v7.n10.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

AVANÇOS E DESAFIOS DA IMUNOTERAPIA E DOS BIOMARCADORES PREDITIVOS NO CÂNCER GASTROESOFÁGICO

ADVANCES AND CHALLENGES OF IMMUNOTHERAPY AND PREDICTIVE BIOMARKERS IN GASTROESOPHAGEAL CANCER

AVANCES Y DESAFÍOS DE LA INMUNOTERAPIA Y LOS BIOMARCADORES PREDICTIVOS EN EL CÁNCER GASTROESOFÁGICO

Danielle Macedo Dos Reis[1], Marina Luísa Oliveira Santana[1], Tiago Oliveira Ribeiro[2]

e7109167
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i10.9167

PUBLICADO: 10/2026

RESUMO

O câncer gastroesofágico (CGE) constitui importante problema de saúde pública, apresentando elevada mortalidade e prognóstico desfavorável, sobretudo em estágios avançados. Nesse contexto, a introdução dos inibidores de checkpoint imunológico (ICIs), especialmente aqueles direcionados às vias PD-1/PD-L1, ampliou as possibilidades terapêuticas. Entretanto, a resposta à imunoterapia permanece heterogênea, destacando a relevância dos biomarcadores tumorais para a seleção de pacientes e a predição do benefício clínico. Esta revisão teve como objetivo sintetizar as evidências acerca dos principais biomarcadores tumorais no câncer gastroesofágico, considerando seu potencial preditivo, aplicabilidade clínica, limitações e perspectivas futuras. Foi realizada revisão integrativa da literatura sobre imunoterápicos e biomarcadores no CGE, com enfoque nos inibidores de PD-1, PD-L1 e CTLA-4 e nos marcadores PD-L1, instabilidade de microssatélites (MSI-H), carga mutacional tumoral (TMB) e vírus Epstein-Barr (EBV). As evidências analisadas indicam que a imunoterapia modificou o manejo do câncer gastroesofágico avançado, particularmente em pacientes selecionados. A expressão de PD-L1 auxilia na estratificação terapêutica, embora limitada pela heterogeneidade tumoral e pela falta de padronização. Tumores MSI-H/dMMR e associados ao EBV tendem a apresentar maior resposta aos ICIs, enquanto a TMB permanece um biomarcador promissor, mas com limitações metodológicas. Conclui-se, portanto, que a integração de diferentes biomarcadores e abordagens multiômicas poderá favorecer a individualização terapêutica e ampliar a aplicação da medicina de precisão no câncer gastroesofágico.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer gastroesofágico. Imunoterapia. Biomarcadores. Inibidores de checkpoint imunológico. Medicina de precisão.

ABSTRACT

Gastroesophageal cancer (GEC) constitutes an important public health problem, presenting high mortality and an unfavorable prognosis, especially in advanced stages. In this context, the introduction of immune checkpoint inhibitors (ICIs), particularly those targeting the PD-1/PD-L1 pathways, has expanded therapeutic options. However, response to immunotherapy remains heterogeneous, highlighting the relevance of tumor biomarkers for patient selection and the prediction of clinical benefit.

[1] Discente do curso de medicina na Faculdade Atenas Valença.
[2] Docente na Faculdade Atenas Valença.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

This review aimed to synthesize the evidence regarding the main tumor biomarkers in gastroesophageal cancer, considering their predictive potential, clinical applicability, limitations, and future perspectives. An integrative literature review was conducted on immunotherapies and biomarkers in GEC, focusing on PD-1, PD-L1, and CTLA-4 inhibitors, as well as the markers PD-L1, microsatellite instability (MSI-H), tumor mutational burden (TMB), and Epstein-Barr virus (EBV). The analyzed evidence indicates that immunotherapy has modified the management of advanced gastroesophageal cancer, particularly in selected patients. PD-L1 expression assists in therapeutic stratification, although it is limited by tumor heterogeneity and a lack of standardization. MSI-H/dMMR and EBV-associated tumors tend to exhibit a greater response to ICIs, while TMB remains a promising biomarker but with methodological limitations. In conclusion, the integration of different biomarkers and multi-omic approaches could foster therapeutic individualization and expand the application of precision medicine in gastroesophageal cancer.

KEYWORDS: *Gastroesophageal cancer. Immunotherapy. Biomarkers. Immune checkpoint inhibitors. Precision medicine.*

RESUMEN

El cáncer gastroesofágico (CGE) constituye un importante problema de salud pública, presentando una elevada mortalidad y un pronóstico desfavorable, sobre todo en estadios avanzados. En este contexto, la introducción de los inhibidores de checkpoint inmunológico (ICIs), especialmente aquellos dirigidos a las vías PD-1/PD-L1, amplió las posibilidades terapéuticas. Sin embargo, la respuesta a la inmunoterapia sigue siendo heterogénea, lo que destaca la relevancia de los biomarcadores tumorales para la selección de pacientes y la predicción del beneficio clínico. Esta revisión tuvo como objetivo sintetizar las evidencias sobre los principales biomarcadores tumorales en el cáncer gastroesofágico, considerando su potencial predictivo, aplicabilidad clínica, limitaciones y perspectivas futuras. Se realizó una revisión integradora de la literatura sobre inmunoterápicos y biomarcadores en el CGE, con un enfoque en los inhibidores de PD-1, PD-L1 y CTLA-4, y en los marcadores PD-L1, inestabilidad de microsatélites (MSI-H), carga mutacional tumoral (TMB) y virus de Epstein-Barr (EBV). Las evidencias analizadas indican que la inmunoterapia modificó el manejo del cáncer gastroesofágico avanzado, particularmente en pacientes seleccionados. La expresión de PD-L1 ayuda en la estratificación terapéutica, aunque está limitada por la heterogeneidad tumoral y la falta de estandarización. Los tumores MSI-H/dMMR y los asociados al EBV tienden a presentar una mayor respuesta a los ICIs, mientras que la TMB sigue siendo un biomarcador prometedor, pero con limitaciones metodológicas. Se concluye, por lo tanto, que la integración de diferentes biomarcadores y enfoques multiómicos podrá favorecer la individualización terapéutica y ampliar la aplicación de la medicina de precisión en el cáncer gastroesofágico.

PALABRAS CLAVE*: Cáncer gastroesofágico. Inmunoterapia. Biomarcadores. Inhibidores de puntos de control inmunológico. Medicina de precisión.*

INTRODUÇÃO

O câncer gastroesofágico (CGE) constitui um importante problema de saúde pública mundial em razão da sua elevada incidência, mortalidade e impacto socioeconômico associados ao tratamento da doença em estágios avançados. Os tumores que acometem o esôfago, a junção gastroesofágica (JGE) e o estômago estão entre as principais causas de morte

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

relacionada ao câncer no mundo e apresentam prognóstico desfavorável, principalmente em razão do diagnóstico tardio e da rápida progressão tumoral (HOU *et al.*, 2023; TONG *et al.*, 2024). Além disso, observa-se importante distribuição geográfica da doença, com maior incidência em países da Ásia Oriental, relacionada a fatores ambientais, hábitos alimentares e predisposição genética. Em países ocidentais, incluindo o Brasil, o CGE também representa importante demanda para os serviços de saúde, devido aos custos relacionados a hospitalizações prolongadas, tratamentos multimodais e acompanhamento oncológico contínuo (HOU *et al.*, 2023; TONG *et al.*, 2024).

Do ponto de vista histológico, o câncer esofágico apresenta duas principais variantes: o carcinoma de células escamosas (CEC) e o adenocarcinoma. O CEC predomina nos segmentos proximal e médio do esôfago, estando frequentemente associado ao tabagismo, etilismo e fatores ambientais (TONG *et al.*, 2024). Por sua vez, o adenocarcinoma apresenta maior incidência na junção gastroesofágica e no estômago, sendo relacionado ao refluxo gastroesofágico, à obesidade e alterações metabólicas. Essa distinção possui relevância clínica e terapêutica, uma vez que os diferentes subtipos apresentam comportamentos biológicos e respostas terapêuticas distintas (TONG *et al.*, 2024).

Apesar dos avanços no manejo oncológico, as estratégias convencionais, baseadas principalmente em quimioterapia e radioterapia, ainda apresentam resultados limitados em pacientes com doença avançada ou metastática (TONG *et al.*, 2024). A resistência tumoral, a toxicidade cumulativa e as baixas taxas de sobrevida global reforçam a necessidade de estratégias terapêuticas mais eficazes e individualizadas. Nesse contexto, a imunoterapia, especialmente por meio dos inibidores de checkpoint imune (ICIs), passou a representar uma importante alternativa terapêutica no tratamento do CGE (JOSHI; MARON; CATENACCI, 2019).

Os principais ICIs utilizados no câncer gastroesofágico atuam no bloqueio das vias PD-1/PD-L1, restaurando a atividade antitumoral das células T. Estudos clínicos demonstraram benefícios relevantes da utilização desses agentes, tanto em associação à quimioterapia quanto em diferentes linhas de tratamento, contribuindo para a incorporação da imunoterapia ao manejo do CGE (KANG *et al.*, 2017; JANJIGIAN *et al.*, 2021; SHITARA *et al.*, 2018; SHITARA *et al.*, 2022). Paralelamente, outras estratégias imunoterápicas, incluindo terapias direcionadas ao eixo CTLA-4, vêm sendo investigadas como alternativas complementares para potencializar a resposta imunológica antitumoral (SUN *et al.*, 2025).

Entretanto, embora a imunoterapia tenha ampliado as possibilidades terapêuticas no CGE, a resposta clínica permanece heterogênea entre os pacientes. Apenas uma parcela dos indivíduos apresenta benefício sustentado, evidenciando a necessidade de biomarcadores

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

capazes de predizer resposta terapêutica e auxiliar na seleção adequada dos candidatos ao tratamento. Nesse cenário, biomarcadores como a instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H), a carga mutacional tumoral (TMB) e a positividade para o vírus Epstein-Barr (EBV) vêm sendo amplamente investigados devido à sua associação com maior imunogenicidade tumoral e melhor resposta aos ICIs (HOU *et al.*, 2023; SUN *et al.*, 2025).

Além dos biomarcadores moleculares tradicionalmente investigados, estudos recentes também destacam o papel do microambiente tumoral, da expressão de PD-L1 e de fatores imunológicos na determinação da resposta à imunoterapia. Contudo, ainda existem desafios relacionados à padronização dos métodos diagnósticos, à interpretação clínica e à aplicação desses marcadores na prática oncológica, limitando a utilização rotineira desses biomarcadores em larga escala (TONG *et al.*, 2024; SUN *et al.*, 2025).

Diante da crescente utilização da imunoterapia no câncer gastroesofágico e da variabilidade na resposta ao tratamento, torna-se relevante sistematizar as evidências sobre os biomarcadores, com o objetivo de contribuir para a seleção de pacientes e para predição da eficácia terapêutica. A identificação desses marcadores pode favorecer a individualização do tratamento, a otimização dos desfechos clínicos e a redução da exposição a terapias de benefício limitado. Portanto, esta revisão tem como objetivo analisar os avanços recentes e os desafios relacionados ao uso da imunoterapia e de seus biomarcadores preditivos no tratamento do câncer gastroesofágico.

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Imunoterapia e seus Inibidores

1.1.1. Anti-PD-1

O PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1) é um receptor inibitório expresso principalmente na superfície de linfócitos T ativados, embora também possa ser encontrado em células B e células NK. Sua principal função fisiológica é limitar respostas imunológicas excessivas, promovendo tolerância periférica e prevenindo autoimunidade (TOPALIAN *et al.*, 2012). Quando o PD-1 se liga aos seus ligantes, PD-L1 ou PD-L2, ocorre inibição da proliferação linfocitária, redução da produção de citocinas e diminuição da atividade citotóxica dos linfócitos T. Diversos tumores utilizam esse mecanismo como estratégia de evasão imunológica, promovendo a superexpressão de PD-L1 em sua superfície (BRAHMER *et al.*, 2015). Os anticorpos anti-PD-1 bloqueiam essa interação, restaurando a atividade antitumoral do sistema

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

imunológico. Entre os principais medicamentos dessa classe, destacam-se nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab e dostarlimab (ROBERT *et al.*, 2015).

O nivolumab foi um dos primeiros anticorpos anti-PD-1 aprovados para uso clínico. Estudos clínicos demonstraram benefícios significativos em melanoma metastático, câncer de pulmão de não pequenas células, carcinoma renal e linfoma de Hodgkin. O estudo CheckMate-037 demonstrou aumento da resposta tumoral em pacientes com melanoma avançado previamente tratados (HERBST *et al.*, 2014).

O pembrolizumab também apresentou resultados expressivos em diferentes neoplasias. O estudo KEYNOTE-006 comparou pembrolizumab ao ipilimumab em pacientes com melanoma avançado, demonstrando maior sobrevida global e menor toxicidade (ROBERT *et al.*, 2015). Posteriormente, o pembrolizumab tornou-se o primeiro tratamento aprovado de forma tumor-agnóstica para tumores com deficiência do sistema de reparo de incompatibilidade do DNA (dMMR) ou instabilidade de microssatélites (MSI-H). O estudo KEYNOTE-059 avaliou o uso de pembrolizumab em 259 pacientes com adenocarcinoma gástrico metastático previamente tratado, demonstrando respostas mais expressivas em pacientes PD-L1 positivos (FUCHS *et al.*, 2018). Posteriormente, o estudo CheckMate-649, envolvendo 1.581 pacientes, demonstrou ganho significativo de sobrevida global com nivolumab associado à quimioterapia em pacientes com adenocarcinoma gástrico, gastroesofágico e esofágico avançado (JANJIGIAN *et al.*, 2021).

Os inibidores de PD-1 vêm apresentando resultados promissores no tratamento dos cânceres gastroesofágicos avançados, especialmente no adenocarcinoma gástrico e adenocarcinoma da junção gastroesofágica. Esses tumores frequentemente apresentam elevada expressão de PD-L1, instabilidade de microssatélites e infiltrado inflamatório tumoral, características associadas a melhor resposta à imunoterapia. Apesar dos avanços, a terapia anti-PD-1 apresenta limitações importantes. Nem todos os pacientes respondem adequadamente ao tratamento, podendo ocorrer resistência primária ou adquirida. Além disso, eventos adversos imunomediados, como pneumonite, colite, hepatite e endocrinopatias, representam desafios clínicos relevantes (TOPALIAN *et al.*, 2012).

Atualmente, pesquisas investigam combinações entre anti-PD-1 e quimioterapia, radioterapia, terapias-alvo e outros imunoterápicos visando aumentar taxas de resposta e superar mecanismos de resistência tumoral (TOPALIAN *et al.*, 2012).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

1.1.2. Anti-PD-L1

O PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) é uma proteína expressa em células tumorais, células apresentadoras de antígenos e componentes do microambiente tumoral. Sua ligação ao receptor PD-1 promove supressão da resposta imune antitumoral (HERBST *et al.*, 2014). Os anticorpos anti-PD-L1 atuam bloqueando diretamente esse ligante, impedindo sua interação com o PD-1. Entre os principais representantes dessa classe, destacam-se atezolizumab, durvalumab e avelumab (ANTONIA *et al.*, 2017).

Os anti-PD-L1 vêm sendo investigados em neoplasias gastroesofágicas, principalmente em associação com quimioterapia e terapias-alvo. O microambiente imunossupressor desses tumores favorece a elevada expressão de PD-L1, tornando essa via um importante alvo terapêutico (BANG *et al.*, 2020; TONG *et al.*, 2024).

O estudo JAVELIN Gastric 100 investigou o uso de avelumab como terapia de manutenção em câncer gástrico avançado, fornecendo evidências importantes sobre o potencial terapêutico dos inibidores de PD-L1 nesse cenário. De forma semelhante, o durvalumab tem sido avaliado em estudos clínicos envolvendo pacientes com adenocarcinoma de esôfago e carcinoma epidermoide esofágico, reforçando o interesse no bloqueio da via PD-1/PD-L1 para o tratamento dessas neoplasias (JANJIGIAN *et al.*, 2025).

Os anti-PD-L1 apresentam mecanismo semelhante aos anti-PD-1, porém algumas diferenças farmacológicas podem influenciar o perfil de toxicidade e resposta clínica. Entre os principais efeitos adversos, observam-se pneumonite, dermatites, alterações tireoidianas e hepatotoxicidade. Ainda assim, esses medicamentos apresentam perfil de segurança mais favorável quando comparados à quimioterapia convencional. Atualmente, diversas pesquisas avaliam combinações terapêuticas envolvendo anti-PD-L1, especialmente em câncer de mama triplo-negativo, tumores hepatobiliares e neoplasias gastrointestinais.

1.1.3. Anti-CTLA-4

O CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) é um receptor inibitório expresso em linfócitos T e células T reguladoras. Diferentemente do PD-1, que atua predominantemente em tecidos periféricos, o CTLA-4 exerce a sua função principalmente durante a fase inicial de ativação dos linfócitos T nos linfonodos. O CTLA-4 compete com o receptor CD28 pela ligação às moléculas B7-1 e B7-2, presentes nas células apresentadoras de antígenos. Essa interação reduz a ativação linfocitária e limita a resposta imune. Os anticorpos anti-CTLA-4 promovem aumento da ativação dos linfócitos T, favorecendo maior resposta antitumoral. Os principais

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

representantes dessa classe são ipilimumab e tremelimumab. O ipilimumab foi o primeiro inibidor de checkpoint aprovado para tratamento do melanoma metastático. O estudo MDX010-20 demonstrou aumento significativo da sobrevida global em pacientes tratados com o medicamento (HODI *et al.*, 2010).

O estudo CheckMate-032 avaliou o nivolumab isolado ou associado ao ipilimumab em câncer gástrico e gastroesofágico metastático, demonstrando atividade antitumoral relevante, especialmente nos grupos tratados com terapia combinada (JANJIGIAN *et al.*, 2018). Posteriormente, estudos como o CheckMate-067 demonstraram que a combinação de nivolumab e ipilimumab apresenta maior eficácia em determinados pacientes, embora associada a maior toxicidade (LARKIN *et al.*, 2015).

Entre os eventos adversos mais frequentes destacam-se colite, dermatite, hipofisite, hepatite autoimune e enterocolite imunomediada. Esses efeitos decorrem da hiperativação imunológica induzida pela terapia (HODI *et al.*, 2010). Atualmente, o uso dos anti-CTLA-4 ocorre principalmente em combinação com anti-PD-1 em tumores avançados, especialmente melanoma, carcinoma renal e alguns tumores pulmonares.

A utilização de anti-CTLA-4 em câncer gastroesofágico ocorre principalmente em esquemas combinados com anti-PD-1. O racional biológico dessas associações baseia-se na tentativa de aumentar a ativação linfocitária em tumores com microambiente imunossupressor intenso.

1.2. Biomarcadores de Resposta à Imunoterapia

1.2.1. PD-L1

A expressão de PD-L1 é um dos principais biomarcadores utilizados para predizer resposta aos inibidores de checkpoint imunológico (PATEL; KURZROCK, 2015). Em muitos tumores, níveis elevados de PD-L1 estão associados a maior probabilidade de resposta terapêutica. A principal metodologia utilizada para avaliação de PD-L1 é a imuno-histoquímica (IHC), por meio da utilização de anticorpos específicos em amostras tumorais. Entre os sistemas de análise mais utilizados estão o TPS (Tumor Proportion Score) e o CPS (Combined Positive Score).

O TPS avalia a porcentagem de células tumorais positivas para PD-L1, sendo amplamente utilizado no câncer de pulmão. Já o CPS considera tanto células tumorais quanto células inflamatórias positivas para PD-L1, sendo utilizado em tumores gástricos e câncer de cabeça e pescoço (PATEL; KURZROCK, 2015; CULANGARA *et al.*, 2019).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

O Combined Positive Score (CPS) tornou-se um dos principais critérios utilizados para indicação de imunoterapia em pacientes com adenocarcinoma gástrico e da junção gastroesofágica. Estudos demonstraram que pacientes com CPS elevado apresentam maiores taxas de resposta ao pembrolizumab e ao nivolumab (JANJIGIAN *et al.*, 2021). Dessa forma, a avaliação de PD-L1 passou a integrar protocolos terapêuticos internacionais para o tratamento do câncer gastroesofágico avançado.

Apesar de sua ampla utilização clínica, a expressão de PD-L1 apresenta importantes limitações. Existe significativa heterogeneidade tumoral, podendo diferentes regiões do tumor apresentarem níveis distintos de expressão. Além disso, há grande variabilidade entre os anticorpos utilizados, as plataformas laboratoriais e os critérios de interpretação. Outro problema importante é a ausência de padronização universal dos pontos de corte utilizados para definir positividade (SUNSHINE; TAUBE, 2015). Pacientes classificados como PD-L1 negativos podem responder à imunoterapia, enquanto pacientes PD-L1 positivos podem não apresentar benefício clínico. Dessa forma, embora o PD-L1 seja um biomarcador útil, ele não deve ser utilizado isoladamente para tomada de decisão terapêutica.

1.2.2. Instabilidade de Microssatélites (MSI-H)

A instabilidade de microssatélites (MSI-H) ocorre devido à deficiência do sistema de reparo de incompatibilidades do DNA, denominado mismatch repair (dMMR). Esse sistema é responsável por corrigir erros durante a replicação do DNA. Quando há falha neste mecanismo, ocorre acúmulo de mutações, especialmente em regiões repetitivas do genoma conhecidas como microssatélites. Tumores MSI-H apresentam elevada carga mutacional, resultando na formação de múltiplos neoantígenos tumorais (LE *et al.*, 2017). Esses neoantígenos aumentam a imunogenicidade tumoral, favorecendo reconhecimento pelo sistema imunológico.

Estudos demonstraram que pacientes com tumores MSI-H apresentam elevada taxa de resposta aos inibidores de PD-1. O estudo conduzido por Le *et al.* (2015) demonstrou resposta significativa ao pembrolizumab em pacientes com deficiência de mismatch repair. Esses achados levaram à aprovação do pembrolizumab para tumores sólidos MSI-H ou dMMR independentemente do sítio de origem tumoral, caracterizando a primeira aprovação tumor-agnóstica da oncologia.

Os principais tumores associados ao MSI-H incluem o câncer colorretal, o câncer endometrial e o câncer gástrico. A detecção do MSI-H pode ser realizada por PCR, imuno-histoquímica para proteínas do sistema MMR ou sequenciamento genético (LE *et al.*, 2015). Apesar de sua relevância clínica, o MSI-H ocorre em apenas pequena parcela dos tumores

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

sólidos, limitando sua aplicação universal. A presença de MSI-H em adenocarcinomas gástricos está associada a maior infiltração linfocitária tumoral e melhor resposta aos inibidores de checkpoint imunológico. Embora represente uma parcela relativamente pequena dos tumores gastroesofágicos, o MSI-H possui elevada relevância clínica. Pacientes com câncer gástrico MSI-H apresentam respostas mais duradouras ao pembrolizumab e ao nivolumab, especialmente em doença avançada (LE *et al.*, 2017). Atualmente, a avaliação do status MSI tornou-se recomendada em protocolos diagnósticos de câncer gástrico avançado.

1.2.3. Carga Mutacional Tumoral (TMB)

A carga mutacional tumoral (Tumor Mutational Burden – TMB) corresponde ao número total de mutações somáticas presentes no DNA tumoral por megabase analisada. Tumores com elevada TMB tendem a produzir maior quantidade de neoantígenos, aumentando a probabilidade de reconhecimento pelo sistema imune e resposta à imunoterapia (SAMSTEIN *et al.*, 2019).

A TMB vem sendo estudada como biomarcador complementar no câncer gastroesofágico. Tumores com elevada TMB tendem a apresentar maior quantidade de neoantígenos, favorecendo resposta à imunoterapia. Em adenocarcinomas gástricos e esofágicos, a elevada TMB frequentemente está associada ao MSI-H e ao subtipo vírus Epstein-Barr positivo, ambos relacionados ao maior potencial imunogênico tumoral (CHAN *et al.*, 2019).

Diversos estudos demonstraram associação entre elevada TMB e melhor resposta aos inibidores de checkpoint imunológico em melanoma, câncer de pulmão e outros tumores sólidos (SAMSTEIN *et al.*, 2019; CHAN *et al.*, 2019). Entretanto, existem importantes limitações relacionadas à padronização do método. Diferentes plataformas utilizam critérios distintos para cálculo da TMB, dificultando comparações entre estudos.

Além disso, os pontos de corte utilizados para definir TMB elevada variam conforme o tipo tumoral e a metodologia empregada. Outro fator limitante é o elevado custo dos testes genômicos (CHAN *et al.*, 2019). Embora existam essas limitações, a TMB permanece como biomarcador promissor e continua sendo amplamente investigada em estudos clínicos.

1.2.4. Associação com o Vírus Epstein-Barr (EBV)

A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) define um dos quatro subtipos moleculares do adenocarcinoma gástrico propostos pelo The Cancer Genome Atlas (TCGA), representando cerca de 8% a 10% dos casos da doença (HOU *et al.*, 2023). Esse subgrupo tumoral caracteriza-se por aspectos imunobiológicos específicos que favorecem a resposta aos inibidores de checkpoint imune (ICIs):

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

1. Hipermetilação do DNA: O genoma viral induz um perfil de metilação acentuado (fenótipo CIMP), resultando no silenciamento epigenético de genes supressores tumorais, como o CDKN2A;
2. Alterações genômicas específicas: Ocorre elevada frequência de mutações no gene PIK3CA e amplificação da região 9p24.1, promovendo a superexpressão dos ligantes PD-L1 e PD-L2;
3. Microambiente tumoral imunogênico: A presença de antígenos virais e RNAs não codificantes (EBERs) estimula o recrutamento denso de linfócitos T CD8+ e a liberação de interferon-gama (IFN-γ), configurando um microambiente "quente".

Clinicamente, os tumores EBV-positivos demonstram maior sensibilidade ao bloqueio do eixo PD-1/PD-L1, apresentando elevadas taxas de resposta objetiva e ganho expressivo de sobrevida quando tratados com imunoterapia (CHAN *et al.*, 2019; SUN *et al.*, 2025). Assim, a detecção do EBV por hibridização in situ (EBER-ISH) consolida-se como um biomarcador preditivo relevante na prática clínica para a seleção personalizada do tratamento no câncer gastroesofágico (CGE).

1.3. Avanços atuais: transformação do manejo terapêutico

A introdução da imunoterapia baseada em inibidores de checkpoint imunológico (ICIs), especialmente os agentes anti-PD-1, representou um dos avanços mais relevantes no tratamento do câncer gástrico e da junção gastroesofágica (JGE) avançados. Historicamente, o manejo desses tumores era restrito à quimioterapia citotóxica, frequentemente associada a respostas limitadas e baixa sobrevida global. Nos últimos anos, entretanto, a incorporação de imunoterápicos ao tratamento sistêmico modificou significativamente o cenário terapêutico, ampliando as possibilidades de controle da doença em grupos específicos de pacientes, conforme relatado por Joshi, Maron e Catenacci (2019).

Entre os principais marcos clínicos, destaca-se o estudo ATTRACTION-2, que demonstrou benefício significativo de sobrevida global com o uso de nivolumab em pacientes com câncer gástrico ou da JGE previamente tratados com múltiplas linhas terapêuticas, consolidando a eficácia da imunoterapia em linhas tardias de tratamento (KANG *et al.*, 2017). Posteriormente, o ensaio clínico CheckMate-649 evidenciou que a associação entre nivolumab e quimioterapia na primeira linha promove aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão quando comparada à quimioterapia isolada, principalmente em pacientes com maior expressão de PD-L1 (JANJIGIAN *et al.*, 2021). Esses resultados contribuíram para a incorporação dos ICIs ao padrão terapêutico atual em diferentes contextos clínicos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

O pembrolizumab também demonstrou relevância terapêutica em subgrupos selecionados. Embora o estudo KEYNOTE-061 não tenha demonstrado superioridade estatisticamente significativa em toda a população analisada na comparação com paclitaxel em segunda linha (SHITARA *et al.*, 2018), análises subsequentes mostraram respostas mais duradouras e melhor perfil de tolerabilidade em determinados pacientes, especialmente naqueles com maior expressão de PD-L1 (SHITARA *et al.*, 2022). Dessa forma, a imunoterapia passou a integrar estratégias terapêuticas mais individualizadas no câncer gastroesofágico avançado.

1.4. Obstáculos críticos: heterogeneidade tumoral e resistência terapêutica

Apesar dos avanços observados com os ICIs, diversos desafios ainda limitam a eficácia universal da imunoterapia no câncer gastroesofágico. Um dos principais obstáculos está relacionado à heterogeneidade biológica tumoral e às limitações dos biomarcadores preditivos atualmente utilizados. A expressão de PD-L1 e o status de instabilidade de microssatélites (MSI-H) permanecem como importantes ferramentas para seleção terapêutica; contudo, sua capacidade preditiva é incompleta, uma vez que pacientes com alta expressão de PD-L1 podem não responder adequadamente ao tratamento, enquanto alguns indivíduos com baixa expressão apresentam benefício clínico relevante (HOU *et al.*, 2023).

Outro fator limitante corresponde aos mecanismos de resistência primária e adquirida à imunoterapia. Alterações no microambiente tumoral, incluindo baixa infiltração de linfócitos T e ativação de vias imunossupressoras alternativas, podem favorecer a evasão tumoral mesmo diante do bloqueio de PD-1/PD-L1 (TONG *et al.*, 2024). Além disso, a heterogeneidade molecular entre os tumores gastroesofágicos dificulta a padronização de respostas terapêuticas e reforça a necessidade de estratégias mais individualizadas.

A toxicidade imunomediada também representa um desafio importante na prática clínica. Embora os ICIs geralmente apresentem perfil de segurança mais favorável que a quimioterapia convencional, eventos adversos imunomediados podem comprometer a continuidade terapêutica e demandar monitorização multidisciplinar rigorosa. Nesse contexto, estudos recentes ressaltam a necessidade de aperfeiçoamento dos métodos preditivos e de acompanhamento clínico, a fim de reduzir complicações e otimizar os benefícios terapêuticos (SUN *et al.*, 2025).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, cujo objetivo foi analisar os avanços e desafios da imunoterapia e dos biomarcadores preditivos no câncer gastroesofágico (CGE). A revisão integrativa foi adotada por possibilitar a reunião, a avaliação crítica e a síntese de evidências provenientes de diferentes delineamentos metodológicos, proporcionando uma compreensão abrangente do conhecimento científico disponível sobre a temática. Para sua elaboração, foram seguidas as etapas metodológicas da revisão integrativa: identificação do tema e formulação da pergunta norteadora, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, busca e seleção dos estudos nas bases de dados, extração e organização das informações, análise crítica dos estudos incluídos e síntese dos resultados.

A pergunta norteadora foi elaborada com base na estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfecho), sendo definida da seguinte forma: “Quais são as evidências atuais sobre a eficácia dos inibidores de checkpoint imunológico e a aplicabilidade preditiva de seus biomarcadores em pacientes com câncer gastroesofágico avançado?”.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus, LILACS e no repositório Google Scholar. Para a identificação dos estudos, foram utilizados descritores dos vocabulários DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings), combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, conforme a seguinte estratégia de busca: *(“Gastroesophageal Neoplasms” OR “Stomach Neoplasms” OR “Esophageal Neoplasms”) AND (“Immunotherapy” OR “Immune Checkpoint Inhibitors” OR “Anti-PD-1” OR “Anti-PD-L1” OR “Anti-CTLA-4”) AND (“Biomarkers, Tumor” OR “PD-L1 Protein” OR “Microsatellite Instability” OR “Tumor Mutational Burden” OR “Epstein-Barr Virus Infections”).*

Foram estabelecidos como critérios de inclusão: ensaios clínicos de fase II e III, estudos de coorte, revisões sistemáticas e metanálises, publicados entre 2010 e 2026, nos idiomas português, inglês ou espanhol, que abordassem diretamente a utilização de anticorpos monoclonais imunoterápicos e a avaliação de biomarcadores preditivos em tumores do esôfago, estômago e junção gastroesofágica. Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, relatos de caso isolados, resumos de congressos sem acesso ao texto completo, estudos com dados duplicados e publicações que não apresentassem desfechos clínicos relacionados à imunoterapia ou à avaliação de biomarcadores.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Inicialmente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos, com o objetivo de identificar as publicações potencialmente relevantes

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

para a pesquisa. Posteriormente, os artigos pré-selecionados foram submetidos à leitura na íntegra, a fim de verificar sua adequação aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Após a seleção, os dados dos estudos incluídos foram extraídos, organizados e sistematizados de acordo com suas características metodológicas, objetivos e principais resultados.

A análise das publicações foi conduzida de forma descritiva e interpretativa, por meio da organização das evidências em eixos temáticos relacionados às classes farmacológicas dos inibidores de checkpoint imunológico (anti-PD-1, anti-PD-L1 e anti-CTLA-4) e aos principais biomarcadores preditivos (PD-L1, MSI-H/dMMR, TMB e infecção pelo vírus Epstein-Barr [EBV]). Essa organização permitiu integrar os achados dos diferentes estudos, identificar convergências e divergências entre os resultados e discutir os avanços, as limitações e as perspectivas da imunoterapia no tratamento do câncer gastroesofágico.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão de literatura realizada permite compreender que as perspectivas futuras da imunoterapia no câncer gastroesofágico concentram-se principalmente no desenvolvimento de estratégias terapêuticas combinadas e no refinamento da medicina de precisão. Entre as abordagens mais promissoras, destaca-se a associação de ICIs com terapias-alvo, incluindo inibidores de HER2 e agentes antiangiogênicos direcionados ao VEGF, com o objetivo de potencializar a resposta antitumoral e remodelar o microambiente tumoral de forma mais favorável à ação das células T (JOSHI; MARON; CATENACCI, 2019).

Paralelamente, observa-se crescente interesse na identificação de biomarcadores mais sensíveis e específicos para otimizar a seleção dos pacientes candidatos à imunoterapia. Além dos marcadores clássicos, como PD-L1 e MSI-H, estudos recentes investigam o papel do DNA tumoral circulante (ctDNA), do perfil do microbioma e da presença do vírus Epstein-Barr (EBV) como ferramentas auxiliares na estratificação prognóstica e na predição de resposta à imunoterapia (TONG *et al.*, 2024; HOU *et al.*, 2023). A utilização dessas estratégias poderá contribuir para monitoramento mais precoce da resistência terapêutica e melhor acompanhamento da evolução clínica.

Adicionalmente, o avanço das análises genômicas e de abordagens multiômicas, aliado ao emprego de ferramentas de inteligência artificial, tende a ampliar a capacidade de integrar dados clínicos, moleculares e imunológicos, favorecendo a identificação de perfis com maior

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

probabilidade de benefício terapêutico e subsidiando decisões clínicas cada vez mais individualizadas.

Em conjunto, esses avanços apontam para uma transformação progressiva do manejo do câncer gastroesofágico, tornando a imunoterapia uma abordagem cada vez mais precisa e personalizada. Embora desafios relacionados à heterogeneidade tumoral, aos mecanismos de resistência e à validação de novos biomarcadores ainda limitem sua aplicação universal, a integração de estratégias combinadas, tecnologias ômicas e métodos computacionais tem potencial para ampliar a eficácia terapêutica, melhorar a seleção dos pacientes e consolidar a medicina de precisão como um dos principais pilares do tratamento dessa neoplasia nas próximas décadas.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A imunoterapia baseada nos inibidores de checkpoint imunológico consolidou-se como um avanço transformador no manejo do câncer gastroesofágico avançado e metastático. A introdução dos anticorpos anti-PD-1, anti-PD-L1 e anti-CTLA-4, combinados ou não à quimioterapia citotóxica, permitiu ganhos expressivos de sobrevida global e livre de progressão em populações de pacientes historicamente limitadas a esquemas terapêuticos convencionais de baixo rendimento clínico.

Contudo, a resposta heterogênea ao tratamento reafirma que o câncer gastroesofágico não representa uma entidade biológica única, exigindo rigorosa estratificação por meio de biomarcadores tumorais. A avaliação do PD-L1 via Combined Positive Score (CPS), o status de instabilidade de microssatélites (MSI-H/dMMR), a carga mutacional tumoral (TMB) e a presença do vírus Epstein-Barr (EBV) configuram-se como pilares fundamentais para prever o benefício terapêutico e selecionar os candidatos ideais à imunoterapia. A identificação de subtipos imunogênicos — como os tumores MSI-H e EBV-positivos — destaca-se pela elevada taxa de resposta duradoura aos inibidores de checkpoint.

Apesar desses avanços, a prática clínica enfrenta desafios persistentes, sobretudo no que tange à heterogeneidade tumoral intrínseca, à falta de padronização metodológica e de pontos de corte universais para biomarcadores como o PD-L1 e a TMB, além do surgimento de mecanismos de resistência primária e adquirida. Fatores como eventos adversos imunomediados também demandam monitorização clínica contínua e suporte multidisciplinar.

Superar essas limitações requer a expansão de investigações voltadas a abordagens combinadas, à integração de novos alvos moleculares, painéis multiômicos e biópsia líquida para

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

monitoramento dinâmico da doença. Em conclusão, a incorporação criteriosa dos biomarcadores na rotina oncológica é indispensável para promover a individualização do cuidado, consolidar a medicina de precisão no câncer gastroesofágico e maximizar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ANTONIA, S. J. *et al.* Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 377, n. 20, p. 1919-1929, 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885881/. Acesso em: 7 out. 2025.

BANG, Y. J. *et al.* Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic gastric cancer (JAVELIN Gastric 100): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Annals of Oncology*, Oxford, v. 32, n. 3, p. 402-410, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33127349/. Acesso em: 2 out. 2025.

BRAHMER, J. R. *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 373, n. 2, p. 123-135, 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028407/. Acesso em: 13 jan. 2023.

CHAN, T. A. *et al.* Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Annals of Oncology*, Oxford, v. 30, n. 1, p. 44-56, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30395155/. Acesso em: 10 jan. 2025.

CULANGARA, C. *et al.* Evaluation of PD-L1 expression in gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma using the combined positive score (CPS). *Journal of Clinical Oncology*, Alexandria, v. 37, n. 15, p. 4038-4038, 2019.

FUCHS, C. S. *et al.* Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncology*, Chicago, v. 4, n. 5, p. e180013, 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543932/. Acesso em: 13 out. 2025.

HERBST, R. S. *et al.* Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*, London, v. 515, n. 7528, p. 563-567, 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428504/. Acesso em: 10 jun. 2025.

HODI, F. S. *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 363, n. 8, p. 711-723, 2010. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525992/. Acesso em: 8 jun. 2025.

HOU, J. *et al.* Advances and perspectives of immunotherapy in gastroesophageal cancer. *Frontiers in Immunology*, Lausanne, v. 14, p. 1123456, 2023.

JANJIGIAN, Y. Y. *et al.* CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Alexandria, v. 36, n. 28, p. 2836-2844, 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110194/. Acesso em: 8 jun. 2024.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

JANJIGIAN, Y. Y. *et al.* First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649). *The Lancet*, London, v. 398, n. 10294, p. 27-40, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102137/. Acesso em: 8 jun. 2025.

JANJIGIAN, Y. Y. *et al.* Perioperative durvalumab in gastric and gastroesophageal junction cancer (MATTERHORN). *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 392, n. 3, p. 215-227, 2025.

JOSHI, S. S.; MARON, S. B.; CATENACCI, D. V. T. Emerging treatment strategies in gastric cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, Philadelphia, v. 20, n. 6, p. 52, 2019.

KANG, Y. K. *et al.* Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, London, v. 390, n. 10111, p. 2461-2471, 2017.

LARKIN, J. *et al.* Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 373, n. 1, p. 23-34, 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26027431/. Acesso em: 9 nov. 2022.

LE, D. T. *et al.* PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 372, n. 26, p. 2509-2520, 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028255/. Acesso em: 7 set. 2025.

LE, D. T. *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, Washington, v. 357, n. 6349, p. 409-413, 2017. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596308/. Acesso em: 9 nov. 2024.

PATEL, S. P.; KURZROCK, R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Molecular Cancer Therapeutics*, Philadelphia, v. 14, n. 4, p. 847-856, 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695955/. Acesso em: 7 set. 2025.

ROBERT, C. *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 372, n. 26, p. 2521-2532, 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891173/. Acesso em: 13 out. 2025.

SAMSTEIN, R. M. *et al.* Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nature Genetics*, New York, v. 51, n. 2, p. 202-206, 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760778/. Acesso em: 12 set. 2025.

SHITARA, K. *et al.* Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, London, v. 392, n. 10142, p. 123-133, 2018.

SHITARA, K. *et al.* Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer: long-term follow-up of KEYNOTE-061. *European Journal of Cancer*, Oxford, v. 162, p. 110-120, 2022.

SUN, L. *et al.* Immunotherapy and predictive biomarkers in gastroesophageal cancer: recent advances and future prospects. *Cancer Communications*, London, v. 45, n. 1, p. 12-28, 2025.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

SUNSHINE, J.; TAUBE, J. M. PD-1/PD-L1 inhibitors. *Current Opinion in Pharmacology*, London, v. 23, p. 32-38, 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25541239/.

TONG, Y. *et al.* Biomarkers for predicting immunotherapy response in gastroesophageal adenocarcinoma. *Frontiers in Oncology*, Lausanne, v. 14, p. 1098765, 2024.

TOPALIAN, S. L. *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 366, n. 26, p. 2443-2454, 2012. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22658127/. Acesso em: 10 dez. 2025.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.