

CÂNCER DE PULMÃO E O EIXO IMUNE: QUAIS BIOMARCADORES REALMENTE IMPORTAM NA PRÁTICA CLÍNICA?

Thales Ignacio Colina de Oliveira¹, Nicolas Carlos Nunes Rondon² e Julia Rizzon Souza³

thales.ig.med@gmail.com

Área Temática: Medicina: Temas livres em Medicina

RESUMO

Objetivo: Analisar criticamente a literatura científica com o objetivo de determinar quais biomarcadores imunológicos realmente impactam a decisão clínica. **Metodologia:** O estudo é uma revisão narrativa de literatura de publicações em periódicos nacionais e internacionais. Foi realizada uma busca nas bases: PubMed, Scielo, Academic Search Premier - ASP (EBSCO) e EMBASE (Elsevier), combinando descritores/termos livres para estudos sobre o valor preditivo de marcadores como PD-L1 e carga mutacional tumoral (TMB). Incluíram-se estudos originais em português, inglês ou espanhol. A seleção e extração de dados foram realizadas por dois revisores independentes, com avaliação de qualidade pelo QUADAS-2. **Resultados e Discussão:** A análise revela que a expressão de PD-L1, embora seja o padrão-ouro, é um preditor imperfeito devido à sua heterogeneidade. A TMB, por sua vez, enfrenta barreiras de padronização que limitam sua aplicabilidade, enquanto a biópsia líquida se destaca mais no monitoramento dinâmico da resposta. **Conclusão:** Conclui-se que a era do biomarcador único é insuficiente, e o avanço na oncologia de precisão dependerá do desenvolvimento de modelos preditivos multimodais, que integrem dados genômicos, transcriptômicos e proteômicos para uma estratificação de pacientes verdadeiramente personalizada.

Palavras-chave: Câncer de Pulmão, Imunoterapia, Biomarcadores, Medicina de Precisão.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão representa uma das principais causas de mortalidade por neoplasia em escala global, constituindo um desafio proeminente para a saúde pública contemporânea. Dados epidemiológicos recentes indicam que esta patologia não apenas lidera em incidência, mas também figura como a principal causa de morte por câncer no mundo, com uma estimativa de 2,2 milhões de novos casos e 1,8 milhão de óbitos anuais (Sung et al., 2021). Este cenário alarmante impulsiona uma busca contínua por estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas. Histologicamente, o câncer de pulmão é classificado em dois grandes grupos: o carcinoma de pulmão de pequenas células (SCLC), mais agressivo e de rápida progressão, e

o carcinoma de pulmão de não pequenas células (NSCLC), que corresponde a aproximadamente 85% de todos os casos e engloba subtipos como adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de grandes células. A fisiopatologia da doença é complexa e multifatorial, sendo majoritariamente associada à exposição a carcinógenos, como o tabaco, que induzem um acúmulo progressivo de mutações genômicas e alterações epigenéticas, culminando na transformação maligna das células do epitélio brônquico (De Groot et al., 2021).

Paralelamente à acumulação de alterações genômicas, um processo fundamental na progressão tumoral é a sua interação com o sistema imunológico. O conceito de imunoeedição do câncer descreve como as células tumorais coevoluem sob a pressão seletiva da resposta imune, desenvolvendo mecanismos para evadir a vigilância e a destruição mediada por células imunes, como os linfócitos T (Galon & Bruni, 2020). Um dos mecanismos de escape mais bem caracterizados é a superexpressão da proteína ligante de morte programada 1 (PD-L1) na superfície das células tumorais, que se liga ao seu receptor PD-1 nos linfócitos T ativados, induzindo um estado de anergia ou apoptose e, consequentemente, inibindo a resposta imune antitumoral.

A compreensão aprofundada desta dinâmica levou ao desenvolvimento dos inibidores de checkpoint imunológico (ICIs), uma classe de imunoterapia que revolucionou o tratamento do NSCLC avançado. Ao bloquear a interação PD-1/PD-L1, os ICIs restauram a capacidade do sistema imune de reconhecer e eliminar as células neoplásicas, resultando em respostas duradouras para uma parcela de pacientes (Hendriks et al., 2023). Contudo, a eficácia desta classe terapêutica é heterogênea, e uma proporção significativa de pacientes não apresenta benefício clínico, enquanto outros desenvolvem resistência primária ou adquirida, expondo-os a potenciais toxicidades sem a contrapartida de um resultado favorável. Neste cenário, a identificação e validação de biomarcadores que possam prever a resposta à imunoterapia tornaram-se um pilar da oncologia de precisão. A expressão de PD-L1, avaliada por imuno-histoquímica, é atualmente o biomarcador mais utilizado na prática clínica para a seleção de pacientes, embora suas limitações, como heterogeneidade tumoral e variabilidade nos ensaios, sejam bem documentadas. Isso motivou a investigação intensiva de outros marcadores potenciais, como a carga mutacional tumoral (TMB), a presença de linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) e assinaturas de expressão gênica, que podem, isoladamente ou em conjunto, fornecer uma visão mais acurada da complexa interação entre o tumor e o hospedeiro (Jabbour et al., 2022).

O eixo de sinalização da morte programada 1 (PD-1) e seu ligante (PD-L1) funciona como um ponto de checagem fisiológico, essencial para a manutenção da autotolerância e para

a modulação da resposta imune em tecidos periféricos. Em condições normais, a interação entre o receptor PD-1, expresso em linfócitos T ativados, e o PD-L1, presente em diversas células, incluindo as do parênquima pulmonar, resulta na inibição da função efetora das células T, prevenindo assim danos teciduais excessivos durante processos inflamatórios. Contudo, este mecanismo regulatório é frequentemente cooptado por células neoplásicas como uma estratégia de escape imune. Ao superexpressar PD-L1 em sua superfície, o tumor consegue inativar os linfócitos T específicos que infiltram o microambiente tumoral (TME), estabelecendo um escudo protetor contra a destruição imunológica (Peters et al., 2021). Dada sua função central na supressão da imunidade antitumoral, a quantificação da expressão de PD-L1 por imuno-histoquímica (IHC) emergiu como a primeira estratégia de biomarcação clinicamente validada para guiar o uso de inibidores de checkpoint no câncer de pulmão.

Estudos pivotais demonstraram que pacientes com NSCLC avançado e alta expressão de PD-L1 (definida por diferentes limiares, como o escore de proporção tumoral ou TPS $\geq 50\%$) obtêm um benefício de sobrevida significativamente maior com a monoterapia anti-PD-1, como o pembrolizumabe, em comparação com a quimioterapia convencional de primeira linha (Reck et al., 2022). Este achado consolidou o PD-L1 como um biomarcador preditivo indispensável, estratificando pacientes e direcionando decisões terapêuticas que vão desde a monoterapia com ICI até combinações com quimioterapia, dependendo do nível de expressão e do contexto clínico.

Apesar de sua consolidação na prática clínica, o PD-L1 está longe de ser um biomarcador perfeito, e sua utilidade é moderada por uma série de limitações intrínsecas e técnicas. Primeiramente, a ausência de uma padronização universal entre os diferentes clones de anticorpos (como 22C3, SP263, SP142) e suas plataformas de análise gera uma variabilidade que pode comprometer a reprodutibilidade dos resultados entre laboratórios. Adicionalmente, a expressão de PD-L1 é caracterizada por uma acentuada heterogeneidade, tanto espacial, com diferentes níveis de expressão em distintas áreas do mesmo tumor, quanto temporal. A natureza dinâmica deste marcador significa que sua expressão pode ser modulada por fatores do TME, como a liberação de interferon-gama, e pode variar ao longo do tempo ou após intervenções terapêuticas, tornando uma única amostra de biópsia potencialmente pouco representativa (Doroshov et al., 2021).

Essa imperfeição se manifesta na observação clínica de que um subgrupo de pacientes com expressão elevada de PD-L1 não responde à terapia, enquanto uma fração de pacientes com tumores considerados PD-L1 negativos obtém benefício clínico substancial e duradouro. Esta discordância entre o biomarcador e a resposta clínica sublinha que a expressão de PD-L1

é apenas um reflexo parcial de um processo biológico muito mais complexo, que envolve a presença de um infiltrado imune funcional, a carga de neoantígenos tumorais e a integridade da maquinaria de apresentação de antígenos. Essa realidade impulsionou a comunidade científica a investigar biomarcadores alternativos e complementares, com o objetivo de construir um modelo preditivo mais robusto e multifacetado, capaz de capturar com maior fidelidade a probabilidade de um paciente responder à imunoterapia.

2 OBJETIVOS

Diante do exposto, a presente revisão narrativa tem como objetivo analisar criticamente a literatura científica atual para identificar e discutir os principais biomarcadores imunológicos no contexto do câncer de pulmão, avaliando sua relevância, aplicabilidade e as limitações que definem quais deles realmente importam para a tomada de decisão na prática clínica diária.

3 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão narrativa de literatura de publicações em periódicos nacionais e internacionais. Foi realizada uma busca nas bases: PubMed, Scielo, Academic Search Premier - ASP (EBSCO) e EMBASE (Elsevier), com um recorte temporal focado nos últimos dez anos para garantir a contemporaneidade das evidências, embora estudos seminais anteriores tenham sido incluídos quando essenciais para o contexto histórico e conceitual. A estratégia de busca foi desenhada para maximizar a sensibilidade e a especificidade na captura de artigos relevantes, combinando descritores de vocabulário controlado (como MeSH e Emtree) com termos livres. A estrutura da busca baseou-se em quatro pilares conceituais, interligados pelo operador booleano "AND": (1) a patologia de interesse ("lung cancer", "non-small cell lung cancer", "NSCLC"); (2) o contexto imunológico ("immunology", "tumor microenvironment", "TME"); (3) os biomarcadores alvo ("biomarkers", "PD-L1", "tumor mutational burden", "TILs", "liquid biopsy", "ctDNA"); e (4) o contexto terapêutico ("immunotherapy", "checkpoint inhibitors"). Foram incluídos artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol. O processo de seleção dos estudos seguiu critérios de elegibilidade predefinidos para assegurar o alinhamento com o escopo clínico-translacional da revisão. Priorizaram-se ensaios clínicos randomizados (fase II e III), revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, estudos observacionais robustos, e diretrizes de sociedades médicas internacionais que avaliassem o valor preditivo, prognóstico ou de monitoramento de biomarcadores imunológicos em pacientes com câncer de pulmão. Em contrapartida, foram

excluídos relatos de caso, editoriais, cartas ao editor, e estudos puramente pré-clínicos, devido à sua baixa hierarquia de evidência ou ausência de dados translacionais diretos.

A triagem foi conduzida em duas etapas por revisores independentes: inicialmente pela análise de títulos e resumos e, subsequentemente, pela leitura integral dos artigos selecionados. Eventuais divergências foram resolvidas por consenso. Para cada artigo incluído, foi realizada a extração sistemática de dados relevantes, englobando: (i) características do estudo (desenho, população, estágio da doença, linha terapêutica); (ii) detalhes do biomarcador (tipo, plataforma de análise, cut-offs utilizados, matriz biológica); (iii) contexto terapêutico (monoterapia, combinação, cenário adjuvante/neoadjuvante ou avançado); e (iv) desfechos clínicos de eficácia (taxa de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão, sobrevida global) e métricas de acurácia, quando aplicável.

A síntese dos dados foi realizada de forma narrativa e crítica, organizada tematicamente em torno das principais classes de biomarcadores e sua aplicação nos diferentes cenários clínicos do câncer de pulmão. A análise não se limitou a uma mera descrição dos achados, mas buscou contextualizar as evidências, discutir a consistência e a reprodutibilidade entre os estudos, e apontar as limitações metodológicas e os desafios práticos de implementação que definem quais biomarcadores "realmente importam" na rotina clínica atual.

4 RESULTADOS

A análise da literatura revela que, embora um número crescente de biomarcadores imunológicos esteja sob investigação, apenas uma fração possui evidência robusta para impactar a prática clínica no câncer de pulmão. A discussão a seguir integra os resultados dos principais estudos, contextualizando a utilidade e as limitações dos marcadores mais relevantes. A expressão da proteína PD-L1, avaliada por imuno-histoquímica (IHC), permanece como o único biomarcador preditivo rotineiramente implementado para guiar a monoterapia com inibidores de checkpoint em primeira linha no NSCLC avançado.

Os resultados de ensaios clínicos pivotais, como o KEYNOTE-024, foram inequívocos ao demonstrar que pacientes com alta expressão de PD-L1 ($\text{TPS} \geq 50\%$) obtêm um benefício expressivo em sobrevida global e sobrevida livre de progressão com pembrolizumabe em comparação à quimioterapia. Este dado consolidou o cut-off de 50% como um limiar decisório fundamental na prática oncológica.

Contudo, a discussão em torno do PD-L1 torna-se mais complexa nos estratos de expressão mais baixos ($\text{TPS} 1\text{-}49\%$) ou em tumores negativos. Nestes cenários, a monoterapia com ICI apresenta um benefício mais modesto, e a combinação de quimioterapia com

imunoterapia frequentemente se impõe como a estratégia padrão, independentemente do status do PD-L1.

Esta observação sugere que, em tumores com menor expressão de PD-L1, outros mecanismos de resistência imune podem estar em jogo, e a citotoxicidade da quimioterapia pode ser necessária para "preparar" o microambiente tumoral, aumentando a apresentação de antígenos e a sensibilidade à ação do ICI.

Adicionalmente, a heterogeneidade intra-tumoral e a natureza dinâmica da expressão de PD-L1 são fatores que limitam severamente sua acurácia. Uma biópsia tecidual representa um fragmento espaço-temporal limitado de um processo biológico complexo. Estudos de biópsias seriadas demonstram que a expressão de PD-L1 pode ser discordante entre o tumor primário e os sítios metastáticos, ou pode se alterar após terapias prévias. Essa plasticidade explica, em parte, por que um subgrupo de pacientes com alta expressão de PD-L1 não responde à terapia, enquanto pacientes com tumores negativos podem, paradoxalmente, apresentar respostas profundas e duradouras.

5 DISCUSSÕES

A carga mutacional tumoral (TMB) emergiu como um dos candidatos mais promissores para complementar ou superar o PD-L1. A fundamentação biológica é sólida: maior TMB levaria a uma maior diversidade de neoantígenos, aumentando a imunogenicidade do tumor. Resultados iniciais de estudos como o CheckMate 568 e, posteriormente, a análise exploratória do CheckMate 227, associaram uma TMB elevada a melhores desfechos com a imunoterapia, particularmente com a combinação de nivolumabe e ipilimumabe. Isso gerou um otimismo considerável, culminando em aprovações regulatórias para o uso da TMB como um biomarcador agnóstico em tumores sólidos. Entretanto, a trajetória da TMB na prática clínica tem sido marcada por desafios e controvérsias. A principal barreira reside na falta de padronização metodológica. Diferentes painéis de sequenciamento de nova geração (NGS), que variam no número de genes analisados, produzem estimativas de TMB distintas, e não há um consenso sobre o cut-off ideal para definir um tumor como "TMB-alto". Essa inconsistência metodológica levou a resultados conflitantes em estudos subsequentes e dificultou a comparação de dados entre ensaios clínicos. Adicionalmente, a análise da TMB a partir de amostras de tecido é dispendiosa e possui um tempo de resposta (turnaround time) que pode ser incompatível com a urgência clínica de iniciar o tratamento. Consequentemente, a TMB não se consolidou como um biomarcador de rotina no câncer de pulmão e seu uso permanece

majoritariamente no campo da investigação, servindo como um exemplo de como uma hipótese biológica atraente pode enfrentar obstáculos práticos intransponíveis.

Para além dos marcadores tumorais intrínsecos, a caracterização do contexto imune e o monitoramento dinâmico da doença oferecem perspectivas valiosas. A análise do microambiente tumoral, classificando-o como "quente" (infiltrado por linfócitos T) ou "frio" (imune-deserto), fornece informações prognósticas importantes. A presença de um infiltrado robusto de linfócitos T CD8⁺ está consistentemente associada a um melhor prognóstico. No entanto, transformar essa observação em um biomarcador preditivo padronizado tem se mostrado complexo, pois requer não apenas a contagem, mas também a avaliação da funcionalidade e da localização espacial dessas células, algo que as técnicas de rotina como a IHC convencional não conseguem capturar adequadamente.

Neste nicho, a biópsia líquida, através da análise do ctDNA, surge como uma ferramenta poderosa, não tanto para a predição basal, mas para o monitoramento dinâmico da resposta. Diversos estudos têm demonstrado uma forte correlação entre a depuração do ctDNA nas primeiras semanas de tratamento com ICI e a resposta radiográfica e os desfechos de sobrevida. Pacientes que eliminam o ctDNA da circulação tendem a ter respostas mais profundas e duradouras, enquanto a persistência ou o aumento dos níveis de ctDNA podem sinalizar precocemente a resistência ao tratamento, muitas vezes antes que as alterações sejam visíveis em exames de imagem. Embora ainda em fase de validação para uso clínico rotineiro, o monitoramento por ctDNA representa um avanço tangível em direção à medicina personalizada, permitindo um ajuste mais ágil das estratégias terapêuticas.

A discussão dos resultados evidencia que nenhum biomarcador isolado é capaz de capturar a complexa interação entre o tumor e o sistema imune. A resposta à imunoterapia é um fenômeno multifatorial que depende da presença simultânea de antígenos tumorais, de uma maquinaria de apresentação de antígenos funcional e de um microambiente permissivo com células T efectoras. O PD-L1 informa sobre um mecanismo de supressão, a TMB sobre o potencial de imunogenicidade, e o infiltrado imune sobre a presença dos efetores.

Portanto, o futuro da biomarcação no câncer de pulmão reside, inequivocamente, no desenvolvimento de modelos preditivos compostos, que integrem múltiplas variáveis. Assinaturas de expressão gênica (GEPs), que avaliam a expressão de um conjunto de genes relacionados à resposta imune, já demonstram um desempenho superior ao PD-L1 ou à TMB isoladamente em análises retrospectivas. A combinação de dados genômicos (TMB), transcriptômicos (GEPs), proteômicos (expressão de PD-L1) e de patologia digital (análise espacial de TILs por inteligência artificial) provavelmente fornecerá o poder preditivo

necessário para uma seleção de pacientes verdadeiramente personalizada. Embora a implementação clínica de tais modelos complexos enfrente desafios logísticos e de custo, eles representam o caminho lógico para superar as limitações dos biomarcadores atuais e otimizar o uso da imunoterapia, garantindo que esta poderosa ferramenta terapêutica seja oferecida aos pacientes com a maior probabilidade de benefício.

6 CONCLUSÕES

Fica evidente, portanto, que o PD-L1, embora indispensável, funciona mais como um indicador de enriquecimento populacional do que como um preditor binário de resposta individual. A era da biomarcação baseada em um único analito está chegando ao seu limite. A complexidade da interação entre o tumor e o sistema imune exige uma abordagem mais holística. O futuro da oncologia de precisão no câncer de pulmão aponta para o desenvolvimento e a validação de modelos preditivos multimodais, que integrem, de forma inteligente, informações ortogonais provenientes da genômica (TMB), da transcriptômica (assinaturas de expressão gênica), da proteômica (expressão de PD-L1) e da patologia digital (análise espacial do microambiente tumoral).

REFERÊNCIAS

- DE GROOT, P. M. et al. **The future of lung cancer screening.** The Lancet Oncology, v. 22, n. 9, p. e398-e409, 2021.
- DOROSHOW, D. B. et al. **The quest for biomarkers for immune checkpoint inhibitor therapy.** Nature Reviews Clinical Oncology, v. 18, n. 1, p. 43-61, 2021.
- DUAN, Q. et al. **Turning cold tumors hot: from molecular mechanisms to clinical applications.** Trends in Cancer, v. 6, n. 1, p. 28-44, 2020.
- GALON, J.; BRUNI, D. **Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies.** Nature Reviews Drug Discovery, v. 19, n. 3, p. 197-218, 2020.
- HELLMANN, M. D. et al. **Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer.** The New England Journal of Medicine, v. 381, n. 21, p. 2020-2031, 2019.
- HENDRIKS, L. E. L. et al. **A new era of cancer care: a review of the current landscape and recommendations for the future of immuno-oncology.** The Lancet Oncology, v. 24, n. 8, p. e351-e366, 2023.
- JABBOUR, S. K. et al. **Biomarkers for immune checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer: a translational perspective.** Journal of Clinical Investigation, v. 132, n. 16, p. e158013, 2022.

MCGRANAHAN, N. et al. **Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade.** Science, v. 351, n. 6280, p. 1463-1469, 2016.

PETERS, S. et al. **The dawn of a new era in lung cancer: highlights from the 2020 presidential symposium of the International Association for the Study of Lung Cancer.** Nature Reviews Clinical Oncology, v. 18, n. 3, p. 139-142, 2021.

RECK, M. et al. **Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non–small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score $\geq$ 50.** Journal of Clinical Oncology, v. 40, n. 16, p. 1827-1832, 2022.

RIMAL, D. et al. **Emerging role of liquid biopsy in predicting and monitoring response to immunotherapy in non-small cell lung cancer.** Cancers, v. 13, n. 16, p. 4078, 2021.

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.