

**BIOMARCADORES
MOLECULARES PREDITIVOS
NO CÂNCER DE PULMÃO
DE NÃO PEQUENAS
CÉLULAS:**

**BIOMARCADORES
MOLECULARES PREDITIVOS
NO CÂNCER DE PULMÃO
DE NÃO PEQUENAS
CÉLULAS: APLICAÇÕES DE
EGFR, ALK, ROS1 E PD-L1 NA
ESTRATIFICAÇÃO
TERAPÊUTICA E NA
MEDICINA DE PRECISÃO**

**PREDICTIVE MOLECULAR BIOMARKERS IN NON-SMALL CELL LUNG
CANCER: APPLICATIONS OF EGFR, ALK, ROS1, AND PD-L1 IN**

Fernanda Rafaela da Silva Cabezudo¹

Oldair Donizete Galeni²

Ana Clara Fé da Costa³

Bárbara Amaral da Silva⁴

Bruno Coelho Barbosa⁵

Bruno Renato Matos Machado⁶

Cauã da Silva Magalhães⁷

Carmen Schafausser⁸

Eliane Alssufe Stefanello⁹

Kamilly dos Santos Besteiro¹⁰

Maria Beatriz Holanda Munhoz Lourinho¹¹

Matheus Kayky Pereira de Souza¹²

Suellen Victoria Viana Pereira Santana¹³

Gabriel Lopes Madeira Nascimento¹⁴

RESUMO

O câncer de pulmão de não pequenas células representa uma importante condição oncológica, caracterizada por elevada heterogeneidade molecular e diferentes padrões de resposta terapêutica. Nesse contexto, os biomarcadores moleculares assumem relevância estratégica para a estratificação dos pacientes e para a implementação da medicina de precisão. Este estudo teve como objetivo analisar as aplicações dos biomarcadores EGFR, ALK, ROS1 e PD-L1 na definição terapêutica e na individualização do tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases PubMed, MEDLINE, Scopus, DOAJ e Europub, considerando publicações entre 2021 e 2026, nos idiomas português e inglês. Foram analisados estudos que abordaram a caracterização molecular, o valor preditivo, a resposta terapêutica, a expressão de PD-L1 e os mecanismos de resistência. Os resultados evidenciaram que EGFR, ALK e ROS1 apresentam importância na identificação de alterações oncogênicas potencialmente acionáveis, enquanto PD-L1 contribui para a seleção de estratégias imunoterápicas. Observou-se, entretanto, que a interpretação isolada desses marcadores é limitada pela heterogeneidade tumoral, diferenças metodológicas e resistência adquirida. Conclui-se que a integração de dados genômicos, imunológicos e clínicos constitui elemento essencial para aprimorar a seleção terapêutica e consolidar abordagens oncológicas individualizadas.

Palavras-chave: Biomarcadores; Câncer de pulmão; EGFR; Medicina de precisão; Terapia-alvo.

ABSTRACT

Non-small cell lung cancer is a significant oncological condition characterized by high molecular heterogeneity and varying patterns

of therapeutic response. In this context, molecular biomarkers play a strategic role in patient stratification and the implementation of precision medicine. This study aimed to analyze the applications of EGFR, ALK, ROS1, and PD-L1 biomarkers in determining therapeutic strategies and individualizing treatment for non-small cell lung cancer. This is an integrative literature review conducted using the PubMed, MEDLINE, Scopus, DOAJ, and Europub databases, covering publications from 2021 to 2026 in Portuguese and English. The study analyzed research addressing molecular characterization, predictive value, therapeutic response, PD-L1 expression, and resistance mechanisms. The results demonstrated that EGFR, ALK, and ROS1 are important for identifying potentially actionable oncogenic alterations, while PD-L1 contributes to the selection of immunotherapeutic strategies. However, it was observed that interpreting these markers in isolation is limited by tumor heterogeneity, methodological differences, and acquired resistance. It is concluded that the integration of genomic, immunological, and clinical data is essential for improving therapeutic selection and consolidating individualized oncological approaches.

Keywords: Biomarkers; Lung cancer; EGFR; Precision medicine; Targeted therapy.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) constitui uma das principais neoplasias malignas em termos de impacto clínico e mortalidade, apresentando elevada heterogeneidade molecular e biológica. Nesse cenário, a caracterização das alterações genéticas e da expressão de biomarcadores tornou-se fundamental para a definição de estratégias terapêuticas individualizadas, especialmente diante da expansão das terapias-alvo e da

imunoterapia. A identificação de alterações acionáveis em genes como EGFR, ALK e ROS1, associada à avaliação da expressão de PD-L1, representa um dos principais pilares da medicina de precisão aplicada ao CPNPC (Rebuzzi *et al.*, 2021).

A incorporação de biomarcadores moleculares à prática oncológica modificou substancialmente o processo de estratificação terapêutica dos pacientes com CPNPC. Alterações em genes relacionados à oncogênese podem determinar sensibilidade ou resistência a determinados agentes, tornando indispensável a realização de testes diagnósticos capazes de reconhecer essas características antes da definição do tratamento. Nesse contexto, a seleção adequada dos métodos de análise molecular e a integração dos resultados anatomopatológicos e genômicos assumem papel estratégico na condução clínica (Martín-López *et al.*, 2023).

Particularmente, os biomarcadores EGFR, ALK e ROS1 apresentam relevância por permitirem a identificação de subgrupos tumorais potencialmente beneficiados por terapias direcionadas. Paralelamente, a expressão de PD-L1 constitui importante elemento para a avaliação da possibilidade de utilização de estratégias imunoterápicas, embora sua interpretação esteja sujeita à heterogeneidade tumoral, às diferenças metodológicas e às características clínicas das populações estudadas (Odintsov; Sholl, 2023).

Outro aspecto relevante refere-se à variabilidade da expressão de PD-L1 e de outros marcadores entre diferentes estudos e populações com CPNPC. Essa heterogeneidade pode decorrer de fatores biológicos, características das amostras, plataformas diagnósticas, pontos de corte utilizados e diferenças entre os grupos moleculares

analisados. Evidências indicam, inclusive, que a associação entre alterações oncogênicas, expressão de PD-L1, carga mutacional tumoral e resposta à imunoterapia não ocorre de maneira uniforme, tornando a interpretação dos resultados particularmente complexa (Negrao *et al.*, 2021; Ngo *et al.*, 2025).

Em tumores portadores de mutações em EGFR, por exemplo, a presença concomitante de elevada expressão de PD-L1 suscita desafios específicos quanto à priorização entre terapias-alvo e imunoterapias. Estudos recentes demonstram que a simples identificação de PD-L1 elevado não deve ser interpretada isoladamente, sobretudo em subgrupos molecularmente definidos, nos quais as características oncogênicas podem modificar o comportamento clínico e a resposta terapêutica (Peng *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2026).

A evolução das tecnologias diagnósticas também tem ampliado as possibilidades de identificação de alterações moleculares relevantes no CPNPC. Métodos convencionais vêm sendo complementados por abordagens de perfilamento molecular abrangente, ferramentas computacionais e técnicas de inteligência artificial aplicadas à histopatologia. Essas estratégias apresentam potencial para reconhecer padrões associados a alterações oncogênicas e auxiliar na seleção de pacientes, contribuindo para tornar a medicina de precisão progressivamente mais integrada ao diagnóstico anatomopatológico (Parra-Medina *et al.*, 2025; Peng *et al.*, 2025).

Apesar desses avanços, permanecem desafios relacionados à padronização dos testes, à disponibilidade de métodos diagnósticos, à interpretação dos resultados e à integração entre diferentes categorias de biomarcadores. A identificação de alterações

emergentes e a compreensão das interações entre mecanismos oncogênicos e imunológicos também são fundamentais para ampliar as possibilidades terapêuticas e superar limitações relacionadas à resistência aos tratamentos atualmente disponíveis (Restrepo *et al.*, 2024).

Diante desse contexto, este estudo tem como objetivo analisar a relevância dos biomarcadores moleculares preditivos EGFR, ALK, ROS1 e PD-L1 no câncer de pulmão de não pequenas células, enfatizando suas aplicações na estratificação terapêutica e na medicina de precisão. Busca-se, especificamente, discutir o papel desses marcadores na caracterização molecular dos tumores, na seleção de terapias-alvo e imunoterápicas e no direcionamento de estratégias clínicas individualizadas, considerando os avanços e os desafios relacionados à sua utilização na prática oncológica contemporânea.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A compreensão contemporânea do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) exige uma abordagem que ultrapasse a classificação morfológica convencional e incorpore as características moleculares que determinam a biologia tumoral. Roşu *et al.* (2026) destacam que a evolução da classificação histopatológica para a oncologia de precisão decorre justamente da necessidade de reconhecer a diversidade intrínseca dos tumores pulmonares. Essa perspectiva permite compreender o CPNPC como um conjunto heterogêneo de entidades biologicamente distintas, cuja caracterização influencia prognóstico, seleção terapêutica e acompanhamento clínico.

Sob a perspectiva da oncogênese, as alterações moleculares constituem elementos centrais na determinação do comportamento neoplásico. Wang *et al.* (2022) descrevem que diferentes vias de sinalização intracelular podem sofrer ativação aberrante, favorecendo proliferação celular, manutenção tumoral, invasão e desenvolvimento de resistência aos tratamentos. A interação entre essas vias explica, em parte, por que tumores classificados histologicamente de maneira semelhante podem apresentar trajetórias clínicas substancialmente distintas.

No âmbito das alterações genômicas, a identificação de eventos moleculares específicos possibilitou o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas a vulnerabilidades tumorais. Rebuzzi *et al.* (2021) observam que a expansão dos alvos moleculares no CPNPC tem acompanhado o reconhecimento de novas alterações potencialmente acionáveis. Esse processo deslocou progressivamente a terapêutica de modelos predominantemente baseados em características clínicas para estratégias fundamentadas na arquitetura molecular individual do tumor.

Entre os principais determinantes da resposta terapêutica, os genes relacionados ao receptor do fator de crescimento epidérmico assumem particular importância. Wang *et al.* (2022) ressaltam que alterações em componentes de vias proliferativas podem sustentar a progressão tumoral e, simultaneamente, constituir pontos de intervenção farmacológica. Entretanto, a resposta inicialmente favorável a terapias direcionadas pode ser comprometida pelo surgimento de mecanismos de resistência, decorrentes tanto de alterações secundárias quanto da ativação de vias alternativas.

Em paralelo, a caracterização de alterações envolvendo ALK e ROS1 ampliou a compreensão sobre a existência de subgrupos moleculares específicos dentro do CPNPC. Restrepo *et al.* (2024) enfatizam que a identificação de biomarcadores emergentes é fundamental para ampliar o repertório de possibilidades terapêuticas e refinar a seleção dos pacientes. A relevância desses marcadores reside, portanto, não apenas em seu valor diagnóstico, mas na capacidade de estabelecer correspondência entre determinada alteração molecular e uma intervenção potencialmente eficaz.

Outro componente de crescente interesse é a avaliação conjunta de características genômicas e imunológicas do microambiente tumoral. Shi *et al.* (2021) demonstram que a integração entre perfil genômico abrangente, carga mutacional tumoral e expressão de PD-L1 pode fornecer informações complementares para a identificação de pacientes com maior probabilidade de benefício da imunoterapia. Essa abordagem integrada reduz a dependência de um único marcador e favorece uma interpretação mais abrangente da complexidade biológica do tumor.

A carga mutacional tumoral também apresenta importância na caracterização do potencial imunogênico das neoplasias pulmonares. Negrao *et al.* (2021) evidenciam que diferenças específicas relacionadas aos oncogenes podem estar associadas a variações na carga mutacional, na expressão de PD-L1 e nos resultados obtidos com imunoterapia. Esses achados indicam que o significado clínico de um biomarcador imunológico deve ser contextualizado de acordo com o perfil molecular subjacente, uma vez que diferentes alterações oncogênicas podem produzir ambientes tumorais distintos.

Do ponto de vista diagnóstico, a confiabilidade da caracterização molecular depende diretamente da qualidade dos métodos empregados e da adequada seleção da amostra tumoral. Martín-López *et al.* (2023), ao analisarem estratégias de testagem em condições de prática clínica real, evidenciam a diversidade de metodologias utilizadas para avaliação de biomarcadores no CPNPC. A heterogeneidade metodológica reforça a necessidade de protocolos tecnicamente consistentes, capazes de reduzir discrepâncias analíticas e garantir que informações moleculares relevantes estejam disponíveis no momento da decisão terapêutica.

Avanços computacionais vêm acrescentando uma nova dimensão à investigação dos biomarcadores pulmonares. Parra-Medina *et al.* (2025) demonstram o potencial do deep learning aplicado a imagens histopatológicas para prever alterações moleculares relacionadas a drivers oncogênicos. Essa perspectiva é particularmente relevante porque aproxima a análise morfológica da caracterização genômica, criando possibilidades para ferramentas preditivas capazes de auxiliar a triagem molecular e complementar métodos laboratoriais tradicionais.

Progressivamente, a interpretação dos biomarcadores tem se deslocado para modelos multidimensionais de avaliação tumoral. Peng *et al.* (2025) discutem a integração de marcadores como EGFR, ALK, KRAS e PD-1 com estratégias terapêuticas direcionadas e abordagens imunomoduladoras, evidenciando a crescente interdependência entre mecanismos moleculares e imunológicos. Nesse contexto, tecnologias emergentes, incluindo sistemas baseados em nanomateriais, podem ampliar as possibilidades de diagnóstico, entrega terapêutica e modulação do microambiente tumoral.

Por fim, a aplicação clínica dos biomarcadores requer reconhecimento das limitações associadas à variabilidade biológica e metodológica. Ngo *et al.* (2025) demonstram que diferenças na expressão de PD-L1 entre estudos podem resultar de múltiplos fatores, enquanto Stephan-Falkenau *et al.* (2022) evidenciam a coexistência de alterações genômicas e diferentes padrões de expressão desse marcador mesmo em estágios iniciais da doença. Assim, o desenvolvimento de uma medicina de precisão efetivamente individualizada depende da articulação entre classificação histopatológica, perfil molecular, características imunológicas, métodos diagnósticos robustos e interpretação clínica contextualizada.

3. METODOLOGIA

3.1. Delineamento do Estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, desenvolvida com o propósito de reunir, sistematizar e analisar criticamente evidências científicas acerca das aplicações dos biomarcadores moleculares preditivos no câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), com ênfase nos marcadores EGFR, ALK, ROS1 e PD-L1. A escolha desse método fundamenta-se na possibilidade de integrar diferentes perspectivas e delineamentos de investigação, permitindo uma compreensão ampla do fenômeno estudado.

O desenvolvimento da revisão foi estruturado em etapas sucessivas, compreendendo a definição do tema, formulação da pergunta norteadora, estabelecimento dos critérios de elegibilidade, definição da estratégia de busca, identificação e seleção dos estudos, extração

das informações, análise dos achados e apresentação da síntese dos resultados. Esse percurso foi organizado de maneira sistemática, buscando assegurar consistência metodológica, transparência e possibilidade de reprodução das etapas realizadas.

3.2. Pergunta Norteadora

A elaboração da pergunta norteadora constituiu uma etapa fundamental para delimitar o objeto de investigação e direcionar a estratégia de busca nas bases de dados selecionadas. Considerando a relevância crescente da caracterização molecular para a tomada de decisão terapêutica no CPNPC, estabeleceu-se a seguinte questão: Quais são as principais aplicações dos biomarcadores moleculares EGFR, ALK, ROS1 e PD-L1 na estratificação terapêutica e na medicina de precisão de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células?

A questão foi formulada de maneira a contemplar os aspectos diagnósticos, prognósticos e terapêuticos relacionados aos biomarcadores investigados, priorizando evidências sobre sua utilização na identificação de subgrupos moleculares, seleção de tratamentos, previsão de resposta terapêutica e individualização da assistência oncológica.

3.3. Bases de Dados e Estratégia de Busca

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados PubMed, MEDLINE, Scopus, Directory of Open Access Journals (DOAJ) e Europub, selecionadas por sua relevância na indexação de publicações científicas relacionadas à oncologia, medicina molecular, imunoterapia, terapias-alvo e medicina de precisão.

Para a identificação das publicações, foram utilizados descritores e termos livres relacionados ao tema, combinados mediante os operadores booleanos AND e OR. Entre os principais termos empregados, destacaram-se: *“câncer de pulmão de não pequenas células”, “non-small cell lung cancer”, “NSCLC”, “EGFR”, “epidermal growth factor receptor”, “ALK”, “anaplastic lymphoma kinase”, “ROS1”, “PD-L1”, “programmed death-ligand 1”, “molecular biomarkers”, “predictive biomarkers”, “precision oncology”, “targeted therapy” e “immunotherapy”*. As estratégias foram adaptadas às especificidades de indexação e aos mecanismos de busca de cada base consultada.

3.4. Critérios de Inclusão

Foram definidos previamente critérios de inclusão destinados a garantir a pertinência temática, a atualidade e a qualidade das evidências incorporadas à revisão. Foram elegíveis artigos científicos publicados entre 2021 e 2026, disponíveis nos idiomas português ou inglês, com texto completo disponível, que abordassem o câncer de pulmão de não pequenas células e apresentassem informações relacionadas a pelo menos um dos biomarcadores selecionados: EGFR, ALK, ROS1 ou PD-L1.

Também foram incluídos estudos que investigassem a aplicação desses biomarcadores na caracterização molecular, estratificação de pacientes, seleção de terapias-alvo ou imunoterapias, avaliação prognóstica ou preditiva, resposta ao tratamento, mecanismos de resistência ou outras aplicações relacionadas à medicina de precisão no CPNPC.

3.5. Critérios de Exclusão e Seleção dos Estudos

Foram excluídos estudos duplicados, publicações anteriores a 2021, artigos publicados em idiomas diferentes do português ou inglês, trabalhos sem texto completo disponível e estudos sem relação direta com o objetivo da revisão. Também foram excluídos editoriais, cartas ao editor, comentários, resumos de eventos, protocolos, documentos institucionais, trabalhos acadêmicos não publicados como artigos científicos e estudos que não apresentassem dados pertinentes aos biomarcadores investigados.

Após a realização das buscas, os registros recuperados foram organizados para identificação e remoção das duplicidades. Na sequência, procedeu-se à análise dos títulos e resumos, com exclusão dos trabalhos que não atendiam aos critérios previamente estabelecidos. Os artigos potencialmente relevantes foram submetidos à leitura integral, etapa na qual foram avaliados quanto à elegibilidade e à pertinência para a composição da amostra final da revisão.

3.6. Extração, Organização e Análise dos Dados

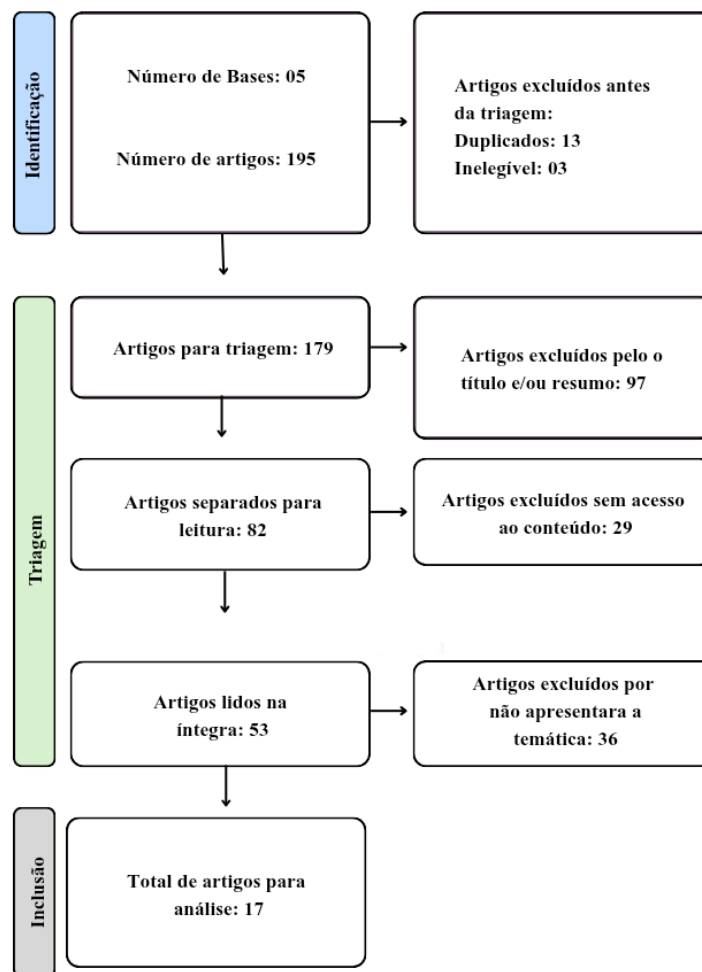
Os estudos selecionados foram submetidos à leitura analítica e sistematizados mediante instrumento elaborado para esta revisão. Foram extraídas informações referentes a autor e ano de publicação, objetivo do estudo, delineamento metodológico, população ou amostra, biomarcador investigado, método de avaliação, intervenção ou estratégia terapêutica, principais resultados e contribuições para a medicina de precisão.

A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa e interpretativa, permitindo a identificação de convergências, divergências, avanços e limitações presentes na literatura. Os

achados foram posteriormente organizados em eixos temáticos relacionados à atuação dos biomarcadores EGFR, ALK, ROS1 e PD-L1, considerando suas implicações para a estratificação terapêutica, seleção de pacientes, resposta aos tratamentos e individualização da conduta clínica.

O processo de identificação, triagem e seleção dos estudos foi sistematizado em um fluxograma, contemplando o número de registros encontrados nas bases consultadas, duplicidades identificadas, estudos excluídos após análise dos títulos e resumos, artigos avaliados integralmente e estudos incluídos na síntese final. A representação desse percurso metodológico está apresentada na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos na revisão integrativa



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

3.7. Aspectos Éticos

Por se tratar de uma revisão, desenvolvida exclusivamente com dados secundários provenientes de estudos já publicados, esta pesquisa não envolveu a participação direta de seres humanos, não sendo necessária a apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa, em conformidade com a Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde.

A condução da investigação observou os princípios de rigor científico, transparência metodológica, fidelidade às informações disponíveis nas publicações selecionadas e adequada atribuição das fontes utilizadas. Dessa forma, foram preservados os princípios de integridade acadêmica e responsabilidade na síntese das evidências científicas relacionadas aos biomarcadores moleculares e à

medicina de precisão no câncer de pulmão de não pequenas células.

4. RESULTADOS E ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos estudos selecionados evidenciou que os biomarcadores moleculares assumem funções complementares na caracterização do CPNPC, abrangendo desde a identificação de alterações oncogênicas até a previsão de resposta terapêutica e a definição de estratégias individualizadas. Os principais estudos analisados e suas respectivas contribuições estão sintetizados na Tabela 1.

Tabela 1. Síntese dos estudos selecionados sobre biomarcadores moleculares preditivos no câncer de pulmão de não pequenas células

Autor/ano	Biomarcadores/tema	Principais achados
Alwithenani <i>et al.</i> (2021)	PD-L1 e EGFR	Evidenciaram associação entre a expressão de PD-L1, o status de EGFR selvagem e a presença de invasão vascular no CPNPC. A correlação apenas discreta entre a quantificação de PD-L1 por imunohistoquímica e RT-qPCR demonstrou que diferentes plataformas analíticas podem produzir resultados não equivalentes, ressaltando a necessidade de cautela na interpretação e padronização dos métodos de avaliação molecular.
Negrão <i>et al.</i> (2021)	PD-L1, carga mutacional tumoral e oncogenes	Demonstraram que características relacionadas aos oncogenes influenciam a carga mutacional tumoral, a expressão de PD-L1 e os resultados obtidos com

		imunoterapia. Os achados reforçam que a resposta imunoterápica apresenta heterogeneidade entre diferentes subgrupos moleculares, tornando necessária a integração entre o perfil oncogênico e os marcadores imunológicos para uma seleção terapêutica mais precisa.
Peng <i>et al.</i> (2021)	PD-L1 e EGFR	Avaliaram o valor preditivo da expressão de PD-L1 antes do tratamento em pacientes com CPNPC portador de mutação em EGFR. Os resultados demonstraram que a expressão elevada de PD-L1 apresenta significado clínico variável nesse grupo, indicando que sua interpretação isolada pode ser insuficiente para orientar a escolha terapêutica e deve ser contextualizada diante do perfil molecular do tumor.
Rebuzzi <i>et al.</i> (2021)	Alvos moleculares emergentes	Apresentaram uma revisão dos novos alvos moleculares identificados no CPNPC, destacando a expansão das possibilidades de terapias direcionadas. O estudo demonstra que a caracterização genômica progressivamente incorpora alterações adicionais além dos alvos tradicionalmente reconhecidos, ampliando as oportunidades de individualização terapêutica e de desenvolvimento de novas intervenções farmacológicas.
Shi <i>et al.</i> (2021)	Perfil genômico, TMB e PD-L1	Demonstraram que a integração do perfil genômico abrangente, da carga mutacional tumoral e da expressão de PD-L1 possibilita uma caracterização mais refinada dos pacientes submetidos à imunoterapia. A análise combinada desses marcadores mostrou-se potencialmente superior à utilização isolada de um único parâmetro, favorecendo a identificação de perfis

		associados à maior probabilidade de benefício terapêutico.
Stephan-Falkenau <i>et al.</i> (2022)	Alterações genômicas e PD-L1	Identificaram diferentes padrões de alterações genômicas e expressão de PD-L1 em pacientes com CPNPC em estágio inicial. Os resultados evidenciaram que a heterogeneidade molecular e imunológica pode estar presente desde fases precoces da doença, reforçando a importância da caracterização biomolecular para a definição prognóstica e para o planejamento de estratégias terapêuticas individualizadas.
Wang <i>et al.</i> (2022)	Vias moleculares e mecanismos de resistência	Analisaram as principais vias moleculares envolvidas na progressão do CPNPC e os mecanismos responsáveis pela resistência aos tratamentos direcionados. Os autores destacaram que alterações secundárias, ativação de vias alternativas e adaptações celulares podem comprometer a eficácia terapêutica, ressaltando a necessidade de monitoramento molecular e desenvolvimento de estratégias capazes de superar a resistência adquirida.
Wu e Lin (2022)	Terapias-alvo e resistência farmacológica	Sistematizaram os principais agentes empregados nas terapias-alvo do CPNPC e os mecanismos envolvidos na resistência aos medicamentos. O estudo demonstrou que a perda da resposta pode decorrer tanto de modificações no alvo terapêutico quanto da ativação de mecanismos moleculares alternativos, evidenciando a necessidade de estratégias terapêuticas adaptativas e de acompanhamento contínuo da evolução tumoral.
Cao <i>et al.</i> (2023)	Biomarcadores prognósticos e preditivos	Reuniram evidências sobre biomarcadores aplicáveis ao CPNPC ressecado em estágio inicial, destacando sua contribuição para a avaliação do risco

	em doença inicial	de recorrência e para a definição do prognóstico. Os achados demonstram que os biomarcadores podem apresentar utilidade clínica mesmo antes da progressão da doença, ampliando sua aplicação para diferentes momentos da trajetória oncológica.
Herrera-Juárez <i>et al.</i> (2023)	Novos alvos além de EGFR e ALK	Examinaram a evolução das terapias direcionadas para alterações moleculares que ultrapassam os alvos clássicos EGFR e ALK. O estudo evidenciou a expansão do repertório de alterações potencialmente acionáveis, reforçando a importância de estratégias de perfilamento molecular abrangente para identificar oportunidades terapêuticas em diferentes subgrupos de pacientes.
Martín-López <i>et al.</i> (2023)	Testagem de biomarcadores	Analisaram estratégias de testagem de biomarcadores em condições de prática clínica real, demonstrando diversidade quanto aos métodos utilizados para caracterização molecular do CPNPC. Os resultados ressaltam a importância da qualidade técnica, da padronização dos procedimentos e da disponibilidade de metodologias adequadas para garantir resultados confiáveis e oportunos para a tomada de decisão terapêutica.
Odintsov e Sholl (2023)	Biomarcadores prognósticos e preditivos	Discutiram as diferentes funções clínicas dos biomarcadores prognósticos e preditivos no CPNPC. Os autores destacaram que a utilidade de um marcador depende do contexto em que é empregado, podendo fornecer informações sobre evolução da doença ou sobre a probabilidade de resposta a determinada intervenção, contribuindo para uma seleção terapêutica mais racional.

Hirsch e Kim (2024)	Testagem molecular no CPNPC avançado	Ressaltaram a importância da testagem abrangente de biomarcadores na condução de pacientes com doença avançada. O estudo enfatizou que a identificação adequada das alterações moleculares antes da definição do tratamento pode ampliar a possibilidade de utilização de terapias direcionadas e evitar escolhas terapêuticas incompatíveis com o perfil biológico individual do tumor.
Li et al. (2024)	Tratamento sistêmico de primeira linha	Analisaram a evolução das estratégias sistêmicas de primeira linha para pacientes com CPNPC irressecável, enfatizando a crescente influência dos dados moleculares e imunológicos na definição terapêutica. Os achados evidenciam que a escolha inicial do tratamento se tornou progressivamente mais complexa e dependente da integração entre biomarcadores, características clínicas e possibilidade de terapias-alvo ou imunoterápicos.
Restrepo et al. (2024)	Biomarcadores emergentes	Sistematizaram evidências sobre biomarcadores emergentes e suas aplicações no tratamento do CPNPC. Os resultados apontaram para a ampliação contínua do conjunto de marcadores potencialmente úteis para seleção terapêutica, prognóstico e monitoramento, demonstrando que a medicina de precisão permanece em constante evolução e depende da incorporação de novos conhecimentos sobre a biologia tumoral.
Ngo et al. (2025)	PD-L1 e heterogeneidade metodológica	Investigaram as razões para a variação da expressão de PD-L1 entre diferentes estudos de câncer pulmonar. Os resultados evidenciaram que fatores biológicos e metodológicos podem

		contribuir para diferenças na frequência e magnitude da expressão do marcador, reforçando a necessidade de critérios uniformes de avaliação, interpretação contextualizada e cautela na comparação de resultados provenientes de diferentes estudos.
Parra-Medina <i>et al.</i> (2025)	Deep learning e alterações moleculares	Avaliaram sistematicamente a utilização de técnicas de deep learning aplicadas a imagens histopatológicas para predição de alterações moleculares relacionadas a drivers oncogênicos. Os resultados demonstraram o potencial da inteligência artificial para aproximar informações morfológicas e genômicas, podendo futuramente complementar métodos convencionais de diagnóstico molecular e ampliar a capacidade de triagem de pacientes.
Peng <i>et al.</i> (2025)	EGFR, ALK, KRAS e PD-1	Integraram diferentes biomarcadores moleculares e imunológicos às estratégias de terapia direcionada e imunomodulação. O estudo evidenciou a crescente necessidade de compreender as interações entre alterações oncogênicas e mecanismos imunológicos, além de destacar o potencial de tecnologias emergentes para aprimorar o diagnóstico, a entrega terapêutica e a modulação do microambiente tumoral.
Park <i>et al.</i> (2026)	EGFR e PD-L1	Reavaliaram a estratégia terapêutica para pacientes com CPNPC portador de mutação em EGFR e elevada expressão de PD-L1. Os achados demonstraram a complexidade da coexistência entre um driver oncogênico acionável e um marcador imunológico, indicando que a expressão elevada de PD-L1 não deve ser interpretada isoladamente e que a decisão terapêutica precisa considerar a

		hierarquia e a relevância clínica de cada alteração.
Roşu <i>et al.</i> (2026)	Classificação histopatológica e oncologia de precisão	Analisaram a transição da classificação histopatológica convencional para uma abordagem fundamentada na oncologia de precisão. O estudo evidenciou que a integração entre morfologia, características moleculares e informações clínicas permite compreender melhor a heterogeneidade do CPNPC e sustenta modelos terapêuticos cada vez mais individualizados, nos quais a classificação molecular desempenha papel central.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Observou-se predominância de investigações voltadas à integração entre alterações genômicas, expressão de PD-L1, carga mutacional tumoral e mecanismos de resistência, demonstrando que a estratificação molecular não constitui um processo isolado, mas uma abordagem multidimensional.

4.1. Integração Molecular e Estratificação Terapêutica

Inicialmente, a interpretação dos biomarcadores no CPNPC deve considerar a coexistência de características moleculares que podem modificar substancialmente o comportamento tumoral. Roşu *et al.* (2026) defendem que a transição da classificação histopatológica para a oncologia de precisão exige uma leitura integrada das características morfológicas e moleculares. Essa perspectiva converge com Odintsov e Sholl (2023), que distinguem a utilidade prognóstica da preditiva e demonstram que a mesma alteração pode assumir diferentes significados conforme o contexto clínico. Assim, a estratificação terapêutica passa a depender menos de uma

classificação isolada e mais da combinação de informações biologicamente complementares.

Nesse sentido, Cao *et al.* (2023) demonstram que os biomarcadores também apresentam relevância em estágios iniciais, especialmente entre pacientes submetidos à ressecção cirúrgica. A identificação de características associadas ao risco de recorrência pode contribuir para o refinamento das decisões posteriores ao tratamento local. Essa observação amplia a compreensão tradicional de biomarcador como instrumento exclusivo da doença avançada, indicando que sua utilização pode acompanhar diferentes momentos da trajetória clínica do paciente.

Sob outra perspectiva, Stephan-Falkenau *et al.* (2022) identificaram, em pacientes com CPNPC em estágio inicial, a coexistência de alterações genômicas e diferentes padrões de expressão de PD-L1. Esse achado demonstra que a heterogeneidade molecular não surge necessariamente apenas em fases avançadas da doença. A presença precoce de diferentes perfis biológicos sustenta a necessidade de caracterização individualizada desde o diagnóstico, particularmente quando decisões terapêuticas futuras dependem da identificação de alterações acionáveis.

4.2. Biomarcadores Imunológicos e Interação com Alterações Oncogênicas

Em relação ao eixo imunológico, Shi *et al.* (2021) demonstraram que a análise combinada do perfil genômico, da carga mutacional tumoral e da expressão de PD-L1 pode oferecer informações mais abrangentes do que a avaliação isolada de qualquer desses componentes. A integração desses parâmetros possibilita uma

caracterização mais refinada do potencial de resposta à imunoterapia. Tal abordagem é particularmente pertinente diante da heterogeneidade observada entre tumores molecularmente distintos.

De forma concordante, Negrao *et al.* (2021) identificaram diferenças específicas relacionadas aos oncogenes quanto à carga mutacional tumoral, à expressão de PD-L1 e aos resultados associados à imunoterapia. Os autores demonstram, portanto, que o comportamento imunobiológico do CPNPC não pode ser interpretado independentemente de sua arquitetura oncogênica. Essa constatação fortalece a necessidade de integrar informações genéticas e imunológicas durante a seleção terapêutica.

Paralelamente, Alwithenani *et al.* (2021) observaram associação entre PD-L1, EGFR selvagem e invasão vascular, além de identificarem apenas correlação fraca entre a quantificação de PD-L1 por imunohistoquímica e RT-qPCR. Esse resultado chama atenção para a influência da plataforma utilizada na determinação do biomarcador. Consequentemente, diferenças metodológicas podem interferir na classificação dos pacientes e devem ser consideradas quando resultados provenientes de técnicas distintas são comparados.

A variabilidade da expressão de PD-L1 também foi examinada por Ngo *et al.* (2025), cuja meta-análise bayesiana evidenciou diferenças entre estudos de câncer pulmonar. Os achados reforçam que fatores relacionados à população avaliada, ao material biológico, aos métodos empregados e aos critérios de interpretação podem modificar a frequência observada do marcador. Dessa forma, a expressão de PD-L1 deve ser compreendida como uma medida

sujeita a variabilidade, exigindo padronização e interpretação clínica contextualizada.

4.3. EGFR, Resistência e Seleção Terapêutica

No campo das terapias direcionadas, Wang *et al.* (2022) destacam que a ativação aberrante de diferentes vias moleculares participa tanto da progressão tumoral quanto da aquisição de resistência aos tratamentos. A relevância desses mecanismos reside no fato de que a resposta terapêutica não permanece necessariamente estável ao longo da evolução da doença. Alterações secundárias, ativação de vias alternativas e adaptações celulares podem modificar o perfil molecular inicialmente identificado.

Complementarmente, Wu e Lin (2022) sistematizam os principais mecanismos relacionados à resistência às terapias-alvo, demonstrando que a falha terapêutica pode resultar de modificações no próprio alvo molecular ou de processos independentes da alteração inicialmente identificada. Essa complexidade evidencia que a medicina de precisão não deve limitar-se à seleção inicial do fármaco, devendo incorporar estratégias de monitoramento e eventual redefinição terapêutica diante da progressão.

A problemática torna-se particularmente evidente em pacientes com mutação de EGFR e elevada expressão de PD-L1. Peng *et al.* (2021) demonstraram que o valor preditivo da expressão de PD-L1 nesse subgrupo não apresenta comportamento uniforme, indicando que sua presença não deve ser interpretada isoladamente para determinar a estratégia terapêutica. Esse resultado é relevante porque evidencia a necessidade de hierarquizar os biomarcadores

conforme a especificidade molecular e a evidência disponível para cada contexto clínico.

Mais recentemente, Park *et al.* (2026) retomaram essa questão ao analisar a terapia guiada por biomarcadores em pacientes com CPNPC portador de mutação em EGFR e alta expressão de PD-L1. Os autores evidenciam que a coexistência desses dois marcadores cria um cenário terapêutico particularmente complexo, no qual a interpretação conjunta dos dados moleculares e imunológicos é indispensável. A elevada expressão de PD-L1, portanto, não elimina a necessidade de considerar prioritariamente a alteração oncogênica e suas implicações terapêuticas.

4.4. Expansão dos Alvos Moleculares e Inovação Diagnóstica

A ampliação do repertório molecular é evidenciada por Herrera-Juárez *et al.* (2023), que discutem alvos terapêuticos para além de EGFR e ALK. Essa expansão demonstra que a oncologia pulmonar atravessa uma fase de crescente diversificação das opções direcionadas, acompanhando a descoberta de novas alterações potencialmente acionáveis. A consequência prática é a necessidade de estratégias diagnósticas cada vez mais abrangentes, capazes de evitar a perda de informações molecularmente relevantes.

Do mesmo modo, Restrepo *et al.* (2024) identificaram biomarcadores emergentes com potencial aplicação na condução terapêutica do CPNPC. Os autores reforçam que o desenvolvimento de novos marcadores representa uma das principais frentes para superar limitações da estratificação convencional. Essa tendência indica que a medicina de precisão permanece em processo de

expansão, incorporando progressivamente novas dimensões da biologia tumoral.

No âmbito da prática clínica, Hirsch e Kim (2024) ressaltam a importância da testagem de biomarcadores para o tratamento adequado do CPNPC avançado. A identificação antecipada das alterações relevantes pode evitar a utilização de estratégias terapêuticas pouco compatíveis com o perfil biológico do tumor. Nesse sentido, a testagem molecular deixa de representar um recurso complementar e passa a constituir componente estruturante da tomada de decisão oncológica.

Por sua vez, Martín-López *et al.* (2023) demonstraram que, no cenário real, diferentes métodos e estratégias são empregados para a identificação de biomarcadores no CPNPC. Essa diversidade pode ampliar as possibilidades diagnósticas, mas também evidencia desafios relacionados à padronização, disponibilidade tecnológica e comparabilidade dos resultados. A consolidação da medicina de precisão depende, portanto, não apenas da descoberta de biomarcadores, mas também da capacidade dos serviços de saúde de incorporá-los de forma tecnicamente adequada e clinicamente oportuna.

Finalmente, Parra-Medina *et al.* (2025) demonstram que o desenvolvimento de ferramentas de deep learning aplicadas à histopatologia apresenta potencial para prever alterações moleculares associadas aos principais drivers oncogênicos. A aproximação entre inteligência artificial, morfologia e genômica pode favorecer modelos diagnósticos mais rápidos e integrados, especialmente quando a disponibilidade de testes moleculares abrangentes é limitada. Em conjunto, os resultados analisados

apontam para uma evolução do modelo tradicional de biomarcador isolado em direção a uma caracterização multidimensional do CPNPC, na qual informações genômicas, imunológicas, histopatológicas e computacionais podem convergir para uma estratificação terapêutica progressivamente mais precisa.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síntese das evidências demonstra que os biomarcadores EGFR, ALK, ROS1 e PD-L1 desempenham papel central na estratificação terapêutica do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), favorecendo a transição de abordagens generalistas para estratégias fundamentadas nas características individuais do tumor.

Quanto à pergunta norteadora, os resultados indicam que EGFR, ALK e ROS1 são relevantes para identificar alterações oncogênicas potencialmente acionáveis, enquanto PD-L1 contribui para a avaliação de estratégias imunoterápicas. Entretanto, esses marcadores não devem ser interpretados isoladamente, considerando a influência conjunta de fatores genômicos, imunológicos, histopatológicos e clínicos.

No que concerne aos objetivos, a revisão evidenciou que a caracterização molecular permite reconhecer subgrupos de pacientes e direcionar intervenções mais compatíveis com a biologia tumoral. Destacaram-se a relevância dos drivers oncogênicos, a heterogeneidade de PD-L1, a carga mutacional e os mecanismos de resistência terapêutica.

Outro aspecto relevante corresponde às limitações da avaliação molecular, incluindo heterogeneidade tumoral, diferenças metodológicas, disponibilidade desigual de testes e resistência

adquirida. Assim, a consolidação da medicina de precisão requer maior padronização diagnóstica, acesso ao perfilamento molecular e integração entre patologia, oncologia e diagnóstico molecular.

Paralelamente, tecnologias como perfilamento genômico abrangente, inteligência artificial e análise digital de imagens ampliam as possibilidades de caracterização do CPNPC. Recomenda-se, como perspectiva, a realização de estudos prospectivos multicêntricos e longitudinais que integrem EGFR, ALK, ROS1, PD-L1, carga mutacional e mecanismos de resistência, relacionando-os à resposta terapêutica e à sobrevida.

Por fim, os achados sustentam que a integração dos biomarcadores constitui estratégia indispensável para aperfeiçoar a tomada de decisão no CPNPC. A medicina de precisão deve articular informações genômicas, imunológicas, morfológicas e clínicas, favorecendo maior efetividade terapêutica e uma assistência oncológica progressivamente individualizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALWITHEENANI, A. et al. Profiling non-small cell lung cancer reveals that PD-L1 is associated with wild type EGFR and vascular invasion, and immunohistochemistry quantification of PD-L1 correlates weakly with RT-qPCR. **PLoS ONE**, v. 16, e0251080, 2021.

CAO, W.-B. et al. A review of biomarkers and their clinical impact in resected early-stage non-small-cell lung cancer. **Cancers**, v. 15, 4561, 2023.

HERRERA-JUÁREZ, M. et al. Targeted therapy for lung cancer: beyond EGFR and ALK. **Cancer**, v. 129, p. 1803-1820, 2023.

HIRSCH, F. R.; KIM, C. The importance of biomarker testing in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a podcast. **Oncology and Therapy**, v. 12, p. 223-231, 2024.

LI, T.-H. et al. Evolving precision first-line systemic treatment for patients with unresectable non-small cell lung cancer. **Cancers**, v. 16, 2350, 2024.

MARTÍN-LÓPEZ, J. M. et al. Biomarker testing strategies in non-small cell lung cancer in the real-world setting: analysis of methods in the Prospective Central Lung Cancer Biomarker Registry (LungPath) from the Spanish Society of Pathology (SEAP). **Journal of Clinical Pathology**, v. 76, p. 327-332, 2023.

NEGRAO, M. et al. Oncogene-specific differences in tumor mutational burden, PD-L1 expression, and outcomes from immunotherapy in non-small cell lung cancer. **Journal for Immunotherapy of Cancer**, v. 9, e002891, 2021.

NGO, P. J. et al. Why PD-L1 expression varies between studies of lung cancer: results from a Bayesian meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 15, 2025.

ODINTSOV, I.; SHOLL, L. Prognostic and predictive biomarkers in non-small cell lung carcinoma. **Pathology**, 2023.

PARK, N. et al. Revisiting biomarker-guided therapy in EGFR-mutant non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 27, 3294, 2026.

PARRA-MEDINA, R. et al. Deep learning in histopathology images for prediction of oncogenic driver molecular alterations in lung cancer:

a systematic review and meta-analysis. **Translational Lung Cancer Research**, v. 14, p. 1756-1769, 2025.

PENG, L. et al. Integrative profiling of lung cancer biomarkers EGFR, ALK, KRAS, and PD-1 with emphasis on nanomaterials-assisted immunomodulation and targeted therapy. **Frontiers in Immunology**, v. 16, 1649445, 2025.

PENG, Z. et al. Predictive value of pretreatment PD-L1 expression in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a meta-analysis. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 19, 2021.

REBuzzi, S. E. et al. Novel emerging molecular targets in non-small cell lung cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, 2625, 2021.

RESTREPO, J. C. et al. Identification and application of emerging biomarkers in treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review. **Cancers**, v. 16, 2338, 2024.

ROȘU, S.-M. et al. Non-small-cell lung cancer: from histopathological classification to precision oncology: a narrative review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 15, 3042, 2026.

SHI, Y.-F. et al. Integration of comprehensive genomic profiling, tumor mutational burden, and PD-L1 expression to identify novel biomarkers of immunotherapy in non-small cell lung cancer. **Cancer Medicine**, v. 10, p. 2216-2231, 2021.

STEPHAN-FALKENAU, S. et al. Landscape of genomic alterations and PD-L1 expression in early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC):

a single center, retrospective observational study. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, 12511, 2022.

WANG, Z. et al. Molecular pathways, resistance mechanisms and targeted interventions in non-small-cell lung cancer. **Molecular Biomedicine**, v. 3, 107, 2022.

WU, J.; LIN, Z. Non-small cell lung cancer targeted therapy: drugs and mechanisms of drug resistance. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, 15056, 2022.

¹ Graduanda em Medicina Veterinária. Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA). Uruguaiana, RS. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

² Enfermeiro, Mestre em Odontologia. Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Uberlândia, MG. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

³ Graduanda em Fisioterapia. Centro Universitário Planalto do Distrito Federal (UNIPLAN). Barcarena, PA. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁴ Enfermeira, Especialista em Oncologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁵ Biomédico. Centro Universitário de Excelência (UNEX). Vitória da Conquista, BA. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁶ Cirurgião-Dentista, Especialista em Ortodontia e MBA em Gestão, Governança e Setor Público. Instituto Vida Preventiva (IVP). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁷ Graduando em Medicina. Universidade Federal do Pará (UFPA). Belém, PA. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁸ Mestranda em Desenvolvimento e Sociedade. Universidade Alto Vale do Rio do Peixe (UNIARP). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

⁹ Graduanda em Biomedicina, 4º período. Estácio. Curitiba, PR. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

¹⁰ Graduanda em Nutrição. Universidade Federal do Pará (UFPA). Belém, PA. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

¹¹ Graduada em Enfermagem. Universidade do Estado do Pará (UEPA). Santarém, PA. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

¹² Graduando em Nutrição. Universidade Federal do Pará (UFPA). Belém, PA. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

¹³ Graduada em Enfermagem. Universidade do Estado do Pará (UEPA). Santarém, PA. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

¹⁴ Graduado em Farmácia, Especialista em Saúde Coletiva com Área de Concentração em Monitoramento e Avaliação em Saúde. Feira de Santana, BA. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#)

