

# BIOMARCADORES IMUNOLÓGICOS NO MELANOMA AVANÇADO: PERSPECTIVAS PARA PREDIÇÃO DA RESPOSTA À IMUNOTERAPIA

IMMUNOLOGICAL BIOMARKERS IN ADVANCED MELANOMA:  
PERSPECTIVES FOR PREDICTING RESPONSE TO IMMUNOTHERAPY

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 21/10/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/792469641](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/792469641)

---

Olenka Valeria Moreno Bocanegra<sup>1</sup>

---

## RESUMO

A imunoterapia com inibidores de checkpoints imunológicos transformou o prognóstico do melanoma avançado, produzindo respostas duradouras em parte dos pacientes. Entretanto, resistência primária, progressão precoce, toxicidades imunes e elevado custo tornam prioritária a identificação de biomarcadores capazes de prever benefício individual. Este artigo analisa criticamente biomarcadores imunológicos consolidados e emergentes no melanoma avançado, com ênfase em expressão de PD-L1, infiltrado linfocitário tumoral, carga mutacional tumoral, assinaturas gênicas associadas ao interferon- $\gamma$ , LAG-3, imunofenotipagem periférica, DNA tumoral circulante, citocinas e microbioma intestinal. Trata-se de revisão sistematizada qualitativa com síntese narrativa baseada em diretrizes, ensaios clínicos, revisões sistemáticas, metanálises e estudos translacionais recentes. A literatura demonstra que nenhum marcador isolado possui acurácia suficiente para selecionar rotineiramente pacientes para anti-PD-1, anti-CTLA-4 ou combinações com anti-LAG-3. PD-L1 e carga mutacional associam-se à resposta em nível populacional, mas apresentam sobreposição substancial entre respondedores e não respondedores. Perfis transcriptômicos inflamatórios, especialmente assinaturas relacionadas ao interferon- $\gamma$ , e a presença de linfócitos T no microambiente tumoral acrescentam informação biológica relevante. O DNA tumoral circulante destaca-se como marcador dinâmico, com forte associação entre persistência detectável durante tratamento e pior sobrevida. A integração multimodal entre características tumorais, imunológicas e circulantes surge como a estratégia mais promissora para medicina de precisão. Conclui-se que a próxima geração de biomarcadores no melanoma deverá combinar predição basal e monitorização longitudinal, com validação prospectiva, padronização laboratorial e

demonstração de utilidade clínica antes de incorporação rotineira.

**Palavras-chave:** Melanoma; Imunoterapia; Biomarcadores; Checkpoints Imunológicos; DNA Tumoral Circulante.

## **ABSTRACT**

Immune checkpoint inhibitors have transformed the prognosis of advanced melanoma, producing durable responses in a subset of patients. However, primary resistance, early progression, immune-related toxicity, and high treatment costs make the identification of predictive biomarkers a major priority. This article critically reviews established and emerging immunological biomarkers in advanced melanoma, focusing on PD-L1 expression, tumor-infiltrating lymphocytes, tumor mutational burden, interferon- $\gamma$ -related gene-expression signatures, LAG-3, peripheral immune phenotyping, circulating tumor DNA, cytokines, and the gut microbiome. This qualitative systematized review with narrative synthesis is based on clinical guidelines, randomized trials, systematic reviews, meta-analyses, and recent translational studies. No single biomarker currently provides sufficient accuracy to routinely select patients for anti-PD-1, anti-CTLA-4, or anti-LAG-3-based regimens. PD-L1 and tumor mutational burden are associated with response at the population level but show substantial overlap between responders and nonresponders. Inflammatory transcriptomic profiles, particularly interferon- $\gamma$ -related signatures, and T-cell infiltration provide additional biological information. Circulating tumor DNA stands out as a dynamic biomarker, with persistent detectability during treatment strongly associated with inferior survival. Multimodal integration of tumor, immune, and circulating features appears to be the most promising strategy for precision immunoncology. The next generation of melanoma biomarkers will likely combine baseline prediction with longitudinal monitoring, requiring

prospective validation, laboratory standardization, and demonstration of clinical utility before routine implementation.

**Keywords:** Melanoma; Immunotherapy; Biomarkers; Immune Checkpoints; Circulating Tumor DNA.

## 1. INTRODUÇÃO

O melanoma avançado constitui um dos modelos mais emblemáticos do impacto da imunoterapia no câncer. A incorporação de anticorpos anti-CTLA-4, anti-PD-1 e, mais recentemente, da combinação anti-PD-1/anti-LAG-3 alterou a história natural da doença metastática. No estudo CheckMate 067, o seguimento de dez anos demonstrou sobrevida mediana de 71,9 meses com nivolumabe mais ipilimumabe, 36,9 meses com nivolumabe e 19,9 meses com ipilimumabe, evidenciando a possibilidade de controle prolongado para uma fração relevante de pacientes (Wolchok et al., 2024). Apesar desse avanço, muitos indivíduos apresentam resistência primária, progressão após resposta inicial ou toxicidades significativas, o que mantém elevada a necessidade de estratificação preditiva.

O dilema clínico não é apenas identificar quem responderá, mas também definir qual regime oferece a melhor relação entre eficácia e toxicidade. Anti-PD-1 isolado pode produzir respostas duradouras com menor toxicidade; nivolumabe mais ipilimumabe amplia a profundidade de resposta em cenários selecionados, porém aumenta eventos adversos imunomediados; nivolumabe mais relatlimabe, por sua vez, demonstrou melhora de sobrevida livre de progressão em comparação ao nivolumabe isolado no estudo RELATIVITY-047 (Tawbi et al., 2022). Atualmente, a escolha entre essas opções depende de fatores clínicos, carga tumoral, sintomas,

presença de metástases cerebrais, mutação BRAF, velocidade de progressão e perfil de risco, mas não de um biomarcador imunológico único validado.

A busca por biomarcadores começou com PD-L1, cuja expressão parecia representar uma medida intuitiva da dependência tumoral do eixo PD-1. Contudo, pacientes PD-L1 negativos podem responder a anti-PD-1, enquanto muitos tumores PD-L1 positivos progridem. Além disso, expressão de PD-L1 é espacialmente heterogênea, dinâmica e dependente de anticorpo, plataforma, ponto de corte e compartimento celular analisado. No melanoma, esse conjunto de limitações impediu que PD-L1 se tornasse um teste obrigatório para definir elegibilidade à imunoterapia.

A elevada carga mutacional do melanoma, em grande parte relacionada à radiação ultravioleta, ampliou o interesse em tumor mutational burden (TMB) e neoantígenos. Em princípio, maior número de alterações somáticas aumenta a probabilidade de geração de peptídeos reconhecíveis por linfócitos T. Entretanto, quantidade de mutações não informa sozinha sobre apresentação antigênica, exclusão de células T, supressão mieloide, sinalização de interferon ou capacidade funcional do sistema imune. Estudos multiômicos mostram que a combinação de TMB com assinaturas inflamatórias do microambiente é superior à interpretação isolada de qualquer um desses eixos (Newell et al., 2022).

Outra mudança importante é a passagem de biomarcadores estáticos para biomarcadores dinâmicos. O DNA tumoral circulante (ctDNA) permite mensurar carga molecular ao longo do tratamento e pode sinalizar resposta ou progressão antes de alterações radiológicas em determinados pacientes. Uma metanálise recente

de doze estudos, totalizando 1.063 pacientes com melanoma tratados com inibidores de checkpoint, mostrou que ctDNA detectável antes do tratamento se associou a pior sobrevida global e sobrevida livre de progressão; detectabilidade durante tratamento apresentou associações ainda mais fortes (Zhang et al., 2025).

O microambiente tumoral acrescenta um terceiro nível de complexidade. Densidade, localização e estado funcional de linfócitos infiltrantes, expressão de genes responsivos ao interferon- $\gamma$ , presença de células mieloides supressoras e sinais de exaustão coexistem e interagem. Assinaturas de expressão gênica inflamatória, especialmente aquelas vinculadas ao interferon- $\gamma$ , associam-se à resposta a anti-PD-1 em múltiplos tumores e capturam uma característica central: a existência de imunidade antitumoral prévia que pode ser reinvigorada pela retirada do checkpoint (Ayers et al., 2017).

O presente estudo pergunta quais biomarcadores imunológicos possuem evidência suficiente para prever resposta à imunoterapia no melanoma avançado e quais barreiras impedem sua utilização rotineira. O objetivo geral é analisar criticamente biomarcadores tumorais, celulares, transcriptômicos e circulantes. Como objetivos específicos, busca-se diferenciar marcadores prognósticos de preditivos, comparar PD-L1, TMB, TILs, assinaturas de interferon- $\gamma$  e LAG-3, avaliar o papel do ctDNA e do microbioma e propor um modelo integrado de estratificação translacional.

## **2. METODOLOGIA**

O artigo foi estruturado como revisão sistematizada qualitativa com síntese narrativa. Essa abordagem foi selecionada porque o campo

reúne biomarcadores com naturezas distintas, incluindo imunohistoquímica, sequenciamento genômico, transcriptômica, citometria, biópsia líquida e microbiômica. A heterogeneidade de plataformas, desfechos e pontos de corte impede uma síntese quantitativa única sem perda substancial de significado clínico.

A estratégia conceitual de busca foi organizada em blocos que combinaram “advanced melanoma” ou “metastatic melanoma” com “immunotherapy”, “immune checkpoint inhibitor”, “biomarker”, “PD-L1”, “tumor mutational burden”, “IFN-gamma gene expression”, “tumor-infiltrating lymphocytes”, “LAG-3”, “circulating tumor DNA”, “peripheral blood”, “cytokines” e “gut microbiome”. Foram priorizados PubMed/Medline, ensaios clínicos pivotais, diretrizes da American Society of Clinical Oncology e revisões sistemáticas recentes.

Foram incluídos estudos de pacientes com melanoma irresssecável ou metastático tratados com anti-PD-1, anti-CTLA-4 ou combinações de checkpoints, além de estudos translacionais com amostras basais e longitudinais. Biomarcadores foram classificados como diagnósticos, prognósticos, preditivos ou de monitorização. Um biomarcador foi considerado potencialmente preditivo quando havia evidência de associação diferencial entre seu nível e o benefício de uma determinada estratégia terapêutica, e não apenas associação geral com sobrevida.

A interpretação foi guiada pela hierarquia de evidências. Estudos retrospectivos exploratórios foram tratados como geradores de hipótese; associações em subgrupos de ensaios não foram transformadas em testes clínicos validados; e biomarcadores com alto desempenho em coortes pequenas foram avaliados

criticamente quanto a overfitting, validação externa e padronização analítica.

| Classe de biomarcador   | Material       | Vantagem                                 | Limitação principal                               |
|-------------------------|----------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| PD-L1/LAG-3             | Tecido tumoral | Integra checkpoint e microambiente local | Heterogeneidade, pontos de corte e dinâmica       |
| TMB/neoantígenos        | DNA tumoral    | Captura potencial imunogênico            | Plataforma e limiar não uniformes                 |
| TILs/GEP IFN- $\gamma$  | Tecido/RNA     | Mede inflamação pré-existente            | Necessita padronização espacial e transcriptômica |
| ctDNA                   | Plasma         | Dinâmico e minimamente invasivo          | Baixa liberação em alguns sítios/doentes          |
| Imunofenótipo/citocinas | Sangue         | Repetível longitudinalmente              | Sinal diluído e baixa especificidade              |
| Microbioma              | Fezes          | Integra modulação sistêmica da imunidade | Alta variabilidade geográfica e farmacológica     |

**Fonte:** elaboração própria.

### 3. PD-L1: DO BIOMARCADOR INTUITIVO AO MARCADOR IMPERFEITO

PD-L1 é expresso em células tumorais e células imunes do microambiente e pode ser induzido pelo interferon- $\gamma$  como mecanismo de resistência adaptativa. Essa biologia torna plausível a associação entre expressão de PD-L1 e resposta ao bloqueio de PD-1.

Em melanoma, estudos iniciais mostraram maior probabilidade de resposta em tumores PD-L1 positivos, mas respostas clinicamente relevantes também ocorreram em tumores classificados como negativos.

A principal limitação é a heterogeneidade. Uma única biópsia representa apenas parte da massa tumoral, e expressão pode variar entre lesões, ao longo do tempo e após tratamentos prévios. Diferentes ensaios utilizam clones de anticorpos, plataformas e algoritmos de escore não equivalentes. Além disso, a definição de positividade em melanoma já variou entre estudos, dificultando aplicação universal.

No CheckMate 067, a expressão de PD-L1 não funcionou como mecanismo suficientemente discriminatório para selecionar de modo confiável nivolumabe isolado versus nivolumabe mais ipilimumabe. O benefício de regimes contendo anti-PD-1 foi observado em diferentes estratos. Assim, PD-L1 possui valor biológico e prognóstico relativo, mas não é um marcador de exclusão para imunoterapia em melanoma avançado.

A principal lição é metodológica: biomarcadores de checkpoint devem capturar não apenas a presença do ligante, mas também o contexto inflamatório que o induz. PD-L1 positivo em tumor “quente” com células T funcionais tem significado diferente de expressão constitutiva ou focal sem infiltração efetora. Essa constatação favoreceu assinaturas combinadas e perfis transcriptômicos.

#### **4. CARGA MUTACIONAL, NEOANTÍGENOS E IMUNOGENICIDADE**

O melanoma cutâneo apresenta uma das maiores cargas mutacionais entre neoplasias sólidas, frequentemente marcada por

assinatura ultravioleta. Esse contexto aumenta a probabilidade de neoantígenos, que podem ser apresentados por moléculas HLA e reconhecidos por linfócitos T. TMB tornou-se, por isso, um dos biomarcadores mais estudados para imunoterapia.

Em coortes de melanoma, TMB elevado associa-se a maior chance de resposta a anti-PD-1 ou anti-CTLA-4, mas a relação não é absoluta. Muitos tumores com alta carga mutacional não respondem e alguns tumores com carga moderada respondem de forma duradoura. O motivo é que neoantígenos precisam ser expressos, processados, apresentados e reconhecidos em um microambiente permissivo. Alterações em beta-2-microglobulina, HLA ou vias de interferon podem neutralizar o benefício de uma alta carga de mutações.

A ausência de um ponto de corte universal é outro obstáculo. Painéis comerciais cobrem regiões genômicas diferentes; TMB derivado de exoma e painel não são necessariamente equivalentes; e valores calibrados para uma neoplasia podem não ser apropriados para outra. No melanoma, TMB permanece informativo em pesquisa e em modelos combinados, mas não substitui julgamento clínico.

Estudos multiômicos reforçam a complementaridade. Newell et al. demonstraram que alta TMB, carga de neoantígenos, expressão de genes associados ao interferon- $\gamma$ , PD-L1 e infiltração por células T se associaram à resposta. Um modelo combinando TMB e assinatura IFN- $\gamma$  alcançou desempenho preditivo superior ao de marcadores isolados, ilustrando que imunogenicidade e inflamação precisam coexistir para maximizar probabilidade de benefício.

## 5. ASSINATURAS DE INTERFERON- $\gamma$ E MICROAMBIENTE TUMORAL

A presença de um microambiente “T-cell inflamed” é uma das características mais reproduzíveis associadas à resposta ao bloqueio de PD-1. Esse estado inclui apresentação antigênica, quimiocinas que recrutam linfócitos, genes de atividade citotóxica e expressão de checkpoints adaptativos. Ayers et al. desenvolveram uma assinatura relacionada ao interferon- $\gamma$  que se associou à resposta a pembrolizumabe e posteriormente foi expandida para um perfil de dezoito genes.

A principal vantagem das assinaturas transcriptômicas é captar uma rede funcional, em vez de uma proteína isolada. Expressão de CXCL9, CXCL10, IDO1, HLA-DRA, STAT1 e genes de citotoxicidade pode indicar que células T já reconhecem o tumor. Anti-PD-1 funciona melhor quando existe resposta imune prévia bloqueada pelo checkpoint do que quando o microambiente é completamente não inflamatório.

Mesmo assim, perfis inflamatórios não são suficientes. Tumores podem exibir interferon- $\gamma$  e simultaneamente possuir mecanismos supressores, exclusão física de células T, sinalização TGF- $\beta$ , células mieloides e vias de resistência. Estudos que combinam assinatura pró-resposta com uma assinatura de imunossupressão sugerem melhor discriminação que o uso isolado de GEP inflamatório.

A aplicação clínica requer definir plataforma, qualidade de RNA, algoritmo e ponto de corte. Assinaturas proprietárias e acadêmicas frequentemente medem genes semelhantes, mas não idênticos. Para se tornarem testes assistenciais, devem demonstrar

reprodutibilidade interlaboratorial e, principalmente, capacidade de modificar decisão terapêutica de modo benéfico.

## **6. LINFÓCITOS INFILTRANTES TUMORAIS E ARQUITETURA IMUNE**

O melanoma é historicamente associado a regressão espontânea e infiltração linfocitária. A quantidade e distribuição dos TILs possuem valor prognóstico em doença localizada e potencial valor preditivo em imunoterapia. Entretanto, “TIL” é uma categoria ampla que inclui células CD8 efectoras, CD4 auxiliares, T reguladoras, células exaustas e populações com diferentes especificidades.

Estudos recentes avaliam não apenas densidade, mas localização intratumoral versus estromal, clonotipagem do receptor de célula T, estado de diferenciação e expressão simultânea de PD-1, LAG-3, TIM-3 e outros receptores. Um infiltrado abundante e clonally expanded pode representar imunidade antitumoral ativa, enquanto infiltrado dominado por células supressoras pode ter significado diferente.

A avaliação histológica tradicional de TILs é relativamente acessível, mas possui variabilidade entre observadores e baixa resolução funcional. Métodos digitais, multiplex immunofluorescence e spatial transcriptomics podem transformar a análise em um biomarcador quantitativo, porém ainda são predominantemente ferramentas de pesquisa.

A relevância clínica dos TILs também aumentou com terapias celulares. Embora a terapia com linfócitos infiltrantes seja uma modalidade terapêutica distinta da seleção para checkpoint, sua eficácia reforça a importância da competência imunológica intratumoral. O desafio é transformar esse princípio em marcador

simples e reproduzível para escolha entre diferentes regimes de imunoterapia.

## **7. LAG-3 E NOVOS CHECKPOINTS**

LAG-3 tornou-se clinicamente relevante após a demonstração de benefício de relatlimabe mais nivolumabe no melanoma avançado. LAG-3 é expresso em linfócitos ativados e exaustos e atua como receptor inibitório distinto de PD-1. Essa biologia levantou a hipótese de que sua expressão tumoral pudesse selecionar pacientes para bloqueio combinado.

No estudo RELATIVITY-047, a combinação apresentou benefício de sobrevida livre de progressão em relação ao nivolumabe isolado em subgrupos clínicos importantes, e o tratamento não dependeu de LAG-3 como teste obrigatório de elegibilidade. A expressão de LAG-3 correlaciona-se com inflamação e pode ter valor biológico, mas ainda não constitui biomarcador validado de seleção para relatlimabe.

Esse exemplo ilustra um problema recorrente: o alvo de uma droga não é automaticamente um biomarcador preditivo robusto. A expressão de um checkpoint pode representar tanto exaustão que precisa ser revertida quanto simples consequência de intensa ativação imune. Modelos combinando LAG-3, PD-1, CD8 e estado transcriptômico provavelmente serão mais informativos.

Outros checkpoints, como TIM-3, TIGIT e VISTA, estão sob investigação. Seu uso como biomarcadores permanece experimental, e resultados positivos em pequenas coortes precisam ser validados em ensaios terapêuticos nos quais a interação biomarcador-tratamento seja formalmente testada.

| <b>Biomarcador</b> | <b>Associação com resposta</b>  | <b>Validação para seleção rotineira</b> | <b>Interpretação</b>                          |
|--------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| PD-L1              | Moderada em nível populacional  | Não                                     | Útil como marcador de contexto, não exclusão  |
| TMB                | Associação frequente            | Não específica para melanoma            | Melhor em combinação com inflamação           |
| IFN-γ GEP          | Promissora                      | Não universal                           | Captura microambiente T-cell inflamed         |
| TILs/CD8           | Promissora                      | Não padronizada                         | Depende de localização e estado funcional     |
| LAG-3              | Biologicamente plausível        | Não                                     | Alvo terapêutico ≠ teste seletivo obrigatório |
| ctDNA              | Forte prognóstico/monitorização | Em consolidação                         | Marcador dinâmico de carga e resposta         |

**Fonte:** síntese da literatura revisada.

## 8. DNA TUMORAL CIRCULANTE COMO BIOMARCADOR DINÂMICO

ctDNA representa fragmentos de DNA tumoral liberados na circulação e pode ser medido por alterações específicas ou painéis de sequenciamento. Em melanoma, mutações BRAF, NRAS e outras variantes permitem acompanhar carga molecular em diferentes momentos. A principal vantagem é a repetição longitudinal sem necessidade de nova biópsia tumoral.

A metanálise publicada em 2025 reuniu doze estudos de pacientes tratados com inibidores de checkpoint e encontrou associação significativa entre ctDNA detectável antes do tratamento e pior sobrevida global, além de pior sobrevida livre de progressão. Quando o ctDNA permaneceu detectável durante tratamento, as associações foram ainda mais pronunciadas, sugerindo utilidade para monitorização molecular (Zhang et al., 2025).

A cinética pode ser mais informativa que o valor basal. Queda rápida ou clearance molecular pode preceder resposta radiológica, enquanto persistência ou elevação pode indicar resistência. Esse conceito é particularmente útil diante de pseudoprogressão, situação em que aumento radiológico inicial pode refletir infiltração imune e não crescimento tumoral verdadeiro.

Entretanto, ctDNA tem limitações anatômicas. Metástases exclusivamente intracranianas podem liberar menor quantidade de DNA no plasma sistêmico, e doença de baixo volume pode ficar abaixo do limite de detecção. Ensaio diferentes possuem sensibilidades distintas. Um resultado indetectável não significa ausência de doença e deve ser interpretado junto com imagem e quadro clínico.

## **9. IMUNOFENOTIPAGEM PERIFÉRICA, CITOCINAS E MARCADORES SÉRICOS**

O sangue periférico é atraente para biomarcadores porque permite coleta seriada. Estudos avaliaram proporção de linfócitos, células T CD8, T reguladoras, células mieloides supressoras, razão neutrófilo-linfócito, eosinófilos, LDH, citocinas e proteínas inflamatórias. Muitos

desses marcadores possuem valor prognóstico, mas sua especificidade para resposta à imunoterapia é limitada.

LDH é um exemplo clássico: níveis elevados indicam maior carga tumoral e pior prognóstico no melanoma metastático, mas não identificam especificamente resistência a anti-PD-1. Da mesma forma, alta razão neutrófilo-linfócito pode associar-se a desfechos ruins em diferentes neoplasias e tratamentos, funcionando mais como marcador sistêmico de inflamação e doença avançada do que como biomarcador de um mecanismo terapêutico.

Citocinas solúveis podem refletir ativação imune ou resistência. IL-6, IL-8, CXCL9 e CXCL10 foram estudadas, mas variabilidade temporal e efeitos de infecções, corticoides e comorbidades limitam especificidade. Um painel longitudinal pode ser mais útil do que uma dosagem isolada.

Imunofenotipagem de alta dimensão, incluindo citometria de massa e single-cell RNA sequencing, permite identificar populações associadas à resposta, como células T precursoras exaustas capazes de expansão após bloqueio de PD-1. Contudo, esses métodos ainda exigem simplificação antes de se tornarem exames clínicos de rotina.

## **10. MICROBIOMA INTESTINAL E IMUNOTERAPIA**

O microbioma intestinal emergiu como modulador da resposta aos inibidores de checkpoint. Estudos em melanoma observaram diferenças na diversidade e abundância de determinados táxons entre respondedores e não respondedores. Mecanicamente, metabólitos microbianos e sinais imunológicos podem influenciar

maturação de células dendríticas, diferenciação de linfócitos e atividade sistêmica.

Intervenções humanas, incluindo transplante de microbiota fecal em pacientes resistentes a anti-PD-1, forneceram prova de conceito de que modificar o microbioma pode restaurar sensibilidade em uma fração de pacientes. Entretanto, resultados ainda são experimentais e dependem de seleção de doadores, antibióticos, dieta e geografia. Uma revisão de estudos intervencionistas em melanoma publicada em 2024 concluiu que o campo é promissor, mas ainda requer padronização e ensaios maiores (Natarelli et al., 2024).

A grande dificuldade é reprodutibilidade taxonômica. Bactérias associadas a resposta em uma coorte podem não aparecer em outra. Modelos de machine learning recentes obtêm desempenho apenas moderado quando transferidos entre conjuntos de dados. Isso sugere que funções metabólicas ou redes ecológicas podem ser mais universais que a presença de uma espécie específica.

O microbioma não deve, portanto, ser usado atualmente para indicar probióticos, antibióticos ou dietas personalizadas como substitutos de estratégias oncológicas validadas. Seu papel mais plausível no curto prazo é integrar modelos multimodais de pesquisa e orientar ensaios intervencionistas.

## **11. BIOMARCADORES DE RESISTÊNCIA PRIMÁRIA E ADQUIRIDA**

Predizer ausência de benefício pode ser tão importante quanto prever resposta. Alterações na apresentação antigênica, como perda de beta-2-microglobulina, podem reduzir reconhecimento por células T. Defeitos de sinalização de interferon, incluindo

alterações em JAK1/JAK2, foram associados a resistência em subgrupos. Ativação de vias WNT/ $\beta$ -catenina pode promover exclusão de células dendríticas e linfócitos do microambiente.

A resistência adquirida ocorre após período inicial de controle e pode envolver seleção clonal, perda de antígenos, reprogramação do microambiente e expressão compensatória de checkpoints. Uma biópsia basal pode não capturar o mecanismo que surgirá meses depois. Isso reforça o valor de amostras longitudinais, ctDNA e rebiópsia quando clinicamente viável.

Nenhum desses mecanismos isolados possui prevalência ou sensibilidade suficiente para um teste universal. A resistência é biologicamente plural, e um painel de mecanismos provavelmente será necessário. Estudos de single-cell e spatial omics estão revelando ecossistemas de resistência, mas o desafio será reduzir alta dimensionalidade a decisões clínicas aplicáveis.

## **12. DIFERENÇA ENTRE BIOMARCADOR PROGNÓSTICO E PREDITIVO**

A literatura de imunoterapia frequentemente confunde prognóstico e predição. Um marcador prognóstico associa-se ao desfecho independentemente do tratamento; um marcador preditivo identifica variação no efeito de uma intervenção. LDH elevado é claramente prognóstico no melanoma avançado, mas não demonstra que uma terapia específica seja superior a outra. Da mesma forma, ctDNA basal pode indicar pior prognóstico sem necessariamente escolher entre anti-PD-1 isolado e combinação.

A demonstração formal de predição requer interação estatística entre biomarcador e tratamento em desenho comparativo,

idealmente prospectivo. Estudos de braço único podem mostrar que pacientes com uma assinatura respondem melhor, mas não provam que essa assinatura seleciona um determinado regime.

Essa distinção é decisiva para evitar sobrepromessas. Muitos candidatos citados como “biomarcadores preditivos” são, na prática, marcadores de um sistema imune já favorável e associam-se a melhor evolução em diferentes contextos. A adoção clínica deve depender de evidência de utilidade decisional.

### **13. MODELOS MULTIMODAIS E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL**

A heterogeneidade do melanoma torna improvável que um marcador isolado resolva a estratificação. Modelos multimodais podem combinar TMB, assinatura IFN- $\gamma$ , PD-L1, densidade de CD8, ctDNA, LDH, características radiômicas e variáveis clínicas. O racional é representar diferentes etapas da resposta: imunogenicidade, infiltração, supressão, carga tumoral e dinâmica.

Newell et al. mostraram que TMB e expressão de genes relacionados ao interferon- $\gamma$  em conjunto alcançaram melhor desempenho que variáveis isoladas em coorte multiômica de melanoma. Essa lógica pode ser expandida com ctDNA e dados espaciais, mas o risco de overfitting aumenta à medida que número de variáveis supera o de pacientes.

Inteligência artificial pode integrar dados de patologia digital, imagem e omics, porém desempenho interno não garante generalização. Modelos devem ser validados externamente em populações independentes, calibrados e avaliados por impacto clínico. Transparência sobre dados de treinamento e desempenho em subgrupos é essencial para evitar vieses.

O objetivo final não é criar um score tecnicamente sofisticado, mas responder uma pergunta clínica: a informação modifica a escolha de tratamento e melhora desfecho sem aumentar dano? Essa exigência separa biomarcador exploratório de ferramenta assistencial.

| Dimensão            | Exemplo                       | O que acrescenta ao modelo                |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|
| Imunogenicidade     | TMB/neoantígenos              | Probabilidade de alvos reconhecíveis      |
| Inflamação local    | IFN- $\gamma$<br>GEP/TILs/CD8 | Existência de resposta imune prévia       |
| Checkpoint          | PD-L1/LAG-3                   | Estado de resistência adaptativa/exaustão |
| Carga tumoral       | ctDNA/LDH/imagem              | Magnitude e dinâmica da doença            |
| Imunidade sistêmica | Citometria/citocinas          | Estado periférico do hospedeiro           |
| Microbioma          | Assinaturas funcionais        | Modulação extratumoral da resposta        |

**Fonte:** elaboração própria.

## 14. APLICAÇÃO CLÍNICA ATUAL E LACUNAS

Na prática contemporânea, biomarcadores que orientam tratamento do melanoma incluem principalmente alterações moleculares como BRAF V600 para terapia-alvo, mas não existe um biomarcador imunológico obrigatório capaz de decidir quem deve ou não receber anti-PD-1. A diretriz ASCO recomenda nivolumabe mais ipilimumabe, nivolumabe mais relatlimabe, nivolumabe ou pembrolizumabe como opções em melanoma cutâneo

irressecável/metastático BRAF wild-type, sem exigir PD-L1, TMB ou LAG-3 como teste seletivo (Seth et al., 2023).

Essa realidade não significa fracasso do campo. Biomarcadores já ajudam a compreender risco, monitorar resposta e construir ensaios adaptativos. ctDNA é particularmente promissor para detectar resposta molecular e progressão. PD-L1, TMB e GEP podem enriquecer populações de pesquisa. O passo seguinte é demonstrar que usar esses marcadores para mudar tratamento melhora resultados comparado com decisão clínica convencional.

Barreiras práticas incluem custo de sequenciamento, disponibilidade de tecido, padronização de ensaios, tempo de resposta, qualidade de amostras e acesso desigual a plataformas moleculares. Um biomarcador útil precisa funcionar no mundo real, não apenas em centros de referência.

A generalização também exige diversidade populacional. Muitos estudos são realizados em coortes predominantemente europeias ou norte-americanas. Genética, microbioma, exposição ambiental e acesso à saúde podem influenciar desempenho. Validação em diferentes regiões é requisito de equidade e precisão.

## **15. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A síntese confirma que a resposta à imunoterapia no melanoma avançado depende de múltiplas etapas biológicas. TMB representa potencial imunogênico; assinatura de interferon- $\gamma$  e TILs refletem reconhecimento e inflamação; PD-L1 e LAG-3 sinalizam mecanismos de regulação; ctDNA mensura carga dinâmica; microbioma e imunidade periférica modulam o hospedeiro. Nenhum componente isolado descreve todo o circuito.

PD-L1 é o exemplo mais claro de um biomarcador biologicamente coerente, mas clinicamente insuficiente. Sua incapacidade de excluir resposta demonstra que um teste binário perde informação contínua e espacial. O mesmo raciocínio vale para LAG-3. Expressão do alvo pode apoiar compreensão do microambiente, mas não deve ser confundida com dependência terapêutica exclusiva.

TMB é mais robusto quando integrado ao estado inflamatório. Tumores altamente mutados e T-cell inflamed parecem representar o fenótipo com maior probabilidade de resposta, enquanto alto TMB sem infiltração pode permanecer resistente. Esse modelo explica por que dois tumores com número semelhante de mutações podem responder de modo oposto.

ctDNA se destaca por combinar prognóstico e monitorização. A magnitude das associações observadas durante tratamento sugere que a dinâmica molecular pode superar medidas basais para identificar resistência. Entretanto, ainda faltam ensaios em que decisões terapêuticas sejam prospectivamente modificadas com base em ctDNA.

O microbioma oferece uma dimensão sistêmica, mas também exemplifica o risco de baixa reprodutibilidade. Diferenças regionais e metodológicas impedem um painel taxonômico universal. Estudos intervencionistas demonstram que microbiota é biologicamente modulável, mas ainda não existe teste fecal validado para escolha de checkpoint.

Modelos multiômicos são a direção mais convincente, porém devem ser parcimoniosos. Uma assinatura com centenas de variáveis pode ter alto AUC em coorte de descoberta e baixa utilidade externa. O

biomarcador ideal provavelmente será um conjunto pequeno de eixos biologicamente complementares, medidos por métodos escaláveis.

A literatura também mostra que biomarcadores devem ser específicos para a decisão. Predizer resposta objetiva, sobrevida, toxicidade, pseudoprogressão e benefício de combinação são perguntas diferentes. Um marcador pode ser útil para uma delas e irrelevante para outra. Estudos futuros precisam definir desfecho clínico antes de desenvolver o teste.

Do ponto de vista translacional, o maior avanço será sair de associações retrospectivas e realizar ensaios biomarcador-dirigidos. Por exemplo, pacientes classificados por um modelo integrado poderiam ser randomizados entre monoterapia e combinação, permitindo testar se o biomarcador reduz toxicidade sem sacrificar eficácia ou identifica quem realmente necessita intensificação.

## **16. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A imunoterapia redefiniu o melanoma avançado, mas benefício permanece heterogêneo. A identificação de biomarcadores confiáveis é essencial para transformar uma estratégia populacional em medicina de precisão. A literatura atual demonstra grande riqueza de candidatos, porém ausência de um teste imunológico isolado capaz de determinar rotineiramente a escolha entre anti-PD-1, anti-CTLA-4 e anti-LAG-3.

PD-L1, TMB, TILs e assinaturas de interferon- $\gamma$  possuem forte racional biológico e associação com resposta, mas apresentam sobreposição significativa entre grupos clínicos. Seu maior valor parece surgir

quando combinados, porque representam etapas diferentes da interação tumor-imunidade.

LAG-3 ilustra que expressão do alvo terapêutico não equivale automaticamente a marcador seletivo. A combinação nivolumabe-relatlimabe melhorou desfechos sem necessidade de teste obrigatório de LAG-3, reforçando que biomarcadores precisam demonstrar interação tratamento-marcador e não apenas correlação.

ctDNA é um dos candidatos mais promissores para monitorização dinâmica. Evidências agregadas mostram forte associação entre persistência de ctDNA durante tratamento e pior prognóstico. A próxima etapa é demonstrar que intervenções guiadas por cinética molecular melhoram desfechos em ensaios prospectivos.

O microambiente tumoral deve ser avaliado como sistema, não como lista de marcadores. Células T, células mieloides, checkpoint, apresentação antigênica e sinais de interferon coexistem espacialmente. Tecnologias multiplex e spatial omics podem gerar biomarcadores mais informativos, desde que sejam convertidos em plataformas reprodutíveis.

Microbioma e imunidade periférica ampliam a perspectiva além do tumor. Esses eixos mostram que resposta ao checkpoint resulta da interação entre neoplasia e hospedeiro. Contudo, alta variabilidade e ausência de padronização ainda limitam uso assistencial.

A estratégia mais promissora é multimodal e longitudinal: combinar um perfil basal de imunogenicidade e inflamação com monitorização por ctDNA e variáveis clínicas. Esse modelo pode permitir intensificação precoce para pacientes de alto risco e

desintensificação para indivíduos com alta probabilidade de resposta duradoura.

Em síntese, os biomarcadores imunológicos no melanoma avançado já oferecem compreensão mecanística e valor prognóstico, mas sua incorporação à decisão terapêutica exige validação prospectiva, harmonização analítica, comparação com padrões atuais e demonstração de benefício clínico. A maturidade do campo será medida não pelo número de assinaturas publicadas, mas pela capacidade de reduzir tratamento ineficaz, toxicidade evitável e incerteza para o paciente.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AYERS, M. et al. IFN- $\gamma$ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *Journal of Clinical Investigation*, v. 127, n. 8, p. 2930-2940, 2017. DOI: 10.1172/JCI91190.

CRISTESCU, R. et al. Transcriptomic determinants of response to pembrolizumab monotherapy across solid tumor types. *Clinical Cancer Research*, v. 28, n. 8, p. 1680-1689, 2022.

GARBE, C. et al. Prognostic biomarkers in melanoma: a 2023 update from clinical trials in different therapeutic scenarios. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2024. DOI: 10.1080/14737159.2024.2347484.

HUGO, W. et al. Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell*, v. 165, n. 1, p. 35-44, 2016.

LARKIN, J. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of*

Medicine, v. 381, p. 1535-1546, 2019.

NATARELLI, N. et al. The Gastrointestinal Microbiome and Immune Checkpoint Inhibitors: A Review of Human Interventional Studies Among Melanoma Patients. *Journal of Drugs in Dermatology*, v. 23, n. 2, p. 78-84, 2024. DOI: 10.36849/JDD.7674.

NEWELL, F. et al. Multiomic profiling of checkpoint inhibitor-treated melanoma: identifying predictors of response and resistance, and markers of biological discordance. *Cancer Cell*, 2022.

PROGNOSTIC BIOMARKERS IN EVOLVING MELANOMA IMMUNOTHERAPY. 2024. Review of PD-L1, TMB, gene-expression profiles, LAG-3, immune phenotyping, microbiota and ctDNA.

RATIO OF THE INTERFERON- $\gamma$  SIGNATURE TO THE IMMUNOSUPPRESSION SIGNATURE PREDICTS ANTI-PD-1 THERAPY RESPONSE IN MELANOMA. 2021.

RIZVI, N. A. et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade. *Science*, v. 348, p. 124-128, 2015.

ROBERT, C. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, v. 372, p. 2521-2532, 2015.

SETH, R. et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 2023. DOI: 10.1200/JCO.23.01136.

SPLENDIANI, E. et al. Immunotherapy in melanoma: Can we predict response to treatment with circulating biomarkers? *Pharmacology &*

Therapeutics, v. 256, 108613, 2024. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2024.108613.

TAWBI, H. A. et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. New England Journal of Medicine, v. 386, p. 24-34, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2109970.

TUMEH, P. C. et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. Nature, v. 515, p. 568-571, 2014.

TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES AS A PROGNOSTIC AND PREDICTIVE FACTOR FOR MELANOMA. Expert review, 2024.

WOLCHOK, J. D. et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. New England Journal of Medicine, 2024.

WOLCHOK, J. D. et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. New England Journal of Medicine, v. 377, p. 1345-1356, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1709684.

YAN, J. et al. Gut microbiota as a biomarker and modulator of anti-tumor immunotherapy outcomes. Frontiers in Immunology, 2024.

ZHANG, Y. et al. The prognostic value of circulating tumor DNA in malignant melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. 2025.

---

<sup>1</sup> Medicina, Universidad Privada Antenor Orrego, Peru. E-mail: [acesse](#)  
[o artigo original para visualizar o e-mail](#)

