



EXPRESSÃO DO PD-L1 NO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS

MATEUS MANZAN; ANNA PAULA SILVA PIRES; EDUARDA PEREIRA RODRIGUES FIGUEIREDO; FRANCISCO JOSÉ VIANA DE ALMEIDA; GABRIEL SOUZA GOMES

RESUMO

O câncer de pulmão é um dos tipos mais letais de câncer globalmente, apresentando-se em duas formas predominantes: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), sendo este último mais prevalente. O NSCLC se divide em três subtipos histológicos principais: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de grandes células. Atualmente, a terapia imunológica anti-PD1/PD-L1 se destacou como a abordagem padrão-ouro para tratar o NSCLC em estágio IV, tanto em monoterapia quanto em combinação com quimioterapia. Essa estratégia visa bloquear o receptor inibitório de linfócitos PD1 e tem mostrado eficácia significativa em estudos clínicos, desafiando as abordagens tradicionais baseadas apenas em quimioterapia. Os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs), que atuam na via PD-1/PD-L1, estão revolucionando as estratégias de tratamento para o NSCLC avançado. A expressão de PD-L1 tornou-se um biomarcador promissor para prever a resposta ao tratamento, sendo que níveis elevados estão associados a melhores resultados terapêuticos. Ademais, a presença de uma resposta imunológica antitumoral pré-existente, incluindo a presença de linfócitos infiltrantes de tumor CD8+, desempenha um papel crucial na atividade da imunoterapia anti-PD-1/PD-L1 e na previsão da eficácia terapêutica. Contudo, a expressão de PD-L1 em amostras de tecido de pacientes com NSCLC apresenta variabilidade, destacando a heterogeneidade intratumoral observada. A compreensão desses mecanismos imunológicos associados ao NSCLC está em constante evolução, impulsionada pela crescente aplicação da imunoterapia no tratamento desses tumores. A detecção da expressão de PD-L1 em amostras de biópsia é uma prática comum, mas sua interpretação é complexa devido à heterogeneidade intratumoral e intertumoral, bem como ao impacto das técnicas de biópsia e ao uso de diferentes ensaios de imuno-histoquímica (IHC) de PD-L1. Embora haja avanços, a resistência aos ICIs ainda é um desafio significativo, especialmente em subgrupos de pacientes, como aqueles com NSCLC com mutação EGFR.

Palavras-chave: biomarcadores; heterogeneidade; imunoterapia; resistência; terapêutica.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é um dos mais letais em todo o mundo. Dividido em dois tipos principais, o câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e o câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), este último abarcando a grande maioria dos casos. Dentro do NSCLC, três subtipos histológicos principais são identificados: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de grandes células (Dantoing *et al.*, 2021).

Sob essa lógica, a imunoterapia anti-PD1/PD-L1 emergiu como uma abordagem de tratamento padrão-ouro para o NSCLC em estágio IV, tanto como monoterapia quanto em combinação com quimioterapia. Esta modalidade terapêutica, baseada no bloqueio do receptor inibitório de linfócitos PD1, demonstrou eficácia significativa em estudos clínicos, desafiando a tradicional abordagem baseada em quimioterapia (Deng *et al.*, 2022).

Os inibidores do ponto de verificação imunológico (ICIs), com foco na via PD-1/PD-

L1, representam uma revolução nas estratégias de tratamento do NSCLC avançado. A expressão de PD-L1 emergiu como um biomarcador promissor para prever a resposta ao tratamento, com níveis elevados associados a melhores resultados terapêuticos (Gompelmann *et al.*, 2024).

Além disso, a imunidade antitumoral pré-existente, incluindo a presença de linfócitos infiltrantes de tumor CD8+, também demonstrou desempenhar um papel crucial na atividade da imunoterapia anti-PD-1/PD-L1 e na previsão da eficácia terapêutica (Reda *et al.*, 2023). Essas descobertas redefinem o paradigma do tratamento do NSCLC, oferecendo novas perspectivas e esperanças para pacientes e profissionais da saúde (Shimada *et al.*, 2021).

Neste contexto, este estudo visa realizar uma revisão integrativa sobre a eficácia da expressão do PD-L1 no câncer de pulmão de células não pequenas, com o intuito de compreender os benefícios e as limitações dessa abordagem.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura, a partir da busca por artigos científicos na base de dados PubMed. A pesquisa foi realizada a partir da seguinte chave de busca: “PD-L1 AND Lung Cancer AND NSCLC”. Dessa forma, foram incluídos artigos com texto completo, em português e inglês, que consistiam em estudos observacionais, pesquisas qualitativas e ensaios clínicos controlados, com recorte temporal de publicação do período de 2020 a 2024. Artigos que não condiziam com a temática câncer de pulmão não pequenas células foram excluídos. A aplicação de tais critérios resultou em 7 artigos para essa revisão (Tabela 1).

Tabela 1. Trabalhos incluídos.

Base	Título	Autores	Periódico (vol, no, pág, ano)	Considerações / Temática
PubMed	Non-small cell lung cancer in China.	CHEN, P. <i>Et al.</i>	Cancer Communications, v. 42, n. 10, p. 937-970, 2022.	A revisão discute avanços na terapia direcionada e imunoterapia, incluindo o uso de inibidores de PD- 1/PD-L1.
PubMed	Anti-PD1/PD-L1 immunotherapy for non-small cell lung cancer with actionable oncogenic driver mutations.	DANTOING, E. <i>et al.</i>	International journal of molecular sciences, v. 22, n. 12, p. 6288, 2021.	O artigo revisa o uso da imunoterapia anti-PD1/PD-L1 no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas em estágio III-IV.
PubMed	PD-L1 expression and tumor mutational burden as	DENG, H. <i>Et al.</i>	Critical reviews in oncology/hematolog y, v. 170, p. 103582, 2022.	O artigo investiga biomarcadores para prever a resposta ao

	pathological response of biomarkers of neoadjuvant immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.			tratamento neoadjuvante com inibidores de PD-1/PD-L1 em câncer de pulmão de células não pequenas em estágio inicial.
PubMED	PD-L1 assessment in lung cancer biopsies—pitfalls and limitations.	GOMPELM ANN, D. <i>et al.</i>	The International Journal of Biological Markers, v. 39, n. 1, p. 3-8, 2024.	O artigo analisa as limitações da expressão de PD-L1 em células tumorais como indicador da eficácia da imunoterapia em câncer de pulmão de células não pequenas.
PubmMED	Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises.	LAHIRI, A. <i>et al.</i>	Molecular cancer, v. 22, n. 1, p. 40, 2023.	O artigo discute os avanços na imunoterapia do câncer de pulmão, incluindo estratégias de vacinação específicas para tumores, terapia celular adotiva e ensaios clínicos recentes com inibidores de PD-1/PD-L1.
PubMED	Development of a nanoparticle- based immunotherapy targeting PD-L1 and PLK1 for lung cancer treatment.	REDA, M. <i>et al.</i>	Nature communications, v. 13, n. 1, p. 4261, 2022.	O artigo descreve uma nova abordagem de imunoterapia para o câncer de pulmão de células não pequenas utilizando nanopartículas.

PubMED	Serum-derived exosomal PD-L1 expression to predict anti-PD-1 response and in patients with non-small cell lung cancer.	SHIMADA, Y. <i>et al.</i>	Scientific reports, v. 11, n. 1, p. 7830, 2021.	O estudo investiga a relação entre a expressão de PD-L1 exossômico, linfócitos infiltrantes de tumor CD8+ (TILs CD8+), e a resposta à imunoterapia em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC).
--------	--	---------------------------	---	---

Fonte: autoria própria, 2024.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A expressão do ligante de morte programada 1 (PD-L1), uma proteína expressa por células tumorais e do microambiente tumoral, foi avaliada em amostras de tecido de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC). A maioria dos pacientes apresentou adenocarcinoma como subtipo histológico predominante, seguido pelo carcinoma espinocelular. A detecção da expressão de PD-L1 foi realizada utilizando técnicas de imuno-histoquímica, conforme recomendado para CPNPC. Os resultados revelaram uma variabilidade na expressão de PD-L1 entre as amostras de tecido, destacando a heterogeneidade intratumoral observada no CPNPC (Cheng *et al.*, 2022).

A compreensão dos mecanismos imunológicos associados ao câncer de pulmão não pequenas células (NSCLC) tem evoluído rapidamente, impulsionada pela crescente aplicação da imunoterapia no tratamento desses tumores (Cheng *et al.*, 2022). O PD-L1 é uma molécula de checkpoint imunológico que, quando interage com seu receptor PD-1 em células T, suprime a resposta imune antitumoral. Inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) direcionados ao eixo PD-1/PD-L1 têm se mostrado eficazes no tratamento do CPNPC, destacando o papel crucial do PD-L1 como alvo terapêutico (Reda *et al.*, 2022).

A expressão de PD-L1 tem sido associada à resposta clínica às terapias de checkpoint imunológico, indicando sua relevância como um biomarcador preditivo (Lahiri *et al.*, 2023). Pacientes com tumores positivos para PD-L1 tendem a apresentar melhores resultados com a imunoterapia, enquanto a baixa expressão de PD-L1 pode estar associada à falta de resposta ao tratamento. No entanto, é importante reconhecer que a expressão de PD-L1 pode ser influenciada por vários fatores, incluindo tratamentos prévios, como quimioterapia ou imunoterapia (Golpemann *et al.*, 2024).

Além disso, a expressão de PD-L1 em NSCLC com mutações de driver oncogênicas, como mutações do EGFR, apresenta resultados contraditórios. Essa variabilidade destaca a necessidade de uma compreensão mais aprofundada das interações entre as vias de sinalização oncogênicas e imunológicas no CPNPC (Shimada *et al.*, 2021).

A detecção da expressão de PD-L1 em amostras de tecido de biópsia é uma prática comum, especialmente em pacientes com câncer de pulmão inoperável. No entanto, é importante considerar que a expressão de PD-L1 pode ser dinâmica e sujeita a alterações após o tratamento, como observado em estudos que relatam uma regulação negativa da expressão de PD-L1 após quimiorradioterapia (Golpemann *et al.*, 2024).

4 CONCLUSÃO

O câncer de pulmão permanece como uma doença devastadora, responsável por uma incidência significativa e um alto número de mortes. No contexto do câncer de pulmão de células não pequenas (CPNPC), melhorias prognósticas estão intrinsecamente ligadas aos avanços multidisciplinares na prevenção de fatores de risco, triagem, terapia direcionada e imunoterapia (Chen *et al.*, 2022).

Com a introdução da imunoterapia, o paradigma terapêutico para pacientes com câncer de pulmão avançado sofreu uma transformação fundamental e continua em constante evolução. Os inibidores do ponto de verificação imunológico (ICIs) melhoraram a sobrevida global dos pacientes, enquanto causam menos efeitos adversos em comparação com os medicamentos quimioterápicos tradicionais, tornando-se uma parte essencial dos algoritmos de tratamento. No entanto, a resistência aos ICIs, seja intrínseca ou adquirida, representa um desafio significativo para a comunidade oncológica (Lahiri *et al.*, 2023).

A terapia anti-PD1/PD-L1 trouxe uma revolução no tratamento do CPNPC avançado, especialmente ao melhorar o prognóstico da doença em estágio IV. No entanto, foi observado que alguns subgrupos de pacientes não obtêm benefícios significativos com esses medicamentos, especialmente aqueles com NSCLC com mutação EGFR. Portanto, são necessários estudos de biomarcadores adicionais além da expressão de PD-L1, especialmente em pacientes com NSCLC com mutação EGFR (Dantoing *et al.*, 2021).

A expressão de PD-L1 em células tumorais tem sido indicativa da eficácia da imunoterapia em pacientes com NSCLC. No entanto, a interpretação dessa expressão é complexa devido à heterogeneidade intratumoral e intertumoral, ao impacto das técnicas de biópsia e à utilização de diferentes ensaios de imuno-histoquímica (IHC) de PD-L1. Para minimizar essas limitações, é recomendado o uso de amostras maiores e múltiplas biópsias em diversos pontos dentro do tumor e suas metástases. No entanto, até o momento, a expressão de PD-L1 tem se mostrado um biomarcador útil para prever a eficácia da imunoterapia (Gompelmann *et al.*, 2024).

REFERÊNCIAS

CHEN, P. *et al.* Non-small cell lung cancer in China. **Cancer Communications**, v. 42, n. 10, p. 937-970, 2022.

DANTOING, E. *et al.* Anti-PD1/PD-L1 immunotherapy for non-small cell lung cancer with actionable oncogenic driver mutations. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 12, p. 6288, 2021.

DENG, H. *et al.* PD-L1 expression and tumor mutation burden as pathological response biomarkers of neoadjuvant immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 170, p. 103582, 2022.

GOMPELMANN, D. *et al.* PD-L1 assessment in lung cancer biopsies—pitfalls and limitations. **The International Journal of Biological Markers**, v. 39, n. 1, p. 3-8, 2024.

LAHIRI, A. *et al.* Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. **Molecular cancer**, v. 22, n. 1, p. 40, 2023.

REDA, M. *et al.* Development of a nanoparticle-based immunotherapy targeting PD-L1 and PLK1 for lung cancer treatment. **Nature communications**, v. 13, n. 1, p. 4261, 2022.

SHIMADA, Y. *et al.* Serum-derived exosomal PD-L1 expression to predict anti-PD-1 response and in patients with non-small cell lung cancer. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 7830, 2021.