltiplas análises exploratórias. Em especial, as comparações prognósticas observadas em estudos nos quais o resultado do ctDNA influenciou a escolha do tratamento podem refletir, em parte, diferenças de manejo clínico. Por isso, a consistência geral das associações deve ser interpretada em conjunto com os julgamentos específicos de cada domínio apresentados na Tabela 6, evitando a extrapolação de estimativas para benefício terapêutico.

3.11. Síntese dos principais resultados

A síntese das 14 publicações demonstrou associação consistente entre ctDNA detectável após tratamento com intenção curativa e maior risco de recorrência ou pior sobrevida livre de doença em pacientes com câncer colorretal. Os resultados foram convergentes em diferentes delineamentos e plataformas laboratoriais, embora as magnitudes das estimativas variassem. A persistência e a carga molecular elevada forneceram informação prognóstica adicional, e modelos integrados com características clinicopatológicas e imunológicas ampliaram a discriminação do risco.

Entretanto, os resultados prognósticos não demonstraram automaticamente benefício clínico de todas as intervenções guiadas pelo ctDNA. A utilização do biomarcador para modificar tratamentos permaneceu condicionada às características clínicas e às evidências específicas de cada estratégia. Desse modo, o ctDNA mostrou relevância como marcador de doença residual molecular e potencial ferramenta de estratificação prognóstica e vigilância pós-tratamento, especialmente nos estádios II e III.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa evidenciou que a detecção de DNA tumoral circulante (ctDNA) após o tratamento com intenção curativa esteve consistentemente associada a maior risco de recorrência e a desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com câncer colorretal, especialmente nos estádios II e III. A análise das 14 publicações selecionadas demonstrou que a presença do biomarcador no período pós-operatório constituiu um importante indicador de doença residual molecular, com valor prognóstico complementar aos parâmetros clínicos e anatomopatológicos convencionais.

Os estudos também demonstraram que a persistência do ctDNA após a quimioterapia adjuvante e a maior carga molecular estiveram associadas a pior prognóstico. Além disso, sua avaliação longitudinal apresentou potencial para identificar sinais de recorrência antes da confirmação pelos métodos convencionais de acompanhamento. Entretanto, a ausência de ctDNA detectável não excluiu completamente a possibilidade de recidiva, indicando que sua interpretação deve considerar as características clínicas, patológicas e terapêuticas de cada paciente.

Apesar da consistência das associações prognósticas, as diferenças entre as populações investigadas, os métodos de detecção, os momentos de coleta e os desfechos analisados limitaram a comparação direta dos resultados. Também foi necessário distinguir a capacidade do ctDNA de identificar pacientes com maior risco de recorrência de sua utilização para orientar decisões terapêuticas, uma vez que o benefício clínico das intervenções baseadas no biomarcador ainda não foi demonstrado de maneira uniforme nos estudos avaliados.

Conclui-se que o ctDNA apresenta relevância como biomarcador prognóstico de doença residual molecular e recorrência após o tratamento do câncer colorretal, com potencial para aprimorar a estratificação de risco e complementar a vigilância pós-tratamento. Contudo, sua incorporação às decisões clínicas exige evidências adicionais sobre a padronização dos métodos, os momentos ideais de avaliação e a efetividade das estratégias terapêuticas orientadas por seus resultados.

REFERÊNCIAS

BENHAIM, L. *et al.* Circulating tumor DNA is a prognostic marker of tumor recurrence in stage II and III colorectal cancer: multicentric, prospective cohort study (ALGECOLS). **European Journal of Cancer**, v. 159, p. 24–33, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.09.004.

CHEN, G. *et al.* Postoperative circulating tumor DNA as markers of recurrence risk in stages II to III colorectal cancer. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 14, artigo 80, 2021. DOI: https://doi.org/10.1186/s13045-021-01089-z.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

DIERGAARDE, B. *et al.* Circulating tumor DNA as a marker of recurrence risk in stage III colorectal cancer: the α-CORRECT study. **Journal of Surgical Oncology**, v. 132, n. 1, p. 175–186, 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/jso.27989.

FAN, W. *et al.* Circulating tumor DNA analysis predicts recurrence and avoids unnecessary adjuvant chemotherapy in I–IV colorectal cancer. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**, v. 16, artigo 17588359231220607, 2024. DOI: https://doi.org/10.1177/17588359231220607.

FOLPRECHT, G. *et al.* Chemotherapy for patients with circulating tumour DNA-positive, stage II colon cancer (CIRCULATE)—an AIO/ABCSG trial. **Annals of Oncology**, v. 37, n. 8, p. 1120–1132, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2026.05.001.

GAO, Z. *et al.* Development and validation of postoperative circulating tumor DNA combined with clinicopathological risk factors for recurrence prediction in patients with stage I–III colorectal cancer. **Journal of Translational Medicine**, v. 21, artigo 63, 2023. DOI: https://doi.org/10.1186/s12967-023-03884-3.

HAYDEN, J. A. *et al.* Assessing bias in studies of prognostic factors. **Annals of Internal Medicine**, v. 158, n. 4, p. 280–286, 2013. DOI: https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009.

LI, Y. *et al.* Postoperative circulating tumor DNA combined with consensus molecular subtypes can better predict outcomes in stage III colon cancers: a prospective cohort study. **European Journal of Cancer**, v. 169, p. 198–209, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.04.010.

LYGRE, K. B. *et al.* Assessment of postoperative circulating tumour DNA to predict early recurrence in patients with stage I–III right-sided colon cancer: prospective observational study. **BJS Open**, v. 8, n. 1, artigo zrad146, 2024. DOI: https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrad146.

NAKAMURA, Y. *et al.* ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. **Nature Medicine**, v. 30, p. 3272–3283, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-024-03254-6.

REINERT, T. *et al.* Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer. **JAMA Oncology**, v. 5, n. 8, p. 1124–1131, 2019. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0528.

SAMAILLE, T. *et al.* A novel risk classification model integrating CEA, ctDNA, and pTN stage for stage 3 colon cancer: a post hoc analysis of the IDEA-France trial. **The Oncologist**, v. 29, n. 11, p. e1492–e1500, 2024. DOI: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae140.

SINICROPE, F. A. *et al.* Tissue-free circulating tumor DNA assay and patient outcome in a phase III trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy (Alliance N0147). **Journal of Clinical Oncology**, v. 44, n. 15, p. 1401–1415, 2026. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO-25-02086.

SLATER, S. *et al.* Tissue-free liquid biopsies combining genomic and methylation signals for minimal residual disease detection in patients with early colorectal cancer from the UK TRACC Part B study. **Clinical Cancer Research**, v. 30, n. 16, p. 3459–3469, 2024. DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-0226.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21660.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

TAIEB, J. *et al.* Combined analyses of circulating tumor DNA and Immunoscore in patients with stage III colon cancer: a post hoc analysis of the PRODIGE-GERCOR IDEA-France/HORG-IDEA-Greece trials. **Journal of Clinical Oncology**, v. 43, n. 13, p. 1564–1577, 2025. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.24.00648.

TIE, J. *et al.* Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 24, p. 2261–2272, 2022. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200075.

TIE, J. *et al.* Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer: 5-year outcomes of the randomized DYNAMIC trial. **Nature Medicine**, v. 31, p. 1509–1518, 2025a. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-025-03579-w.

TIE, J. *et al.* Circulating tumor DNA-guided adjuvant therapy in locally advanced colon cancer: the randomized phase 2/3 DYNAMIC-III trial. **Nature Medicine**, v. 31, n. 12, p. 4291–4300, 2025b. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-025-04030-w.

ZHANG, G. Q. *et al.* Predictive role of circulating tumor DNA in stage III colon cancer treated with celecoxib: a post hoc analysis of the CALGB (Alliance)/SWOG 80702 phase 3 randomized clinical trial. **JAMA Oncology**, v. 12, n. 2, p. 149–158, 2026. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.5144.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.