



ISSN 2674-8169



Qualis B3

2021-2024

Latindex



DOI

Google
Acadêmico

Biomarcadores preditivos de resposta a inibidores do Checkpoint Imunológico no Câncer de Pulmão de Não Pequenas Células: Uma Revisão Integrativa

Sarah de Oliveira Rosado ¹, Thays Araújo Freire de Sá ²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n1p684-709>

Artigo recebido em 23 de Dezembro e publicado em 23 de Janeiro de 2026

Revisão da Literatura

RESUMO

Introdução:

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) corresponde à maioria dos casos de câncer de pulmão e apresenta elevada mortalidade, sobretudo em razão do diagnóstico em estágios avançados. A incorporação da imunoterapia baseada em inibidores de checkpoint imunológico, como anti-PD-1, anti-PD-L1 e anti-CTLA-4, promoveu avanços significativos no tratamento dessa neoplasia. Entretanto, apenas uma parcela dos pacientes apresenta benefício clínico sustentado, o que reforça a necessidade de biomarcadores preditivos capazes de orientar a seleção adequada dos candidatos à imunoterapia.

Objetivo:

Analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, os principais biomarcadores preditivos de resposta aos inibidores de checkpoint imunológico em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células.

Metodologia:

Trata-se de uma revisão integrativa, onde as buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE e SciELO, utilizando descritores em português e inglês relacionados a câncer de pulmão de não pequenas células, imunoterapia, biomarcadores e sobrevida. Foram incluídos estudos publicados entre 2010 e dezembro de 2025 que avaliaram a associação entre biomarcadores moleculares ou imunológicos e desfechos clínicos, como taxa de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão e sobrevida global, em pacientes com CPNPC tratados com inibidores de checkpoint imunológico. Revisões de literatura, editoriais e estudos duplicados foram excluídos.



Conclusão:

Os estudos analisados indicam que a resposta à imunoterapia no CPNPC é influenciada predominantemente por características moleculares e imunológicas do tumor. Biomarcadores como expressão de PD-L1, carga mutacional tumoral, infiltração de linfócitos T CD8+, integridade do sistema HLA e assinaturas genômicas associadas à mutagênese do tabaco demonstraram associação consistente com melhores desfechos clínicos. Evidências recentes sugerem que modelos preditivos integrativos, combinando múltiplos biomarcadores, apresentam maior acurácia do que marcadores isolados. A aplicação clínica desses biomarcadores pode contribuir para a personalização do tratamento, redução de toxicidades imunomediadas e uso mais racional da imunoterapia no câncer de pulmão de não pequenas células.

Palavras-chave: Câncer de Pulmão Não Pequena Células; Imunoterapia; Biomarcadores Preditivos .

Predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: An integrative review.

ABSTRACT

Introduction:

Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for the majority of lung cancer cases and is associated with high mortality, mainly due to diagnosis at advanced stages. The incorporation of immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors, such as anti-PD-1, anti-PD-L1, and anti-CTLA-4 agents, has led to significant advances in the treatment of this malignancy. However, only a subset of patients achieves sustained clinical benefit, highlighting the need for predictive biomarkers to guide the appropriate selection of candidates for immunotherapy.

Objective:

To analyze, through an integrative review of the literature, the main predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in patients with non-small cell lung cancer.

Methodology:

This is an integrative review in which searches were conducted in the PubMed/MEDLINE and SciELO databases using descriptors in Portuguese and English related to non-small cell lung cancer, immunotherapy, biomarkers, and survival. Studies published between 2010 and December 2025 were included if they evaluated the association between

molecular or immunological biomarkers and clinical outcomes, such as objective response rate, progression-free survival, and overall survival, in patients with NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors. Literature reviews, editorials, and duplicate studies were excluded.

Conclusion:

The analyzed studies indicate that the response to immunotherapy in NSCLC is predominantly influenced by molecular and immunological tumor characteristics. Biomarkers such as PD-L1 expression, tumor mutational burden, CD8+ T-cell infiltration, HLA system integrity, and genomic signatures associated with tobacco-related mutagenesis showed consistent associations with improved clinical outcomes. Recent evidence suggests that integrative predictive models combining multiple biomarkers are more accurate than isolated markers. The clinical application of these biomarkers may contribute to treatment personalization, reduction of immune-related toxicities, and more rational use of immunotherapy in non–small cell lung cancer.

Keywords: Non-Small Cell Lung Cancer; Immunotherapy; Predictive Biomarkers.

Instituição afiliada – Santa Casa de Misericórdia de Sobral/CE

Autor correspondente: Sarah de Oliveira Rosado - [e-mail: sarah.ors@hotmail.com](mailto:sarah.ors@hotmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão de não pequenas células corresponde à maioria dos diagnósticos de câncer de pulmão e apresenta prognóstico reservado, principalmente devido ao diagnóstico em estágios avançados. O desenvolvimento da imunoterapia baseada em inibidores de checkpoint imunológico (ICI) modificou o paradigma terapêutico dessa neoplasia (WOJAS-KRAWCZYK, 2019).

A imunoterapia, como a transferência celular adotiva e inibidores de pontos de controle imunológicos, é um tipo de terapia contra o câncer, que utiliza componentes do sistema imunológico para combater células tumorais. O receptor de Morte celular programada 1 (PD-1) e antígeno citotóxico de linfócitos T 4 (CTLA-4) são receptores co-inibitórios expressos na superfície das células T para regular negativamente as respostas imunes mediadas por células T; no entanto, as células tumorais exploram essas moléculas inibitórias para induzir tolerância tumoral e exaustão das células T (SADEGHI RAD, 2021). Dessa forma, inibidor do checkpoint como anti-CTLA-4, anti-PD-1 e anti-PD-L1 podem se ligar a esses receptores co-inibitórios, reativando assim a resposta imune contra células tumorais (SEIDEL, 2018).

Por outro lado, apenas um subconjunto (20–40%) dos pacientes se beneficia dessa terapia, destacando a crescente necessidade de desenvolver biomarcadores preditivos (PAUCEK, 2019). A Carga mutacional tumoral (TMB), expressão de PDL-1, microbioma, hipóxia, interferon- γ , matriz extracelular (ECM) e caracterização molecular e celular no microambiente tumoral (TME) estão todos relacionados aos resultados da imunoterapia (SADEGHI RAD, 2021). Portanto, analisar a expressão gênica e a organização espacial dos tumores complexos e heterogêneos e seu microambiente pode ajudar na descoberta de biomarcadores preditivos de resposta à imunoterapia (RAD, 2021; MONKMAN 2020).

Apesar dos benefícios clínicos observados, a resposta aos inibidores de checkpoint é variável. Assim, a identificação de biomarcadores preditivos de resposta tornou-se fundamental para a personalização terapêutica, redução de toxicidades desnecessárias e melhor alocação de recursos em saúde.

METODOLOGIA

O estudo constitui-se de uma revisão integrativa dirigida para trabalhos que apresentavam biomarcadores preditivos de resposta ao uso de inibidores do check point imunológico em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células, de acordo com os moldes propostos por Gil (2016), seguindo as etapas descritas nos padrões delineados por Botelho (2011).

Quadro 1 – Passo a passo da revisão integrativa

ETAPAS	DESCRIÇÃO DAS ETAPAS
I	Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa
II	Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão
III	Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados
IV	Categorização dos estudos selecionados
V	Análise e interpretação dos resultados
VI	Apresentação da revisão/síntese do conhecimento

Fonte: Botelho (2011).

Este estudo foi desenvolvido a partir do método descritivo de busca, e análise crítica, de pesquisas para identificação de pacientes com câncer de pulmão não pequena células tratados com inibidores do check point imunológico, nos quais investigações moleculares, incluindo os seguintes biomarcadores: expressão de PD-L1, Carga Mutacional Tumoral , TCD8, HLA Classe I, CTLA-4 foram conduzidas e relacionadas à resposta ao tratamento. Apenas estudos de cânceres de pulmão não pequenas células foram elegíveis para esta análise.

Pergunta norteadora

Quais biomarcadores têm sido descritos na literatura como preditivos de resposta aos inibidores do check point imunológico em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células?

O acrônimo PICO que norteou as questões sistemáticas desta pesquisa consistiu

em:

P: Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células.

I: Biomarcadores preditivos de resposta a inibidores de check point

C: Não se aplica

O: resposta clínica, sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

Foram analisados artigos publicados nas bases de dados Medline (via PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO). Revisões, editoriais e estudos duplicados foram excluídos.

Os descritores foram selecionados a partir das definições encontradas nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), e foram aplicados os seguintes descritores: Câncer de Pulmão Não Pequenas Células, biomarcadores, Imunoterapia, Sobrevida, e inibidor de check point. E em inglês: Non-Small Cell Lung Cancer, biomarkers, immunotherapy, survival, and checkpoint inhibitor.

Os termos previamente estabelecidos foram combinados entre si por meio do operador booleano “AND”, permitindo a obtenção de diferentes arranjos de busca capazes de localizar estudos alinhados ao objetivo desta revisão e reduzir o risco de perda de publicações relevantes.

A partir dos títulos encontrados, após pesquisa automática, foram lidos os resumos e excluídos aqueles estudos que, claramente, não possuíam relação com o assunto da pesquisa. Aqueles que estão relacionados foram organizados em portfólios eletrônicos, separando as respostas de cada uma das buscas manualmente, sendo organizados em pastas no computador.

Depois dessa etapa, os artigos foram eleitos a partir da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, pela leitura íntegra. A leitura possibilitou mais uma filtragem para exclusão daqueles artigos que não atenderam ao enfoque deste estudo. Os dados que foram obtidos foram combinados e agrupados através da utilização de planilhas.



Foram incluídos estudos que associavam o uso de inibidores do check point imunológico a biomarcadores preditivos de resposta; Ensaio clínico randomizado, coorte prospectiva, coorte retrospectiva estudos de caso controle e estudos descritivos.

Foram analisados artigos publicados no período de 2010 até dezembro de 2025. Pesquisas publicadas em inglês e/ou português. Foram excluídos estudos que não apresentem os fatores delimitados neste estudo; editoriais; revisões de literatura e estudos duplicados.

Embora esta revisão tenha seguido as etapas propostas para revisões integrativas, não foi realizada avaliação formal da qualidade metodológica ou do risco de viés dos estudos incluídos, o que pode influenciar a robustez das inferências. Além disso, a heterogeneidade dos delineamentos e dos métodos de avaliação dos biomarcadores limita comparações diretas entre os estudos

REVISÃO DE LITERATURA

O sistema imunológico desempenha um papel duplo na progressão do câncer, ele pode suprimir o crescimento do tumor, eliminando as células cancerígenas, mas também promover o crescimento do tumor, selecionando as células cancerígenas que podem escapar da vigilância. A imunoeedição ocorre em três fases: eliminação, equilíbrio e escape, que envolvem a ativação de mecanismos imunes inatos e adaptativos (VESELY, 2013).

As células com mutações que sobrevivem à vigilância imunológica entram na fase de equilíbrio, que representa um estado funcional de dormência no qual o crescimento do tumor é controlado pela imunidade adaptativa (VESELY, 2013). As células tumorais que adquiriram a capacidade de contornar o reconhecimento imunológico podem então se tornar clinicamente aparentes, gerando sintomas estado imunossupressor através da produção de citocinas e fatores de crescimento, como fator de crescimento endotelial (VEGF) e fator de crescimento tumoral beta (TGF- β), bem como pelo recrutamento de células Treg e células supressoras derivadas de mieloides (ANAGNOSTOU, 2015).

Logo, estratégias que permitam alcançar a fase de equilíbrio não são curativas, mas possivelmente levam à melhora da sobrevida global, apesar da falta de eliminação do câncer. Como as células CPNPC são moderadamente imunogênicas, a fase de equilíbrio parece ser uma meta promissora e realista para os ICIs (WOJAS-KRAWCZYK, 2019).

Expressão de PD-L1

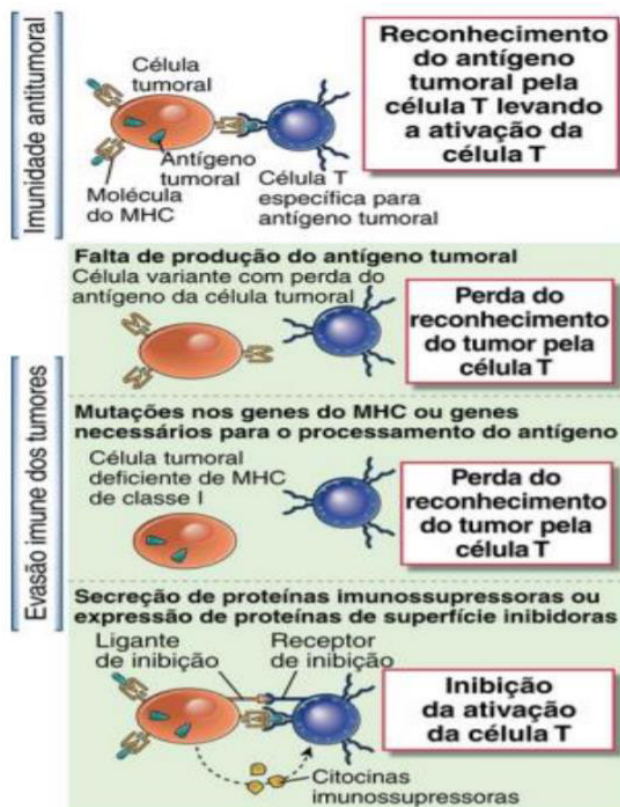
Os mais importantes pontos de verificação imunológicos são proteínas localizadas na superfície dos linfócitos T: a molécula PD-1, que regula a atividade das células T nos tecidos periféricos, e a molécula CTLA-4, que desempenha o papel de regular as funções dos linfócitos nos linfonodos onde ocorre a apresentação de antígenos (CHEN, 2017).

A molécula PD-L1 que é uma glicoproteína transmembrana encontrada principalmente

na superfície de células inatas (macrófagos ou monócitos). Em pessoas saudáveis, essas células podem mostrar expressão desprezível da molécula PD-L1, enquanto, durante o processo inflamatório crônico em curso, a expressão dessa molécula é induzida. Este é um mecanismo protetor contra a ativação excessiva de linfócitos T (interação PD-L1 com PD-1 extingue a atividade de células positivas para PD-1). As moléculas de checkpoint acima mencionadas regulam a atividade do sistema imunológico em condições fisiológicas. Além disso, a expressão de PD-L1 também pode estar presente nas células tumorais e esse mecanismo permite que as células tumorais escapem do sistema imunológico (KATAOKA, 2016).

As células cancerígenas, às vezes, usam esses pontos de controle para evitar serem atacadas pelo sistema imunológico, como exemplificado na Figura 1.

Figura 01 - Mecanismos pelos quais os tumores escapam das defesas imunes

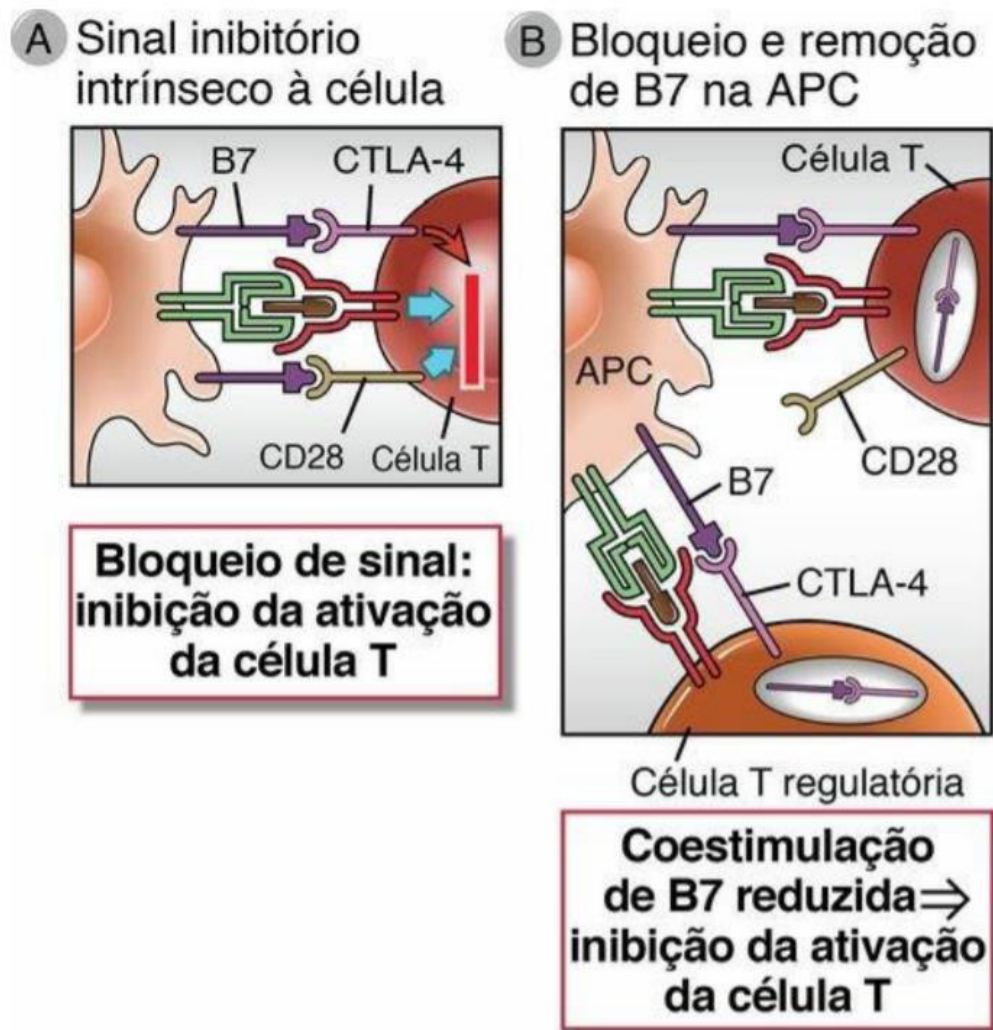


. **Fonte:** Retirado de ABBAS, 2015.

Logo, a inibição de checkpoints imunológicos reestabelece a atividade do sistema imunológico, resultando em respostas de células T para os antígenos tumorais. Os

receptores de checkpoint imunológico mais estudados são os receptores inibitórios CTLA-4 e PD-1. O receptor CTLA-4 é expresso em células T e regula os estágios iniciais da ativação destas células; contrário a atividade do receptor coestimulatório de células T CD28 que compete pelos seus ligantes B7.1 (CD80) e B7.2. O CTLA-4 regula principalmente as células T CD4 + e aumenta a atividade imunossupressora das células Treg. Em contraste com o CTLA-4, o PD-1 medeia a resistência imune no microambiente tumoral, regulando negativamente a atividade de células T efetoras em tecidos periféricos no contexto de uma resposta inflamatória (LI, 2018). Esse processo é exemplificado na Figura 2.

Figura 2 - Inibição de células T



Fonte: Retirado de ABBAS, 2015.

A PD-1 é expressa em linfócitos infiltrantes de tumores (TIL; principalmente células T CD4 +) bem como em células B, células natural killer (NK), monócitos e células dendríticas. Após a ligação aos seus ligantes (PD-L1 e PD-L2), a PD-1 inibe as quinases que estão envolvidas na ativação das células T. A proteína PD-1 é altamente expressa em células Treg e pode aumentar a sua proliferação e conseqüentemente, favorecer o crescimento tumoral (TERME, 2012). Os ligantes PD-1 são frequentemente regulados positivamente em cânceres humanos, incluindo CPNPC, e há dois mecanismos de expressão desses ligantes do controle imune em células tumorais: através de sinalização oncogênica independente de sinais inflamatórios no microambiente tumoral (resistência imune inata); ou através de resposta induzida a sinais inflamatórios produzidos por uma resposta imune antitumoral ativa (resistência imune adaptativa) (PARDOLL, 2014).

Além disso, outro ponto que deve ser levado em conta para o diagnóstico e determinação do tratamento são os biomarcadores tumorais. Um biomarcador tumoral é qualquer característica que possa ser medida e que dê uma indicação do estado biológico do paciente ou do seu tumor. Os biomarcadores diagnósticos podem diferenciar a doença de interesse de outras doenças ou estado normal; biomarcadores prognósticos fornecem informações sobre o resultado da doença e o ritmo da progressão, independentemente do tratamento; e biomarcadores preditivos indicam se um tratamento em particular pode fornecer um benefício clínico para um paciente (AHMADZADA, 2018).

Logo, a seleção de pacientes para imunoterapia e a identificação de biomarcadores preditivos para terapias imunológicas são atualmente áreas ativas de pesquisa. Acredita-se que o alto valor de Tumor Mutation Burden (TMB) seja um potencial candidato para se tornar um fator preditivo e testado nesta indicação em múltiplos ensaios clínicos. O TMB é uma medida quantitativa do número total de mutações somáticas não sinônimas por área de codificação de um genoma tumoral. O TMB potencialmente se traduz em uma carga mais elevada de neo-antígeno e uma maior chance de estimulação antigênica efetiva que resulta em uma interação entre células tumorais e células T citotóxicas efectoras, especialmente com a presença de ICIs (WOJAS-KRAWCZYK, 2019). Os estudos sugerem que pacientes com TMB elevado



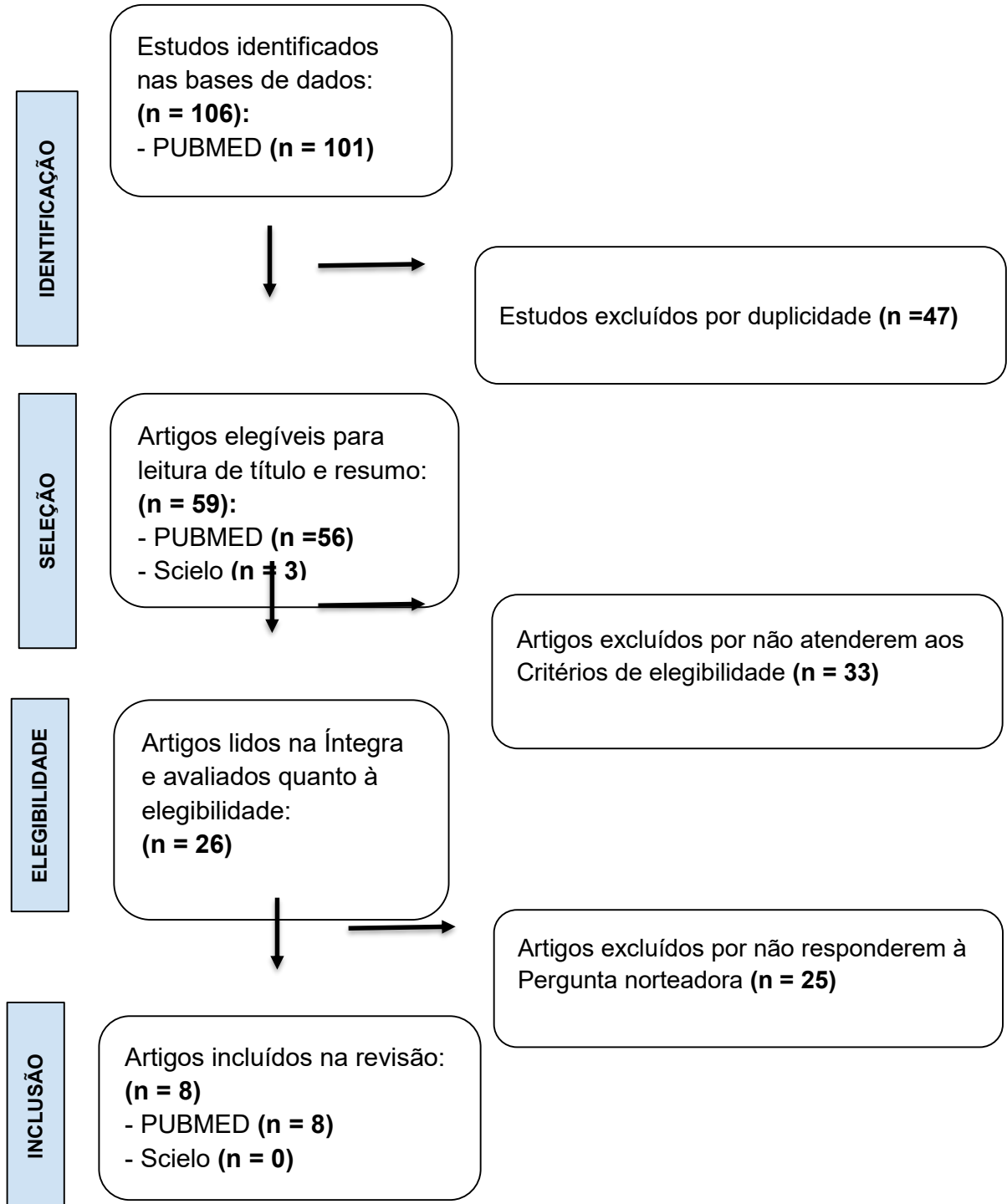
apresentam melhores respostas à imunoterapia anti-PD-1, incluindo o Nivolumabe.

Os biomarcadores preditivos também têm sido usados como desfechos secundários, como o PD-L1 e TMB, que alcançaram relevância clínica para uma seleção de pacientes, que garante o desenvolvimento de uma assinatura integrada baseada em microambientes tumorais com vários parâmetros para maximizar os efeitos do tratamento e orientar estratégias adequadas (YU, 2019).

RESULTADOS

Segue abaixo a apresentação do fluxograma que sintetiza o percurso realizado para a seleção de materiais/estudos para a revisão integrativa de literatura.

Figura 03. Esquema da metodologia do trabalho, apresentando cada uma das etapas.



Fonte: Elaborado pelos autores.



A partir dos materiais incluídos, os dados foram organizados e categorizados conforme a tabela, a seguir.

Tabela 1 - Características Gerais dos Estudos

NÚMERO	TÍTULO	AUTOR/ANO	LOCAL DA PESQUISA	TABAGISMO	IMUNOTERÁPICO	BIOMARCADOR	DESFECHOS
1	Overall Survival and LongTerm Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer	GETTINGER, Scott N. et al, 2015	Multicêntrico	38 (73%)	NIVOLUMABE	PD-L1	SG, TRO e SLP.
2	Serial ultra-deep sequencing of circulating tumor DNA reveals the clonal evolution in non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD1 immunotherapy	LI, 2019	China	9 (75%)	PEMBROLIZUMABE	CARGA TUMORAL CIRCULANTE	RP, DE, DP
3	Biomarkers Associated with Clinical Activity of Pd-L1 Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer (Nsclc) Patients (Pts) in a Phase I Study of Mpd13280A	SORIA, 2014	Multicêntrico	ND	ATEZOLIZUMABE	CARGA MUTACIONAL TUMORAL , PDL-1, CTLA-4	TRO, SLP
4	Tumor mutational load, CD8+ T cells, expression of PD-L1 and HLA class I to guide immunotherapy decisions in	HURKMANS, 2020	Holanda	ND	NIVOLUMABE	CARGA MUTACIONAL TUMORAL, PD- L1, TCD8 , HLA CLASSE I	SLP, RP, DE, DP



Biomarcadores preditivos de resposta a Inibidores do CheckPoint Imunológico no Câncer de Pulmão Não Pequenas Células : Revisão Integrativa da Literatura

Rosado et. al.

	NSCLC patients						
5	Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression	AGUILAR, E. J. et al, 2019	Multicêntrico	175 (93,6%)	PEMBROLIZUMABE	PD-L1	TRO, SLP , SG
6	Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer	RIZVI, 2015	Multicêntrico	16 (47%)	PEMBROLIZUMABE	CARGA MUTACIONAL TUMORAL	TRO , SLP
7	Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden	HELLMANN, 2018	Multicêntrico	ND	NIVOLUMABE + IPILIMUMABE	CARGA MUTACIONAL TUMORAL , PD-L1	SLP, SG
8	HLA-corrected tumor mutation burden and homologous recombination deficiency for the prediction of response to PD-(L)1 blockade in advanced non-small-cell lung cancer patients	SHIM, 2020	Multicêntrico	ND	PEMBROLIZUMABE , NIVOLUMABE	CARGA MUTACIONAL TUMORAL	SLP, SG , TRO

Fonte: Elaborado pelos autores.

LEGENDA: (RP) - Resposta Parcial ; (DE) - Doença Estável; (DP) - Doença Progressiva ; (TRO) -Taxa de Resposta Objetiva; (SG) - Sobrevida Global; (SLP) - Sobrevida livre de Progressão;

DISCUSSÃO

No câncer de pulmão de não pequenas células, a resposta aos **inibidores de checkpoint imunológico (ICIs)** não parece ser influenciada por fatores clínicos como idade ou sexo. Entretanto, pacientes fumantes ou ex-fumantes apresentaram taxas de resposta mais elevadas, possivelmente em decorrência da maior carga mutacional tumoral associada à exposição ao tabaco, e não do tabagismo em si, ressaltando tratar-se de uma associação indireta e não causal. (HELLMAN, 2014; LAWRENCE, 2013). Esses achados reforçam a relevância da biologia tumoral subjacente como determinante da eficácia da imunoterapia. Em relação às características patológicas, a eficácia do nivolumabe não diferiu significativamente entre pacientes com histologia tumoral escamosa e não escamosa. Contudo, poucos casos foram genotipados para avaliar se subconjuntos mutacionais específicos, como **KRAS** e **EGFR**, responderiam de maneira distinta ao tratamento, o que limita conclusões definitivas nesse contexto, conforme descrito no artigo 1.

Complementando essa perspectiva molecular, o estudo 2 demonstrou que a **carga mutacional tumoral avaliada no sangue** é capaz de prever a resposta ao pembrolizumabe. Resultados semelhantes para terapias anti-PD-1 e anti-PD-L1 também foram observados no estudo 3, fortalecendo a evidência de associação observada em diferentes contextos clínicos, embora com variações metodológicas relevantes entre os estudos. Considerando que a carga mutacional tumoral representa uma estimativa indireta da carga global de neo antígenos, associada à correlação positiva entre taxa mutacional e resposta clínica, bem como à facilidade de obtenção de amostras sanguíneas, sugere-se que a carga mutacional tumoral circulante possa representar um biomarcador promissor; contudo, essa aplicabilidade clínica permanece dependente de validação prospectiva, padronização metodológica e confirmação em coortes maiores. Ainda assim, a aplicabilidade clínica da carga mutacional tumoral circulante permanece dependente de validação prospectiva, padronização metodológica e confirmação em coortes maiores, uma vez que a maioria dos dados disponíveis deriva de análises

retrospectivas e amostras relativamente pequenas.

Adicionalmente, o artigo 6 demonstrou que a eficácia clínica dos ICIs se correlaciona com uma **assinatura molecular característica da mutagênese relacionada ao carcinógeno do tabaco**, determinadas mutações em genes de reparo do DNA e maior carga de neo antígenos. Notavelmente, essa assinatura molecular apresentou correlação mais robusta com a resposta terapêutica do que o autorrelato do histórico de tabagismo, destacando o potencial desses classificadores moleculares para identificar tumores biologicamente relacionados dentro de populações clinicamente heterogêneas.

No estudo 4, observou-se que, além da expressão de **PD-L1**, outros parâmetros do microambiente tumoral, como a carga mutacional tumoral, a infiltração de linfócitos T CD8+ e a expressão de **HLA classe I**, estão associados à sobrevida livre de progressão e à resposta à imunoterapia anti-PD-1. Do ponto de vista biológico, a expressão de PD-L1 em células mieloides e em linfócitos T infiltrantes, e não exclusivamente em células tumorais, pode refletir de forma mais abrangente a atividade imunológica do microambiente tumoral, conforme demonstrado em um ensaio com o inibidor de PD-L1 atezolizumabe descrito no artigo 3, embora permaneça sujeito a limitações técnicas, heterogeneidade espacial e ausência de padronização. Em consonância com esses achados, o estudo 5 demonstrou que, entre pacientes com CPNPC e expressão tumoral de PD-L1 $\geq 50\%$ tratados com pembrolizumabe em primeira linha, houve melhora progressiva dos desfechos clínicos com o aumento dos níveis de expressão para $\geq 75\%$ e, particularmente, para $\geq 90\%$, sugerindo que pacientes com níveis muito elevados de PD-L1 podem se beneficiar mais da monoterapia do que da quimioterapia combinada.

No estudo 7, verificou-se que pacientes com **alta carga mutacional tumoral** apresentaram benefício clínico com o uso de nivolumabe associado ao ipilimumabe, independentemente do nível de expressão tumoral de PD-L1 ($\geq 1\%$ ou $< 1\%$) e do tipo histológico (escamoso ou não escamoso), com resultados consistentes na maioria dos subgrupos avaliados. Embora a sobrevida livre de progressão tenha sido superior no grupo tratado com a combinação imunoterápica em comparação à quimioterapia isolada, uma carga mutacional tumoral de pelo menos 10 mutações por megabase

mostrou-se um biomarcador potencialmente útil no contexto analisado. Ainda assim, diferenças nos pontos de corte utilizados e na metodologia de aferição da carga mutacional entre os estudos devem ser consideradas ao interpretar esses resultados.

Por fim, o estudo 8 demonstrou que alterações genéticas relacionadas à apresentação antigênica, como a **perda de heterozigidade do HLA (HLA-LOH)** e a deficiência na recombinação homóloga, influenciam de forma significativa a resposta aos ICIs. Embora tumores com HLA-LOH apresentem maior carga mutacional total, essa elevação não se traduz necessariamente em maior imunogenicidade, uma vez que a correção da TMB para a perda de alelos HLA reduz sua capacidade preditiva isolada. Esses achados reforçam que a HLA-LOH favorece a expansão subclonal tumoral e compromete a apresentação eficaz de neo antígenos, reforçando a necessidade de integrar a carga mutacional tumoral à integridade do sistema HLA para aprimorar a previsão de resposta à imunoterapia. A variabilidade nos pontos de corte e métodos de aferição da carga mutacional tumoral observada entre os estudos representa um achado relevante desta revisão, evidenciando a necessidade de padronização antes da ampla incorporação clínica desse biomarcador.

De forma integrada, os estudos analisados indicam que **nenhum biomarcador isolado é suficiente para prever de maneira consistente a resposta aos inibidores de checkpoint imunológico**. Assim, a seleção de pacientes com base em modelos preditivos multifatoriais, incorporando parâmetros genômicos, imunológicos e do microambiente tumoral, sugere-se que modelos preditivos multifatoriais possam contribuir para a otimização do benefício clínico, minimizar a exposição desnecessária a toxicidades imunomediadas potencialmente graves e contribuir para o uso mais racional dos recursos financeiros dos sistemas de saúde.

Além disso, cabe ressaltar que parte significativa dos estudos incluídos apresenta delineamento multicêntrico e foi conduzida em centros de referência, o que fortalece a robustez externa dos achados, apesar das limitações metodológicas inerentes.

Um dos pontos fortes desta revisão, reside na análise integrada de biomarcadores genômicos, imunológicos e do microambiente tumoral, permitindo uma visão mais abrangente da complexidade biológica que determina a resposta à imunoterapia.



Os biomarcadores avaliados demonstraram associação não apenas com sobrevida global, mas também com desfechos intermediários, como taxa de resposta objetiva e sobrevida livre de progressão, relevantes para a tomada de decisão clínica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência sintetizada nesta revisão integrativa indica que a resposta à imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico no câncer de pulmão de não pequenas células está predominantemente associada a características moleculares e imunológicas do tumor, mais do que a fatores clínicos isolados. A maior taxa de resposta observada em fumantes e ex-fumantes reforça a associação entre carga mutacional tumoral, geração de neo antígenos e eficácia terapêutica, sobretudo quando avaliada por assinaturas moleculares de mutagênese relacionadas ao tabaco.

A carga mutacional tumoral, especialmente quando avaliada por DNA tumoral circulante, emerge como um biomarcador promissor devido à sua correlação com desfechos clínicos e ao potencial de aplicação não invasiva. Entretanto, os dados

disponíveis indicam que nenhum biomarcador isolado apresenta desempenho preditivo suficiente para orientar, de forma consistente, a seleção de pacientes candidatos à imunoterapia. A integração de parâmetros como expressão de PD-L1, infiltração de linfócitos T CD8+, integridade do sistema HLA e alterações genômicas relacionadas à apresentação antigênica mostrou-se mais robusta para a estratificação prognóstica e preditiva.

Além disso, a perda de heterozigosidade do HLA pode comprometer a imunogenicidade tumoral mesmo em cenários de alta carga mutacional, limitando o valor preditivo da TMB isolada. Esses achados sustentam a necessidade de modelos preditivos integrativos para otimizar a seleção de pacientes, reduzir toxicidades imunomediadas e promover o uso racional da imunoterapia no CPNPC. Esta revisão apresenta limitações inerentes ao seu desenho integrativo e retrospectivo, incluindo a heterogeneidade metodológica dos estudos primários, diferenças nos critérios de avaliação e nos pontos de corte dos biomarcadores, predominância de análises retrospectivas, viés de publicação e restrição a determinadas bases de dados e idiomas. Essas limitações reduzem a possibilidade de inferências causais e a generalização dos achados.

Dessa forma, os resultados devem ser interpretados com cautela, reforçando a necessidade de estudos prospectivos, padronizados e com maior poder estatístico para validar modelos preditivos integrativos. A consolidação desses modelos poderá contribuir para a personalização do tratamento, redução de toxicidades imunomediadas e uso mais racional da imunoterapia no câncer de pulmão de não pequenas células.

Os achados relacionados à correção da carga mutacional pela integridade do sistema HLA e à avaliação por DNA tumoral circulante representam áreas emergentes e particularmente promissoras para investigação futura.



Biomarcadores preditivos de resposta a Inibidores do CheckPoint Imunológico no Câncer de Pulmão Não Pequenas Células : Revisão Integrativa da Literatura

Rosado et. al.



REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew HH; PILLAI, Shiv. *Imunologia celular e molecular*. Elsevier Brasil, 2015.

AGUILAR, E. J. et al. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with non-small-cell lung cancer and very high PD-L1 expression. **Annals of Oncology**, v. 30, n. 10, p. 1653-1659, 2019.

AHMADZADA, Tamkin et al. An update on predictive biomarkers for treatment selection in non-small cell lung cancer. **Journal of clinical medicine**, v. 7, n. 6, p. 153, 2018.

ANAGNOSTOU, Valsamo K.; BRAHMER, Julie R. Cancer immunotherapy: a future paradigm shift in the treatment of non-small cell lung cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 21, n. 5, p. 976-984, 2015.

BOTELHO, L. L. R. CUNHA, C. C. de A.; MACEDO, M. O MÉTODO DA REVISÃO INTEGRATIVA NOS ESTUDOS ORGANIZACIONAIS. **Gestão e Sociedade**, [S. l.], v. 5, n. 11, p. 121–136, 2011. DOI: 10.21171/ges.v5i11.1220. Disponível em: <https://ges.face.ufmg.br/index.php/gestoesociedade/article/view/1220>. Acesso em: 15 dez. 2025.

CHEN, Daniel S.; MELLMAN, Ira. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. **Nature**, v. 541, n. 7637, p. 321, 2017.

GIL, Antonio Carlos. *Como elaborar projetos de pesquisa?* 5 ed. São Paulo: Atlas, 2016 .

GANDARA, David R. et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. **Nature medicine**, v. 24, n. 9, p. 1441-1448, 2018.



GETTINGER, Scott N. et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. **Journal of clinical oncology**, v. 33, n. 18, p. 2004-2012, 2015.

HELLMANN, M. D. et al. Smoking history and response to nivolumab in patients with advanced NSCLCs. **Annals of Oncology**, v. 25, p. iv429, 2014.

HELLMANN, Matthew D. et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 22, p. 2093-2104, 2018.

HURKMANS, Daan P. et al. Tumor mutational load, CD8+ T cells, expression of PD-L1 and HLA class I to guide immunotherapy decisions in NSCLC patients. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 69, n. 5, p. 771-777, 2020.

KATAOKA, Keisuke; OGAWA, Seishi. Genetic biomarkers for PD-1/PD-L1 blockade therapy. **Oncoscience**, v. 3, n. 11-12, p. 311, 2016.

LAWRENCE, Michael S. et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. **Nature**, v. 499, n. 7457, p. 214-218, 2013.

LI, Gen et al. B7-H3 in tumors: friend or foe for tumor immunity?. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 81, n. 2, p. 245-253, 2018.

LI, Li et al. Serial ultra-deep sequencing of circulating tumor DNA reveals the clonal evolution in non-small cell lung cancer patients treated with anti-PD1 immunotherapy. **Cancer Medicine**, v. 8, n. 18, p. 7669-7678, 2019.



MONKMAN, James *et al.* High-plex and high-throughput digital spatial profiling of non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Cancers**, v. 12, n. 12, p. 3551, 2020.

PARDOLL, Drew M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 12, n. 4, p. 252, 2012.

PAUCEK, Richard D.; BALTIMORE, David; LI, Guideng. The cellular immunotherapy revolution: arming the immune system for precision therapy. **Trends in immunology**, v. 40, n. 4, p. 292-309, 2019.

RAD, Habib Sadeghi *et al.* The Pandora's box of novel technologies that may revolutionize lung cancer. **Lung Cancer**, v. 159, p. 34-41, 2021.

RIZVI, Naiyer A. *et al.* Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. **Science**, v. 348, n. 6230, p. 124-128, 2015.

SADEGHI RAD, Habib *et al.* Understanding the tumor microenvironment for effective immunotherapy. **Medicinal research reviews**, v. 41, n. 3, p. 1474-1498, 2021.

SEIDEL, Judith A.; OTSUKA, Atsushi; KABASHIMA, Kenji. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. **Frontiers in oncology**, v. 8, p. 86, 2018.

SHIM, J. H. *et al.* HLA-corrected tumor mutation burden and homologous recombination deficiency for the prediction of response to PD-(L) 1 blockade in advanced non-small-cell lung cancer patients. **Annals of Oncology**, v. 31, n. 7, p. 902-911, 2020.

SORIA, J. C. *et al.* Biomarkers associated with clinical activity of PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) in a phase I study of MPDL3280A. **Annals of Oncology**, v. 25, p. iv465, 2014.



TERME, Magali et al. Cancer-induced immunosuppression: IL-18–elicited immunoablative NK cells. **Cancer research**, v. 72, n. 11, p. 2757-2767, 2012.

VESELY, Matthew D.; SCHREIBER, Robert D. Cancer immunoediting: antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1284, n. 1, p. 1-5, 2013

WOJAS-KRAWCZYK, Kamila et al. Beyond PD-L1 Markers for Lung Cancer Immunotherapy. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 8, p. 1915, 2019.

YU, Yunfang et al. Association of Survival and Immune-Related Biomarkers With Immunotherapy in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer: *A Meta-analysis and Individual Patient–Level Analysis*. *JAMA network open*, v. 2, n. 7, p. e196879-e196879, 2019.