BIÓPSIA DE LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO NA IDENTIFICAÇÃO DE GLIOMAS ATRAVÉS DE cfDNA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

CEREBROSPINAL FLUID BIOPSY FOR GLIOMA IDENTIFICATION VIA cfDNA: A SYSTEMATIC REVIEW

BIOPSIA DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE GLIOMAS MEDIANTE cfDNA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

10.56238/IIMedCientifica-047

Sofia Cartaxo Barbosa
Graduanda em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: sofiacartaxo72@gmail.com
Lattes: http://lattes.cnpq.br/5320407449649580

Pedro Felipe Yano Figueiredo
Graduando em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: pedrenhow098@outlook.com
Lattes: http://lattes.cnpq.br/5020206131255589

Catarina Ferreira Furtado Bastos
Graduanda em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: catarinaffbastos@gmail.com
Lattes: http://lattes.cnpq.br/3605134951993934

Julia Montagnini Kichese
Graduanda em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: juliamkichese@gmail.com
Lattes: http://lattes.cnpq.br/2550467727713554

Edson Monteiro de Alarcão Neto
Graduando em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: edsonalarcaoneto@gmail.com
Lattes: http://lattes.cnpq.br/2615120704822293

João Pedro Leal da Cunha
Graduando em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: jplealdacunha@gmail.com
Lattes: http://lattes.cnpq.br/5765415231905058

Pedro Paulo Gonçalves Monteiro
Graduando em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: pedromed1808@gmail.com
Lattes: http://lattes.cnpq.br/6437659537983106

Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho
Docente do curso de Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: herminio.sobrinho@gmail.com
Lattes: http://lattes.cnpq.br/5573574130526137

RESUMO
A biópsia líquida tem se destacado como o método menos invasivo para a caracterização molecular dos gliomas. A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) nesse exame permite a obtenção do ácido desoxirribonucleico tumoral circulante (cfDNA), viabilizando o monitoramento da carga tumoral, a avaliação da ressecção, a detecção precoce da progressão da doença e a estimativa prognóstica. Apesar dos resultados promissores, há limitações relacionadas à padronização metodológica, à variabilidade da acurácia diagnóstica entre os subtipos de glioma e à influência de fatores clínicos, técnicos e biológicos na sensibilidade do método. O presente estudo objetiva sintetizar evidências científicas sobre o uso do cfDNA obtido no LCR no diagnóstico molecular, na estratificação prognóstica e no monitoramento clínico de pacientes com gliomas. Para tanto, esta revisão sistemática da literatura foi realizada conforme a estratégia PICO, com buscas nas bases PubMed, Scopus, SciELO e ScienceDirect. Os estudos elegíveis foram selecionados segundo os critérios PRISMA e avaliados pela ferramenta QUADAS-2. Os resultados demonstraram elevada especificidade diagnóstica do cfDNA e do ctDNA (DNA tumoral circulante) no LCR, associada a alto valor preditivo positivo. A sensibilidade, entretanto, variou entre técnicas e subtipos de glioma, sendo superior com ddPCR, análise de metilação e modelos integrados. Conclui-se que o cfDNA e o ctDNA no LCR são ferramentas promissoras para o manejo dos gliomas, embora sua efetiva aplicação clínica dependa da padronização dos protocolos e de estudos prospectivos multicêntricos.

Palavras-chave: Glioma. Biópsia Líquida. Líquido Cefalorraquidiano.

ABSTRACT
Liquid biopsy has emerged as the least invasive method for the molecular characterization of gliomas. The analysis of cerebrospinal fluid (CSF) in this test enables the detection of circulating tumor deoxyribonucleic acid (cfDNA), allowing the monitoring of tumor burden, assessment of tumor resection, early detection of disease progression, and prognostic evaluation. Despite promising results, limitations remain regarding methodological standardization, variability in diagnostic accuracy among glioma subtypes, and the influence of clinical, technical, and biological factors on the sensitivity of the

method. This study aimed to synthesize the scientific evidence on the use of CSF-derived cfDNA for molecular diagnosis, prognostic stratification, and clinical monitoring of patients with gliomas. To this end, a systematic literature review was conducted according to the PICO strategy, with searches performed in the PubMed, Scopus, SciELO, and ScienceDirect databases. Eligible studies were selected according to the PRISMA criteria and assessed using the QUADAS-2 tool. The results demonstrated high diagnostic specificity of cfDNA and ctDNA (circulating tumor DNA) in CSF, associated with a high positive predictive value. However, sensitivity varied according to the technique employed and the glioma subtype, with superior performance observed for ddPCR, methylation analysis, and integrated models. It is concluded that cfDNA and ctDNA in CSF are promising tools for the management of gliomas, although their effective clinical application depends on protocol standardization and prospective multicenter studies.

Keywords: Glioma. Liquid Biopsy. Cerebrospinal Fluid.

RESUMEN

La biopsia líquida se ha destacado como el método menos invasivo para la caracterización molecular de los gliomas. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) en esta prueba permite obtener el ácido desoxirribonucleico tumoral circulante (cfDNA), lo que facilita el seguimiento de la carga tumoral, la evaluación de la resección, la detección precoz de la progresión de la enfermedad y la estimación del pronóstico. A pesar de los resultados prometedores, existen limitaciones relacionadas con la estandarización metodológica, la variabilidad de la precisión diagnóstica entre los subtipos de glioma y la influencia de factores clínicos, técnicos y biológicos en la sensibilidad del método. El presente estudio tiene como objetivo sintetizar la evidencia científica sobre el uso del cfDNA obtenido del LCR en el diagnóstico molecular, la estratificación pronóstica y el seguimiento clínico de pacientes con gliomas. Para ello, se llevó a cabo esta revisión sistemática siguiendo la estrategia PICO, con búsquedas en las bases PubMed, Scopus, SciELO y ScienceDirect. Los estudios elegibles se seleccionaron según los criterios PRISMA y se evaluaron mediante la herramienta QUADAS-2. Los resultados demostraron una elevada especificidad diagnóstica del cfDNA y del ctDNA (ADN tumoral circulante) en el LCR, asociada a un alto valor predictivo positivo. La sensibilidad, sin embargo, varió entre las distintas técnicas y subtipos de glioma, siendo superior con la ddPCR, el análisis de metilación y los modelos integrados. Se concluye que el cfDNA y el ctDNA en el LCR son herramientas prometedoras para el tratamiento de los gliomas, aunque su aplicación clínica efectiva dependa de la estandarización de los protocolos y de estudios prospectivos multicéntricos.

Palabras clave: Glioma. Biopsia Líquida. Líquido Cefalorraquídeo.

1 INTRODUÇÃO

Os gliomas constituem o principal grupo de tumores malignos primários do sistema nervoso central (SNC), correspondendo a aproximadamente 23% dos casos. Dentre seus subtipos, o glioblastoma destaca-se como o mais prevalente e agressivo, representando cerca de 51,5% dos tumores malignos primários do SNC. O diagnóstico definitivo e a estratificação molecular desses tumores dependem da análise histopatológica e molecular do tecido obtido por biópsia ou ressecção cirúrgica. Contudo, a localização anatômica de determinados gliomas, sobretudo aqueles situados em regiões profundas, infiltrativas ou eloquentes do encéfalo, como o tronco encefálico, pode dificultar ou mesmo contraindicar a obtenção segura de amostra tecidual, restringindo o diagnóstico e o acompanhamento desses pacientes (MADLENER S, et al., 2025).

Nesse cenário, a biópsia líquida tem se consolidado como alternativa menos invasiva para a caracterização molecular dos tumores do SNC. Dentre os fluidos avaliados, o líquido cefalorraquidiano (LCR) tem se mostrado superior ao plasma sanguíneo, uma vez que a barreira hematoencefálica limita significativamente a passagem do ácido desoxirribonucleico tumoral circulante (cfDNA) para a circulação periférica. O cfDNA representa fragmentos de DNA que são secretados pelo tumor de origem e circulam por fluidos (MILLER AM, et al., 2022). Riviere-Cazaux C, et al. (2025) demonstraram a viabilidade de obtenção longitudinal de cfDNA a partir do LCR intracraniano coletado, por exemplo, por reservatórios de Ommaya, o que permite o monitoramento serial da carga tumoral ao longo do tratamento e reforça a maior representatividade genômica do LCR em comparação às demais vias de biópsia líquida.

Além do potencial diagnóstico, a análise do cfDNA no LCR tem demonstrado utilidade na avaliação da extensão da ressecção tumoral, na detecção precoce de progressão e na estimativa prognóstica dos pacientes. Wu J, et al. (2026) verificaram que pacientes que apresentaram declínio igual ou superior a 90% na frequência alélica mutante do cfDNA após a cirurgia tiveram sobrevida significativamente maior, propondo essa variação como métrica objetiva da eficácia cirúrgica. A elevada concordância observada entre os perfis moleculares identificados no LCR e aqueles encontrados no tecido tumoral, que varia entre 82% e 91,6% nos estudos disponíveis, fortalece o valor dessa abordagem como ferramenta complementar à prática clínica (WANG Q, et al., 2023).

Embora os progressos recentes da biópsia líquida baseada em cfDNA no LCR tenham demonstrado resultados promissores, ainda persistem lacunas relacionadas à padronização metodológica, sobretudo quanto ao volume ideal de LCR a ser coletado, ao momento mais adequado da coleta e à plataforma analítica mais custo-efetiva para essa finalidade. Soma-se a isso a variabilidade da acurácia diagnóstica observada entre os diferentes subtipos de gliomas e a influência ainda pouco esclarecida de fatores clínicos e biológicos, como localização tumoral e grau histológico, sobre o desempenho dessa abordagem.

Justifica-se, portanto, a realização de uma síntese crítica e sistematizada das evidências disponíveis, tendo em vista o potencial da biópsia líquida para ampliar a caracterização molecular dos gliomas em cenários de difícil acesso tecidual, a heterogeneidade metodológica observada entre os estudos publicados e a necessidade de consolidar parâmetros técnicos e clínicos que subsidiem a incorporação dessa ferramenta à prática assistencial. Assim, este estudo propõe-se a analisar a acurácia diagnóstica e a utilidade clínica do cfDNA no LCR para o diagnóstico molecular e monitoramento dos pacientes com gliomas.

2 OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo revisar sistematicamente a literatura científica disponível acerca da utilização do cfDNA obtido do líquido cefalorraquidiano no diagnóstico molecular, na estratificação prognóstica e no monitoramento clínico de pacientes com gliomas, avaliando: o volume de LCR associado a resultados analíticos adequados e o momento de coleta relacionado à representatividade molecular do tumor; o desempenho das plataformas analíticas (ddPCR e NGS) quanto à sensibilidade, especificidade e custo-efetividade; a medida em que o cfDNA no LCR pode substituir a biópsia tecidual em gliomas de difícil acesso cirúrgico; e, por fim, a existência ou não de um painel molecular universal aplicável a todos os subtipos de gliomas.

3 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de sintetizar as evidências científicas acerca da acurácia diagnóstica e da utilidade clínica do DNA livre de células (cfDNA) no líquido cefalorraquidiano (LCR) para o diagnóstico molecular e monitoramento de pacientes com gliomas.

A questão norteadora foi elaborada por meio da estratégia PICO, considerando: P (pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de glioma), I (biópsia líquida via análise de cfDNA/ctDNA no LCR), C (biópsia de tecido sólido ou amostras de indivíduos sem doença neoplásica) e O (sensibilidade, especificidade e capacidade de monitoramento da progressão da doença). A pergunta formulada foi: Em pacientes com gliomas, a análise molecular do cfDNA no líquido cefalorraquidiano apresenta acurácia e viabilidade técnica para complementar ou substituir a biópsia de tecido tradicional?

Os critérios usados para inclusão no estudo foram publicações no período entre 2022 e 2026 que englobaram estudos observacionais, coortes e ensaios clínicos avaliando o desempenho de técnicas como NGS, ddPCR e MLPA em amostras de LCR, abrangendo populações adultas e pediátricas, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Excluíram-se editoriais, cartas ao editor, resumos de anais, estudos duplicados, estudos publicados em idiomas diferentes dos previamente definidos, pesquisas focadas exclusivamente em biópsias líquidas via sangue/plasma sem análise comparativa do compartimento liquórico e publicações que não apresentaram validação dos achados moleculares com o padrão-ouro histopatológico.

A busca foi realizada nas bases PubMed, Scopus, SciELO e ScienceDirect em março de 2026. Foram consultados descritores controlados MeSH/DeCS e termos livres relacionados ao tema, incluindo Glioma, Glioblastoma, Astrocytoma, Glioma, Malignant, Cerebrospinal Fluid, Cell-Free Nucleic Acids, Circulating Tumor DNA, cfDNA, ctDNA e Liquid Biopsy. A estratégia de busca foi estruturada combinando os termos por meio de operadores booleanos da seguinte forma: (Glioma OR Glioblastoma OR Astrocytoma OR "Glioma, Malignant") AND (Cerebrospinal Fluid OR LCR OR CSF) AND ("Cell-Free Nucleic Acids" OR "Circulating Tumor DNA" OR cfDNA OR ctDNA) AND (Liquid Biopsy OR Biópsia Líquida).

A seleção dos estudos ocorreu em cinco etapas. A primeira compreendeu o recrutamento nas bases de dados, sendo encontrados 70 estudos: 24 na PubMed, 25 no Scopus, 21 no ScienceDirect e 0 no SciELO. Em seguida, realizou-se a remoção de 10 registros duplicados, antes da triagem inicial, restando 60 artigos para análise por título e resumo.

Inicialmente, realizou-se a exclusão de 10 artigos por estarem em duplicidade nas bases de dados. Posteriormente, procedeu-se à triagem inicial por meio da leitura de títulos e resumos, em análise feita por pares. Nessa etapa, 39 artigos foram excluídos por não responderem à pergunta norteadora ou por não atenderem aos critérios de elegibilidade. As justificativas para exclusão incluíram: foco exclusivo em sangue/plasma, ausência de validação histopatológica, insuficiência de dados relacionados à acurácia diagnóstica e ao monitoramento, além de idioma incompatível (artigo em russo). Assim, 21 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Após essa avaliação completa, todos os 21 estudos foram incluídos, compondo a síntese do trabalho. Todas as etapas foram conduzidas pelos autores de forma independente, sendo eventuais divergências resolvidas por consenso. Todo o processo de seleção foi organizado e detalhado por meio de um fluxograma adaptado do modelo PRISMA.

Os dados extraídos e avaliados foram organizados em um instrumento próprio, contendo informações sobre autor, ano de publicação, amostra estudada, desenho do estudo, metodologia molecular aplicada e desfechos clínicos reportados. Os parâmetros de interesse incluíram a concordância genética entre o líquor e o tecido, o impacto da localização anatômica na detecção e o uso do ctDNA no monitoramento pós-operatório e longitudinal.

Considerando que a detecção de cfDNA/ctDNA em gliomas pode sofrer influência da barreira hematoencefálica, do grau tumoral e da carga/volume da doença, também foram extraídas, quando

disponíveis, informações sobre grau histológico e classificação do glioma, diferenciação entre tumores de baixo grau e alto grau/GBM, localização anatômica, presença de realce em exames de imagem, volume de LCR coletado, momento da coleta e limite de detecção das plataformas moleculares utilizadas.

A extração de dados dos estudos foi realizada em duplicata por avaliadores independentes, procedendo-se ao cálculo de concordância entre os revisores para garantir a confiabilidade das informações. Posteriormente, devido à acentuada heterogeneidade metodológica observada nas plataformas moleculares (NGS vs. ddPCR) e à variabilidade nos limites de detecção analítica, a realização de uma metanálise foi considerada inapropriada. Consequentemente, realizou-se uma síntese narrativa e tabular dos dados, categorizando os resultados de acurácia de acordo com as técnicas moleculares empregadas.

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos elegíveis foi conduzida de forma independente por dois revisores. Para isso, utilizou-se a ferramenta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2*), recomendada para revisões sistemáticas de acurácia diagnóstica. Eventuais divergências de julgamento entre os avaliadores foram resolvidas por meio de consenso, garantindo a confiabilidade da análise.

A referida ferramenta foi aplicada integralmente aos quatro domínios de avaliação propostos: (1) Seleção de Pacientes, (2) Teste Índice, (3) Padrão de Referência e (4) Fluxo e Tempo. Adicionalmente, avaliou-se o grau de aplicabilidade clínica em relação aos três primeiros domínios citados. Essa etapa metodológica foi fundamental para garantir que as evidências extraídas respondessem diretamente à pergunta norteadora desta revisão.

Para o cenário específico da biópsia líquida via análise molecular de cfDNA/ctDNA no líquido cefalorraquidiano (LCR), os critérios de sinalização foram rigorosamente padronizados. O baixo risco de viés foi atribuído quando o estudo atendeu aos critérios de validação em todos os domínios. No domínio de Seleção de Pacientes, exigiu-se a inclusão consecutiva ou aleatória de indivíduos com suspeita clínica ou radiológica de glioma, evitando amostragens de conveniência.

No que tange ao Teste Índice, referente à análise molecular do LCR por técnicas como NGS, ddPCR ou MLPA, os critérios de baixo risco foram estritos. Exigiu-se a predefinição clara dos limiares analíticos de detecção, como *cut-offs* ou frequência alélica variante mínima. Essa definição deveria ocorrer de forma prévia ao conhecimento do diagnóstico histopatológico, assegurando o cegamento total dos analistas laboratoriais.

Para a avaliação do Padrão de Referência, o diagnóstico histopatológico tecidual foi o parâmetro adotado, devendo basear-se na classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) vigente. Para o estudo ser classificado como de baixo risco, o laudo anatomopatológico precisava ter

sido interpretado de forma independente. Era imprescindível que o patologista estivesse cego aos achados moleculares prévios do líquido cefalorraquidiano.

No domínio de Fluxo e Tempo, o baixo risco foi condicionado a um intervalo temporal clinicamente apropriado entre a coleta do LCR e a ressecção ou biópsia tecidual. Isso garantiu a ausência de tratamentos oncológicos intermediários, como quimioterapia ou corticoterapia, que pudessem modificar a carga de cfDNA. Além disso, exigiu-se a inclusão de todos os pacientes triados na análise estatística final do estudo primário.

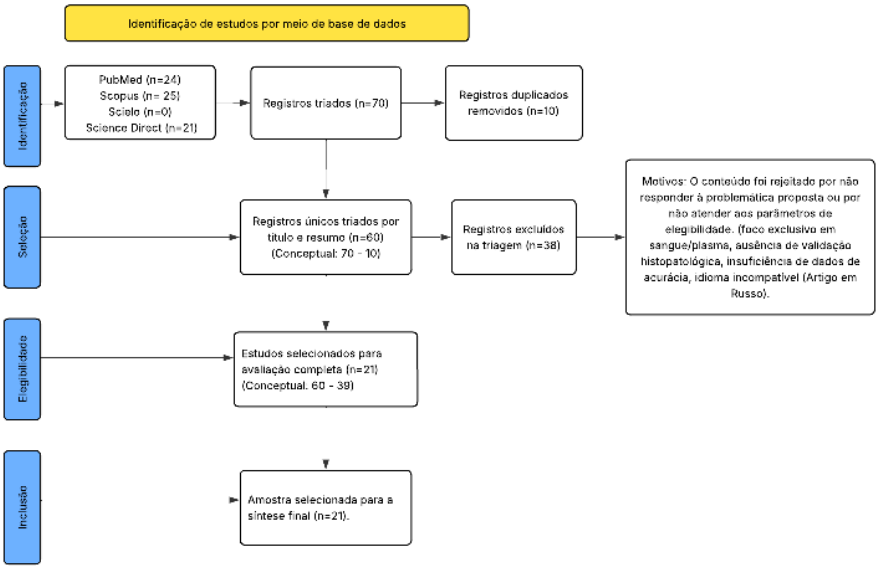
Em contrapartida, o alto risco de viés foi estabelecido quando falhas metodológicas explícitas comprometeram a validade dos achados. Isso incluiu a seleção não consecutiva de pacientes, com a exclusão arbitrária de casos de difícil acesso ou graus específicos de gliomas. Também configurou alto risco a otimização *post-hoc* de painéis genéticos para maximizar artificialmente a sensibilidade com base no conhecimento prévio do tumor sólido.

Ainda caracterizando o alto risco, incluíram-se estudos que realizaram a reavaliação da histopatologia direcionada por mutações previamente identificadas no LCR. Atrasos cronológicos significativos entre os procedimentos, que permitissem a alteração do perfil molecular por intervenção terapêutica, também penalizaram a avaliação. A exclusão de amostras com sequenciamento falho sem a devida contabilização no fluxo corroborou para essa classificação.

Por fim, o risco incerto de viés foi designado sempre que as publicações originais foram omissas ou trouxeram descrições insuficientes para um julgamento seguro. A ausência de menção explícita ao cegamento dos operadores de laboratório e a falta de dados claros sobre o momento da coleta do LCR exemplificam essa categoria. O mesmo ocorreu diante de desenhos metodológicos mal detalhados quanto ao recrutamento dos pacientes.

Por se tratar de uma revisão de literatura baseada exclusivamente em dados secundários previamente publicados e de domínio público, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme as diretrizes éticas vigentes para pesquisas dessa natureza.

Figura 1. Fluxograma da estratégia de busca e seleção dos estudos primários incluídos na revisão sistemática, segundo as recomendações PRISMA.



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

A análise dos dados extraídos dos estudos incluídos demonstrou que a deteção de DNA tumoral circulante (ctDNA) e DNA livre de células (cfDNA) no líquido cefalorraquidiano (LCR) apresenta uma elevada especificidade diagnóstica, frequentemente atingindo 100% nos ensaios direcionados a mutações específicas. Consequentemente, o Valor Preditivo Positivo (VPP) destas plataformas também alcançou os 100%, indicando alta probabilidade de confirmação tecidual perante um achado positivo no líquor. A sensibilidade, contudo, mostrou-se amplamente heterogénea entre as neoplasias do sistema nervoso central (SNC), resultando em quedas significativas no Valor Preditivo Negativo (VPN), que variou entre 20,0% e 55,0% em metodologias como a ddPCR e a MLPA (IZQUIERDO E, et al., 2021; KÖPP A, et al., 2026).

As principais características e o escopo dos estudos incluídos nesta revisão encontram-se sumarizados no **(Quadro 1)**.

Quadro 1. Principais características dos estudos incluídos.

Autoria	Método	N de pacientes	Tipo de Tumor	Principais achados	Limitações do estudo
Shah et al. (2021)	NGS (Oncomine)	48 (38 tumores, 10 controles)	Malignidades do SNC	Especificidade de 100%; sensibilidade alta em metástases (64,7%), nula (0%) em tumores primários.	VPN (30,3%) inviabiliza exclusão isolada.
Dai et al. (2023)	Metilação (8 *Hub Genes*)	Não relatado	Gliomas / Glioblastoma	Alta capacidade discriminatória geral com AUC de 0,944.	Sensibilidade, especificidade e valores preditivos não foram reportados.
Zaytseva et al. (2022)	dPCR	15 (4 positivos, 11 negativos)	Glioma de linha média (H3 K27M)	Alta especificidade (100%) e VPP (100%); Sensibilidade de 75,0%.	Falhas de detecção fortemente atreladas ao rendimento crítico de cfDNA.
Miller et al. (2022)	NGS (MSK-IMPACT)	45	Tumores cerebrais pediátricos	Sensibilidade global de 46,6%, saltando para 81,5% na presença de doença leptomeníngea disseminada.	Ausência de grupo controle hígido impede cálculo de especificidade clínica e VPN.
Otsuji et al. (2023)	MLPA (CSF-MLPA)	38 (25 positivos, 13 negativos)	Glioma difuso adulto	Sensibilidade global de 64,0%, Especificidade de 84,6% e VPP de 88,9%.	O VPN é baixo (55,0%), com ocorrência de falsos negativos por baixa liberação liquórica.
Krynina et al. (2024)	ddPCR	14	Astrocitoma pilocítico	Especificidade analítica perfeita (100%).	Sensibilidade clínica muito baixa (33,3%) refletindo a dificuldade em tumores de baixo grau.
Wu et al. (2026)	Sequenciamento de cfDNA	32	Glioma	Detecção positiva de cfDNA em 100% das amostras pré-operatórias; concordância genômica de 83,50%.	Ausência de grupo controle impede validação de especificidade clínica.
Fujita et al. (2022)	Sequenciamento ctDNA	44 (28 positivos, 16 controles)	Gliomas IDH-mutantes	Especificidade de 100% e VPP de 100% em relação aos controles.	Sensibilidade baixa (42,8%) limita a capacidade de exclusão da doença.
Ronsley et al. (2024)	NGS	17 amostras	Tumores cerebrais pediátricos	Sensibilidade de 52,9% no LCR; 100% de concordância genômica com o tecido.	Faltam controles clínicos saudáveis e o teste no plasma foi 0% eficaz.
Taylor et al. (2025)	Sequenciamento de Metilação	23 (17 tumores, 6 normais)	Tumores pediátricos do SNC	100% de Sensibilidade e Especificidade na clusterização; concordância analítica de 88,9% na subtipagem.	Risco de viés (*overfitting* matemático), pois a separação estatística foi realizada *in-sample*.
Gavrjushin et al. (2025)	ddPCR	23 (8 positivos, 15 negativos)	Tumores de tronco cerebral	Altíssima sensibilidade (87,5%) e especificidade (100%) para a mutação no líquor.	Coorte pequena com apenas 1 falso negativo documentado.
Cantor et al. (2022)	ddPCR	29 amostras	Glioma difuso de linha média	Sensibilidade de 96,5% no LCR; a variação do VAF previu progressão radiológica antes da RM.	Foco voltado primariamente para monitoramento terapêutico.
Köpp et al. (2026)	NGS	Não quantificado	Câncer cerebral	Comprova a superioridade de detecção no LCR em relação ao plasma; maior sucesso em tumores grandes.	Não fornece de forma clara as matrizes para cálculo clássico de acurácia da coorte.
Wu et al. (2025)	Acessibilidade da Cromatina	4 pacientes com LCR	Glioma	Evidencia que a AUC reportada (0,814) se baseia em plasma, e não no líquor.	Falta drástica de especificidade no LCR devido a amplificações falso-positivas frente à neuroinflamação.
Iser et al. (2024)	Sequenciamento cfDNA	68 (51 doentes, 17 não doentes)	Gliomas do SNC	Especificidade de 100%, Sensibilidade de 66,7% e AUC de 83,35%.	Manutenção de taxa significativa de falsos negativos diagnósticos.
Rivière-Cazaux et al. (2025)	Monitoramento Longitudinal	5 pacientes	Glioma	Fração tumoral no LCR eleva-se na progressão e cai após tratamento eficaz.	Amostra reduzida; presença de incertezas interpretativas por influência da ressonância.
Madlener et al. (2025)	Detecção molecular de alvos	48 amostras de LCR	Tumores cerebrais	Sensibilidade de 84,61% e AUC de 0,92 para H3F3A K27M; Especificidade de 100% para ambos os alvos.	Coorte focada em alvos específicos; dados gerais de VPN restritos por marcador.
Wang et al. (2023)	NGS	28 (24 participantes, 4 controles)	Gliomas	AUC de 1,0 para glioblastomas; alta concordância genômica (91,6%) com o controle tecidual.	Restrito a uma única instituição com amostragem piloto para validação de plataforma.
Nieto et al. (2026)	Perfil Integrado	Não extraído	Glioma	Identificação de respostas imunes específicas na doença leptomeníngea.	Impossível derivar dados de acurácia diagnóstica clássica para a planilha.
Izquierdo et al. (2021)	ddPCR	9 amostras	Gliomas pediátricos	Taxa de detecção/sensibilidade analítica no LCR de 67% (6 de 9 amostras).	Falta grupo controle hígido para cálculo de especificidade clínica.
Li et al. (2025)	Modelo Integrado (BSGdiag)	23	Tumores de tronco cerebral	Modelo combinado atingiu sensibilidade de 95,6% e AUC de 0,949.	Específica para identificação precoce e resgate de falsos negativos genéticos.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

4.2 DESEMPENHO DIAGNÓSTICO

O desempenho diagnóstico variou de forma acentuada segundo a tecnologia molecular empregada. As Abordagens Integradas e Análise de Metilação demonstraram alta capacidade discriminatória: a co-deteção que une assinaturas epigenéticas à pesquisa de mutações (modelo BSGdiag) obteve uma sensibilidade de 95,6% com Área Sob a Curva (AUC) de 0,949, utilizando 3 a 10 mL de LCR colhidos longitudinalmente (LI T, et al., 2025); modelos preditivos isolados com oito hub genes atingiram AUC de 0,944 para glioblastomas recorrentes (DAI L, et al., 2023); e o sequenciamento de metilação enzimática (EM-seq) agrupou 100% das amostras tumorais pediátricas com precisão analítica a partir de volumes de arquivo (TAYLOR AM, et al., 2025).

A técnica de PCR Digital (dPCR e ddPCR) apresentou o melhor desempenho para a pesquisa de mutações isoladas. A deteção das mutações H3K27M em gliomas de linha média registou sensibilidades entre 75,0% e 87,5% em volumes que variaram de 1,0 a 13,3 mL (ZAYTSEVA M, et al., 2022). Em ensaios longitudinais para avaliação de resposta terapêutica ao composto ONC201, a

ddPCR em amostras de 2 a 10 mL demonstrou capacidade fidedigna de quantificar a Fração de Alelos Variantes (VAF) (CANTOR E, et al., 2022).

A técnica de **Amplificação de Sondas Dependentes de Ligação Múltipla (MLPA)** revelou um desempenho focado na deteção de alterações estruturais numéricas de cópias de DNA (CNVs). A plataforma CSF-MLPA obteve uma sensibilidade global de 64,0%, com especificidade de 84,6% e VPP de 88,9% na detecção genômica (OTSUJI R, et al., 2023). O protocolo metodológico requereu a colheita de 1 a 3 mL de LCR obtidos exclusivamente no momento pré-operatório por punção lombar (OTSUJI R, et al., 2023). Embora tenha demonstrado capacidade para detectar deleções (*CDKN2A/B*) e ampliações (*EGFR*, *PDGFRA*) em gliomas difusos de adultos, a tecnologia exigiu critérios rigorosos de exclusão, limitando o seu sucesso analítico a amostras com concentrações superiores a 0,15 ng/µL e fragmentos acima de 100 pares de bases (OTSUJI R, et al., 2023).

A análise das plataformas de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) revelou maior abrangência genômica, porém com sensibilidade dependente do contexto. O painel comercial Oncomine apresentou sensibilidade global de 39,5%, sendo nula (0%) em tumores primários e de 64,7% em cenários metastáticos, exigindo entre 0,7 e 4,9 mL de LCR (SHAH M, et al., 2021). Utilizando o painel MSK-IMPACT (0,4 a 12 mL), a sensibilidade global oscilou entre 46,6% e 50,0% (MILLER AM, et al., 2022). O desempenho de cada uma das técnicas analisadas é apresentado na tabela a seguir **(Tabela 1)**.

Tabela 1. Desempenho diagnóstico das técnicas no LCR.

Método (Alvo/Painel)	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	AUC	Referência
Integrado (Mutação + Metilação BSGdiag)	95,6%	83,3%	N/A	N/A	0,949	[21]
Metilação (8 *Hub Genes*)	N/A	N/A	N/A	N/A	0,944	[2]
Metilação (Enzymatic / *In-sample*)	100%	100%	100%	100%	N/A	[10]
ddPCR (H3K27M LCR em DMG)	96,5%	N/A	N/A	N/A	N/A	[12]
ddPCR (H3K27M Tumores de Tronco)	87,5%	100%	100%	93,7%	N/A	[11]
ddPCR (H3F3A K27M)	84,61%	100%	100%	86,66%	0,92	[17]
ddPCR (BRAF V600E)	80,00%	100%	100%	90,00%	0,87	[17]
dPCR (Mutações H3 K27M)	75,0%	100%	100%	91,6%	N/A	[3]
ddPCR (Tumores Pediátricos LCR)	67,0%	N/A	N/A	N/A	N/A	[20]
ddPCR (Fusão KIAA1549-BRAF)	33,3%	100%	100%	20,0%	N/A	[6]
NGS (Classificação cfDNA)	66,7%	100%	100%	83,1%	83,35%	[15]
NGS (UW-OncoPlex)	52,9%	N/A	N/A	N/A	N/A	[9]
NGS (MSK-IMPACT)	46,6% a 50,0%	N/A	N/A	N/A	N/A	[4]
NGS (ctDNA IDH1 p.R132H)	42,8%	100%	100%	50,0%	N/A	[8]
NGS (Oncomine)	39,5%	100%	100%	30,3%	N/A	[1]
NGS (Concordance analysis)	N/A	N/A	N/A	N/A	1,0 / 0,82	[18]
MLPA (CSF-MLPA)	64,0%	84,6%	88,9%	55,0%	N/A	[5]

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

4.3 INFLUÊNCIA DO TIPO TUMORAL

A heterogeneidade de detecção tornou-se evidente na análise por subgrupos clínicos e anatômicos. Nos gliomas de baixo grau, a deteção da fusão KIAA1549-BRAF via ddPCR em

astrocitomas pilocíticos obteve uma sensibilidade clínica limitante de 33,3% (KRYNINA O, et al., 2024). No subgrupo dos glioblastomas, o desempenho foi muito superior, com painéis NGS validando curvas ROC perfeitas (AUC = 1,0) e concordância genômica de 91,6% com o tecido sólido (WANG Q, et al., 2023). Nos tumores pediátricos, a eficácia da ddPCR registou uma taxa de captação estável de 67% (IZQUIERDO E, et al., 2021), enquanto o uso do NGS saltou para 81,5% de sensibilidade especificamente na presença de doença leptomeníngea disseminada (MILLER AM, et al., 2022). Por fim, relativamente à localização anatômica, ensaios com ddPCR para alvos genéticos (H3F3A K27M e BRAF V600E) registaram 100% de detecção em colheitas intraoperatórias e 93% via reservatório ventricular, com queda para 66% em amostras colhidas por punção lombar (MADLENER S, et al., 2025).

4.4 DIFERENÇAS ENTRE PLATAFORMAS

Quanto aos parâmetros técnicos empregados, observou-se ampla variação entre os estudos analisados. O volume de LCR coletado oscilou entre 0,4 mL e 13 mL, a depender da plataforma e do contexto clínico (SHAH M, et al., 2021; ZAYTSEVA M, et al., 2022). O momento e a via de coleta também variaram consideravelmente, com taxas de detecção de 100% em amostras intraoperatórias, 93% em amostras ventriculares e 66% em amostras obtidas por punção lombar (MADLENER S, et al., 2025). Além disso, foi proposto um monitoramento longitudinal seriado, composto por múltiplas coletas ao longo do tratamento (RIVIERE-CAZAUX C, et al., 2025), com comparações pré e pós-operatórias do cfDNA (WU J, et al., 2026). Em relação à plataforma analítica, nenhum dos estudos incluídos reportou dados de custo, tempo de processamento ou viabilidade de implementação em larga escala, restringindo-se à comparação de sensibilidade e especificidade entre ddPCR, MLPA, NGS, EM-seq e o modelo BSGdiag de metilação.

Tabela 2. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pela ferramenta QUADAS-2.

Estudo (Autor, Ano)	D1: Seleção de Pacientes	D2: Teste Índex	D3: Padrão de Referência	D4: Fluxo e Tempo	Aplicabilidade: Seleção	Aplicabilidade: Teste Índex	Aplicabilidade: Padrão de Ref.
Estudo (Autor, Ano)	D1: Seleção de Pacientes	D2: Teste Índex	D3: Padrão de Referência	D4: Fluxo e Tempo	Aplicabilidade: Seleção	Aplicabilidade: Teste Índex	Aplicabilidade: Padrão de Ref.
Madlener, 2025	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Li, 2025	Alto	Baixo	Baixo	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Iser, 2024	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Riviere-Cazaux, 2025	Incerto	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo
Wu Q, 2025	Baixo	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Fujita, 2022	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Cantor, 2022	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Miller, 2022	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Shah, 2021	Incerto	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Dai, 2023	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Nieto, 2026	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Zaytseva, 2022	Alto	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Wang, 2023	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Gavrjushin, 2025	Incerto	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Alto	Baixo
Ronsley, 2024	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Wu J, 2026	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Izquierdo, 2021	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Otsuji, 2022	Alto	Baixo	Baixo	Incerto	Alto	Baixo	Baixo
Krynina, 2024	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Köpp, 2026	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Taylor, 2025	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A análise da qualidade metodológica dos 21 estudos incluídos revelou uma robustez geral satisfatória, embora com vulnerabilidades específicas. No Domínio 1 (Seleção de Pacientes), identificou-se a principal fonte de viés da amostra: quatro estudos (Li, 2025; Cantor, 2022; Zaytseva, 2022; Otsuji, 2022) apresentaram alto risco por amostragem de conveniência ou exclusões não justificadas. Esse recrutamento seletivo pode gerar viés de espectro, superestimando a acurácia ao omitir tumores de menor grau ou com menor permeabilidade da barreira hematoencefálica.

No Domínio 2 (Teste Índice), o alto risco em dois estudos (Riviere-Cazaux, 2025; Gavrjushin, 2025) decorreu da falta de predefinição dos limiares analíticos (cut-offs) antes do diagnóstico histopatológico, indicando potencial viés de incorporação e evidenciando a atual carência de padronização universal nas plataformas moleculares liquóricas. Em contrapartida, o Domínio 3 (Padrão de Referência) demonstrou a maior confiabilidade da revisão, com baixo risco na quase totalidade dos artigos devido ao uso consolidado da classificação histopatológica da OMS como padrão-ouro.

O Domínio 4 (Fluxo e Tempo) exibiu alto risco nos trabalhos de Shah (2021) e Ronsley (2024) em razão de intervalos prolongados ou mal delimitados entre a coleta do LCR e a biópsia tecidual. Esse atraso cronológico compromete a análise devido ao risco de terapias intermediárias (como a corticoterapia), que reduzem drasticamente a carga de ctDNA no líquor e induzem a falsos-negativos. Em termos de aplicabilidade, houve excelente adesão à estratégia PICO, validando a utilidade clínica das evidências, apesar das ressalvas metodológicas apontadas.

4.5 MONITORAMENTO LONGITUDINAL

Quanto à aplicabilidade clínica dessas tecnologias, observou-se que, sobre a possibilidade de substituição da biópsia tecidual, os estudos reportaram Valor Preditivo Positivo de até 100% nos ensaios direcionados, mas com Valor Preditivo Negativo variando entre 20,0% e 55,0% (IZQUIERDO E, et al., 2021; KÖPP A, et al., 2026), o que limita a indicação do cfDNA como substituto definitivo, sugerindo que o LCR pode até capturar heterogeneidade não amostrada na biópsia, mas sem substituí-la formalmente. Quanto ao impacto do monitoramento molecular na sobrevida, os estudos disponíveis avaliaram a capacidade da variação da Frequência Alélica Variante (VAF) em antecipar a progressão tumoral à ressonância magnética, mas nenhum reportou desfechos de sobrevida global ou livre de progressão associados ao monitoramento seriado. Por fim, não foi identificado nos estudos analisados nenhum painel molecular único validado para aplicação universal entre os diferentes subtipos de glioma, tendo sido utilizados ao menos seis painéis ou tecnologias distintas (Oncomine, MSK-IMPACT, BSGdiag, EM-seq, ddPCR e MLPA) com alvos genômicos não totalmente sobreponíveis.

5 DISCUSSÃO

A análise crítica da aplicação da biópsia líquida através do LCR na neuro-oncologia evidencia que, embora a especificidade das tecnologias moleculares esteja amplamente consolidada, a variabilidade da sensibilidade (e a consequente rotina de falsos negativos) constitui a principal barreira metodológica para a sua implementação universal. Esta heterogeneidade diagnóstica não é estritamente uma falha técnica das plataformas, mas um reflexo direto da biologia do hospedeiro e da dinâmica tumoral.

A ampla variação da sensibilidade observada entre os estudos, oscilando entre 33,3% e 95,6%, não decorre exclusivamente das diferenças entre as plataformas moleculares, mas resulta da interação entre fatores biológicos do tumor e aspectos técnicos da coleta do LCR. Nos gliomas de alto grau, especialmente no glioblastoma, a elevada proliferação celular, a necrose tumoral e a maior ruptura da barreira hematoencefálica favorecem a liberação de maiores quantidades de cfDNA para o líquido cefalorraquidiano, aumentando a sensibilidade dos testes (WANG Q, et al., 2023). Em contrapartida, tumores de baixo grau, apresentam menor renovação celular e reduzida liberação de DNA tumoral, o que explica a sensibilidade de apenas 33,3% observada para a detecção da fusão KIAA1549-BRAF por ddPCR (KRYNINA O, et al., 2024). Além disso, fatores relacionados à localização anatômica do tumor influenciam significativamente o desempenho diagnóstico, uma vez que lesões próximas ao sistema ventricular ou associadas à disseminação leptomeníngea apresentam maiores concentrações de cfDNA no LCR e, consequentemente, maiores taxas de detecção (MILLER AM, et al., 2022).

Ademais, aspectos metodológicos também contribuem para essa heterogeneidade, incluindo a via de coleta, o volume de LCR analisado e os limites analíticos de detecção das diferentes plataformas

moleculares, fatores que impactam diretamente a sensibilidade observada entre os estudos (MADLENER S, et al., 2025). Além disso, estratégias que combinam a detecção de mutações com marcadores epigenéticos demonstraram incremento da sensibilidade diagnóstica, alcançando valores superiores a 95%, o que evidencia o potencial de detecção de mutações associadas a metilações para reduzir resultados falso-negativos (LI T, et al., 2025).

Desse modo, conclui-se que as taxas de concordância entre LCR e tecido sólido — variando entre 83,5% e 91,6% — sublinham tanto o potencial da matriz liquórica quanto os desafios impostos pela heterogeneidade intratumoral. A transição plena destas plataformas para as diretrizes diagnósticas carece imperativamente do desenvolvimento de protocolos prospetivos multicêntricos que padronizem os limiares mínimos de volume de LCR (atualmente a oscilar de 0,4 a mais de 13 mL), os momentos ideais de colheita e a estrita diferenciação do microambiente neuroinflamatório.

A comparação entre as principais plataformas evidencia que ddPCR e NGS apresentam papéis complementares, e não competitivos, na prática clínica. A ddPCR demonstrou desempenho superior quando direcionada à pesquisa de mutações previamente conhecidas, alcançando sensibilidades superiores a 90% para alterações específicas, como H3K27M, além de elevada precisão na quantificação longitudinal da frequência alélica variante (VAF), o que a torna particularmente útil para o monitoramento terapêutico e para a detecção precoce de progressão tumoral (CANTOR E, et al., 2022).

Em contrapartida, o sequenciamento de nova geração (NGS) apresenta maior abrangência genômica, permitindo a identificação simultânea de múltiplas alterações moleculares e favorecendo uma caracterização molecular mais abrangente dos gliomas (ISER F, et al., 2024). A elevada concordância entre os perfis moleculares obtidos no LCR e no tecido tumoral, demonstrada por essa abordagem, reforça sua aplicabilidade para a classificação molecular integrada dos gliomas (WANG Q, et al., 2023). Entretanto, a sensibilidade do NGS pode ser reduzida em amostras com baixa concentração de cfDNA, especialmente na ausência de disseminação leptomeníngea, condição associada a menores taxas de detecção molecular (MILLER AM, et al., 2022).

Dessa forma, os resultados desta revisão sugerem que a escolha da plataforma deve considerar o objetivo clínico. Quando há necessidade de confirmação ou acompanhamento de mutações previamente conhecidas, a ddPCR oferece elevada sensibilidade, menor complexidade analítica e maior rapidez na obtenção dos resultados. Por outro lado, quando o objetivo é estabelecer o perfil molecular completo do tumor, especialmente em pacientes sem diagnóstico molecular prévio, o NGS permanece como a estratégia mais abrangente. Assim, ambas as metodologias apresentam potencial de utilização complementar dentro dos fluxos diagnósticos da neuro-oncologia.

No cenário translacional, a integração clínica do rastreamento molecular revela perspectivas promissoras para a superação de desafios radiológicos históricos. A monitorização da cinética

molecular, como a variação seriada da VAF, demonstrou utilidade ímpar no acompanhamento terapêutico (CANTOR E, et al., 2022; RIVIERE-CAZAUX C, et al., 2024). Ao refletir em tempo real a carga tumoral, estas flutuações permitem distinguir de forma objetiva a verdadeira progressão oncológica dos quadros de pseudoprogressão e neuroinflamação resultantes dos regimes de quimiorradioterapia (CANTOR E, et al., 2022; RIVIERE-CAZAUX C, et al., 2024). Mais ainda, em diversos ensaios, a elevação precoce das assinaturas genômicas no líquor antecipou o diagnóstico de recidiva semanas antes do aparecimento de alterações morfológicas visíveis na ressonância magnética (CANTOR E, et al., 2022).

Contudo, persistem riscos metodológicos graves e enviesamentos que necessitam de ser mitigados na literatura atual. Marcadores baseados puramente na acessibilidade epigenética da cromatina registaram falsos positivos e quedas na especificidade analítica; esta limitação indicia que determinadas assinaturas podem refletir as respostas celulares inflamatórias e imunes locais do hospedeiro perante o tumor (neuroinflamação), confundindo a identidade puramente neoplásica (WU Q, et al., 2025). Adicionalmente, estudos de metilação com acurácia perfeita enfrentam amiúde o risco de sobreajuste estatístico (in-sample overfitting) da clusterização matemática, carecendo de validação cega em coortes independentes.

Nesse sentido, esta revisão apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos achados. Em primeiro lugar, a elevada heterogeneidade metodológica entre os trabalhos analisados, que diferiram quanto à plataforma analítica empregada, ao volume de LCR coletado, à via de obtenção da amostra e aos critérios de positividade adotados, compromete a comparabilidade direta dos resultados. Outra limitação relevante é o tamanho amostral reduzido da maioria dos estudos incluídos, muitos deles com poucos pacientes por subgrupo histológico, o que reduz o poder estatístico das estimativas de sensibilidade e especificidade relatadas. Soma-se a isso o risco de viés inerente aos estudos, muitos dos quais com desenho retrospectivo, ausência de cegamento na interpretação dos resultados moleculares e seleção não randomizada dos pacientes.

Por fim, a predominância de estudos unicêntricos limita a representatividade dos achados, uma vez que diferenças entre centros quanto à infraestrutura laboratorial, protocolos de coleta e expertise técnica podem influenciar diretamente o desempenho diagnóstico relatado, reforçando a necessidade de estudos prospectivos multicêntricos para validação externa dos resultados.

6 CONCLUSÃO

Os achados consolidam a alta especificidade da biópsia liquórica, com Valor Preditivo Positivo (VPP) de 100% para mutações direcionadas (CANTOR et al., 2022; FUJITA et al., 2022; IZQUIERDO et al., 2021; KRYNINA et al., 2024; SHAH et al., 2021); contudo, a sensibilidade oscila drasticamente conforme o subtipo e a localização tumoral, resultando em baixo Valor Preditivo Negativo (VPN) (20–

55%), o que inviabiliza a substituição completa da biópsia tecidual (ISER et al., 2024; OTSUJI et al., 2022; WANG et al., 2023). Em tumores de baixo grau, a detecção cai para 33,3% (KRYNINA et al., 2024), enquanto em glioblastomas a concordância genômica com o tecido atinge até 91,6% (WANG et al., 2023); além disso, a via de coleta influencia diretamente o rendimento, com taxas superiores em amostras ventriculares e intraoperatórias em comparação à punção lombar (MADLENER et al., 2025; SHAH et al., 2021).

Quanto às plataformas, a ddPCR destaca-se no monitoramento longitudinal, pois a cinética da frequência alélica variante (VAF) antecipa a progressão radiológica (CANTOR et al., 2022; GAVRJUSHIN et al., 2025; MILLER et al., 2022; RIVIERE-CAZAUX et al., 2025), ao passo que o sequenciamento de nova geração (NGS) oferece mapeamento molecular amplo e elevada concordância com o tecido tumoral (RONSLEY et al., 2024; WU J. et al., 2026). Abordagens integradas, que combinam mutações e metilação, alcançam a melhor acurácia (sensibilidade de 95,6% e AUC de 0,949) (DAI et al., 2023; LI et al., 2025), embora necessitem de validação externa robusta devido a riscos de sobreajuste estatístico e falsos positivos associados à neuroinflamação (MADLENER et al., 2025; TAYLOR et al., 2025; WU Q. et al., 2025).

Conclui-se que o cfDNA e o ctDNA no LCR constituem ferramentas de valor inquestionável para gliomas de difícil acesso cirúrgico e para o rastreamento precoce de recidivas. Entretanto, a marcante heterogeneidade metodológica – incluindo volumes de coleta variando entre 0,4 e 13 mL, diferentes momentos e vias de obtenção, além de painéis genéticos diversos –, somada à predominância de estudos unicêntricos e retrospectivos, impede a padronização clínica universal desses biomarcadores. Para consolidar sua incorporação à rotina assistencial, impõe-se a realização de estudos prospectivos multicêntricos com protocolos rigorosamente uniformizados, visando reduzir vieses e assegurar a reprodutibilidade dos achados.

REFERÊNCIAS

[1] CANTOR, E. et al. Serial H3K27M cell-free tumor DNA (cf-tDNA) tracking predicts ONC201 treatment response and progression in diffuse midline glioma. Neuro-Oncology, Oxford, v. 24, n. 8, p. 1366-1374, agosto 2022.

[2] DAI, L. et al. Genome-wide methylation analysis of circulating tumor DNA: A new biomarker for recurrent glioblastom. Heliyon, Londres, v. 9, n. 3, e14339, março 2023.

[3] FUJITA, Y. et al. IDH1 p.R132H ctDNA and D-2-hydroxyglutarate as CSF biomarkers in patients with IDH-mutant gliomas. Journal of Neuro-Oncology, Dordrecht, v. 159, n. 2, p. 261-270, setembro 2022.

[4] GAVRJUSHIN, AV. et al. Liquid biopsy for the detection of H3K27m in patients with brainstem tumors. Neurosurgical Review, Moscou, v. 48, n. 1, p. 442, maio 2025.

[5] ISER, F. et al. Cerebrospinal Fluid cfDNA Sequencing for Classification of Central Nervous System Glioma. Clinical Cancer Research, Philadelphia, v. 30, n. 14, p. 2974-2985, julho 2024.

[6] IZQUIERDO, E. et al. Droplet digital PCR-based detection of circulating tumor DNA from pediatric high grade and diffuse midline glioma patients. Neuro-Oncology Advances, Oxford, v. 3, n. 1, p. 1-12, janeiro 2021.

[7] KÖPP, A. et al. Targeted next-generation sequencing-based sequencing of cell-free DNA in cerebrospinal fluid uncovers cancer-specific mutations in patients with brain cancer using a widely available panel. Neuro-Oncology Advances, Zurique, v. 8, n. 1, vdaf270, janeiro 2026.

[8] KRYNINA, O. et al. The potential of liquid biopsy for detection of the KIAA1549-BRAF fusion in circulating tumor DNA from children with pilocytic astrocytoma. Neuro-Oncology Advances, Estocolmo, v. 6, n. 1, vdae008, janeiro 2024.

[9] LI, T. et al. Co-detection of mutations and methylations in cerebrospinal fluid ctdna for minimally-invasive diagnosis of brainstem glioma. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, Pequim, v. 44, n. 1, p. 283, outubro 2025.

[10] MADLENER, S. et al. Detection of H3F3A K27M or BRAF V600E in liquid biopsies of brain tumor patients as diagnostic and monitoring biomarker: impact of tumor localization and sampling method. Acta Neuropathologica, Viena, v. 149, n. 1, p. 5, janeiro 2025.

[11] MILLER, AM. et al. Next-generation sequencing of cerebrospinal fluid for clinical molecular diagnostics in pediatric, adolescent and young adult brain tumor patients. Neuro-Oncology, Nova York, v. 24, n. 10, p. 1763-1772, outubro 2022.

[12] NIETO, P. et al. Integrative CSF profiling identifies disease-specific immune responses in leptomeningeal disease. Cell Reports Medicine, Barcelona, v. 7, n. 3, p. 102651, março 2026.

[13] OTSUJI, R. et al. Liquid biopsy with multiplex ligation-dependent probe amplification targeting cell-free tumor DNA in cerebrospinal fluid from patients with adult diffuse glioma. Neuro-Oncology Advances, Fukuoka, v. 5, n. 1, vdac178, novembro 2022.

[14] RIVIERE-CAZAUX, C. et al. Longitudinal Glioma Monitoring via Cerebrospinal Fluid Cell-Free DNA. Clinical Cancer Research, Rochester, v. 31, n. 5, p. 881-889, março 2025.

[15] SHAH, M. et al. Evaluation of the Oncomine Pan-Cancer Cell-Free Assay for Analyzing Circulating Tumor DNA in the Cerebrospinal Fluid in Patients with Central Nervous System Malignancies. The Journal of Molecular Diagnostics, Houston, v. 23, n. 2, p. 171-180, fevereiro 2021.

[16] RONSLEY, R. et al. Detection of tumor-derived cell-free DNA in cerebrospinal fluid using a clinically validated targeted sequencing panel for pediatric brain tumors. Journal of Neuro-Oncology, Seattle, v. 168, n. 2, p. 215-224, junho 2024.

[17] TAYLOR, AM. at al. A feasibility study of enzymatic methylation sequencing of cell-free DNA from cerebrospinal fluid of pediatric central nervous system tumor patients for molecular classification. Neuro-Oncology Advances, Toronto, v. 7, n. 1, vdaf159, julho 2025.

[18] WANG, Q. et al. Concordance analysis of cerebrospinal fluid with the tumor tissue for integrated diagnosis in gliomas based on next-generation sequencing. Pathology and Oncology Research, Nantong, v. 29, 1611391, setembro 2023.

[19] WU, Q. et al. Chromatin accessibility derived from cfDNA serves as a novel classification biomarker of glioma. Frontiers Oncology, Xangai, v. 15, 1688625, dezembro 2025.

[20] WU, J. et al. Cerebrospinal fluid cfDNA-based molecular assessment of resection extent and prognosis in glioma. Communications Medicine, Pequim, v. 6, n. 1, p. 206, fevereiro 2026.

[21] ZAYTSEVA, M. at al. Methodological Challenges of Digital PCR Detection of the Histone H3 K27M Somatic Variant in Cerebrospinal Fluid. Pathology Oncology Research, Moscou, v. 28, 1610024, abril 2022.