

Avaliação da relação entre linfócitos infiltrantes e resposta inflamatória no câncer de mama: Uma revisão sistemática

Evaluation of the relationship between infiltrating lymphocytes and inflammatory response in breast cancer: A systematic review

Evaluación de la relación entre linfocitos infiltrantes y respuesta inflamatoria en cáncer de mama: Una revisión sistemática

Recebido: 04/12/2023 | Revisado: 14/12/2023 | Aceitado: 16/12/2023 | Publicado: 19/12/2023

Jacqueline Moraes Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0162-083X>
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil
E-mail: jacqueline.morais67@gmail.com

Ester Araújo Esper

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1870-5612>
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil
E-mail: esteresper@hotmail.com

Andrea Alves Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1692-7025>
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil
E-mail: andrea.ribeiro13@gmail.com

Resumo

O câncer de mama é o tipo de câncer mais incidente em mulheres no mundo e atrasos em seu diagnóstico e tratamento reduzem potencialmente as taxas de sobrevivência. Trata-se de uma doença heterogênea e rica em células imunes estromais, inflamatórias e fatores solúveis em seu microambiente tumoral. Os linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) são componentes desse microambiente inflamatório e a densidade de TILs mostrou ser uma ferramenta importante na mediação da eficácia das terapias imunomoduladoras e no prognóstico de doença residual após o tratamento quimioterápico neoadjuvante. O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre linfócitos infiltrantes e a resposta inflamatória em mulheres com câncer de mama. Trata-se de um estudo descritivo, qualitativo, do tipo revisão sistemática de literatura. As bases de dados usadas para a pesquisa de artigos foram Pubmed, Scielo e Cochrane, com o uso dos descritores “infiltrating lymphocytes, inflammatory response e breast cancer”, e o operador booleano “And”. Foram incluídos artigos completos publicados no período de 2012 a 2022 nos idiomas inglês, português e espanhol. A revisão foi realizada de acordo com a recomendação PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análise) e ferramenta Joana Briggs Institute (JBI) Appraisal Tools para avaliar o risco de viés dos estudos selecionados. Do total de 91 artigos encontrados, 17 foram selecionados para fazer parte desta revisão. Os estudos revisados revelam forte correlação entre linfócitos infiltrantes do tumor estromal (TILs) e resposta imune tumoral, podendo se tornar uma importante medida de detecção do prognóstico e da sobrevivência da doença.

Palavras-chave: Neoplasias da mama; Linfócitos infiltrantes de tumor; Inflamação.

Abstract

Breast cancer is the most incident type of cancer in women worldwide and delays in its diagnosis and treatment potentially reduce survival rates. It is a heterogeneous disease and rich in stromal and inflammatory immune cells and soluble factors in its tumor microenvironment. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) are components of this inflammatory microenvironment and the density of TILs has proved to be an important tool in mediating the effectiveness of immunomodulatory therapies and in the prognosis of residual disease after neoadjuvant chemotherapy treatment. The aim of this study was to evaluate the relation between infiltrating lymphocytes and the inflammatory response in women with breast cancer. This is a descriptive, qualitative, systematic literature review study. The databases used to search for articles were Pubmed, Scielo and Cochrane, using the keywords “infiltrating lymphocytes, inflammatory response and breast cancer”, and the Boolean operator “And”. Complete articles published between 2012 and 2022 in English, Portuguese and Spanish, were included. The review was performed according to the PRISMA recommendation (Key Items for Reporting Systematic Reviews and Meta-analysis) and the Joana Briggs Institute (JBI) Appraisal Tools to assess the risk of selected studies. 91 articles were found, of which 17 were selected to be part of this review. The reviewed studies reveal a strong correlation between tumor stromal

infiltrating lymphocytes (TILs) and tumor immune response, which may become an important measure for detecting the prognosis and survival of the disease.

Keywords: Breast neoplasms; Tumor infiltrating lymphocytes; Inflammation.

Resumen

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres en todo el mundo y los retrasos en su diagnóstico y tratamiento reducen potencialmente las tasas de supervivencia. Es una enfermedad heterogénea y rica en células inmunes estromales e inflamatorias y factores solubles en su microambiente tumoral. Los linfocitos infiltrantes de tumores (TILs) son componentes de este microambiente inflamatorio y se ha demostrado que la densidad de los TIL es una herramienta importante para mediar la eficacia de las terapias inmunomoduladoras y en el pronóstico de la enfermedad residual después del tratamiento de quimioterapia neoadyuvante. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre los linfocitos infiltrantes y la respuesta inflamatoria en mujeres con cáncer de mama. Se trata de un estudio descriptivo, cualitativo y sistemático de revisión de la literatura. Las bases de datos utilizadas para la búsqueda de artículos fueron Pubmed, Scielo y Cochrane, utilizando las palabras clave “infiltrating linfocitos, respuesta inflamatoria y cáncer de mama”, y el operador booleano “Y”. Se incluyeron artículos completos publicados entre 2012 y 2022 en inglés, portugués y español. La revisión se realizó según la recomendación PRISMA (Elementos clave para informar revisiones sistemáticas y metanálisis) y las herramientas de evaluación del Joana Briggs Institute (JBI) para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios seleccionados. Del total de 91 artículos encontrados, 17 fueron seleccionados para formar parte de esta revisión. Los estudios revisados revelan una fuerte correlación entre los linfocitos infiltrantes del estroma tumoral (TILs) y la respuesta inmune del tumor, que puede convertirse en una medida importante para detectar el pronóstico y la supervivencia de la enfermedad.

Palabras clave: Neoplasias de la mama; Linfocitos infiltrantes de tumor; Inflamación.

1. Introdução

O câncer de mama é o tipo de câncer mais incidente em mulheres no mundo, com 2,3 milhões de casos novos e atrasos em seu diagnóstico e tratamento reduzem potencialmente suas taxas de sobrevida. São estimados 74 mil novos casos de câncer de mama no Brasil por ano até 2025, principalmente nas regiões Sudeste e Sul (Inca, 2023).

Sabe-se hoje que o câncer de mama é caracterizado como uma doença heterogênea e dividida em classes de acordo com a expressão ou não de certos receptores, como a subclasse luminal A, que possui receptores de estrogênio e progesterona positivos e não possui a expressão da proteína HER-2, subclasse luminal B, que possui receptores estrogênio e/ou progesterona positivos e não expressam a proteína HER-2, subclasse luminal B HER2-positivo, que possui a expressão da proteína HER-2, subclasse não luminal HER2-positivo, que não possui receptores hormonais, mas expressa a proteína HER-2, e, por fim, subclasse triplo negativo, a qual não possui a expressão de nenhuma dessas proteínas (Fragomeni, et al., 2018). Dentre essas classes, câncer de mama triplo negativo é considerado o mais agressivo e o que possui o pior prognóstico. Ademais, devido a falta de expressão dos receptores, possui a quimioterapia como tratamento padrão. Além disso, o triplo negativo afeta mulheres mais jovens, caracterizando-o como desafio atual devido a ausência de terapias específicas (Dong et al., 2020; Viheryouri, et al., 2019).

Há ainda um tipo raro, altamente agressivo e não totalmente compreendido de câncer de mama chamado câncer de mama inflamatório (IBC), que se caracteriza por ter rápida progressão local e disseminação, marcado por um mau prognóstico e ausência de tratamento específico. Seu atual tratamento baseia-se em tratamento com quimioterapia neoadjuvante, mastectomia radical e radioterapia e, ainda assim, sua sobrevida ainda é menor do que no câncer não inflamatório, deixando claro a necessidade de mais estudos para desvendar essa tão temida doença (Van Berckelaer, et al., 2019).

Estudos atuais comprovaram que as células imunes presentes no microambiente do tumor de mama podem influenciar a resposta tumoral à quimioterapia e seu prognóstico. Esse microambiente tumoral se caracteriza pela presença de células estromais neoplásicas, inflamatórias e pró-tumorais e seus fatores solúveis e constitui importante fator na malignidade tumoral. Isso ocorre devido a capacidade das células inflamatórias de suprimirem o crescimento tumoral através da destruição de células malignas. Uma resposta imunológica pré-existente pode potencializar os efeitos da quimioterapia citotóxica convencional. Assim, compreender a relação entre a resposta imune e a atividade proliferativa fornece novos marcadores prognósticos e

preditivos para o câncer (Denkert, et al., 2010; Vihervuori, et al., 2019; Sartori, et al., 2019).

Os linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) são componentes importantes desse microambiente inflamatório local do tumor e a densidade de TILs mostra valor prognóstico no câncer de mama triplo negativo (TN). A alta fração de TILs estromais na área central do tumor foi associado a 2,4 vezes maior probabilidade de sobrevida do câncer e ao melhor resultado da doença. Cada aumento de 10% na fração de TILs estromais indicou 20% de redução do risco de morte no TN (Vihervuori et al., 2019). Além disso, muitos estudos mostraram que quanto maior a quantidade de TILs no ambiente tumoral, maior a probabilidade de resposta patológica completa à quimioterapia neoadjuvante (Li X, et al., 2019).

Ademais, os TILs possuem papel importante na mediação da eficácia das terapias imunomoduladoras e podem ser utilizados para prever o prognóstico de doença residual após o tratamento quimioterápico neoadjuvante. A maioria dos tumores exibe aumento da densidade de TILs semanas após o primeiro ciclo da terapia neoadjuvante e mediam atividades antitumorais que levam a resultados clínicos favoráveis. Assim, a resposta imune a quimioterapias neoadjuvantes é influenciada por componentes imunes pré-existentes em tumores não tratados, indicando que a imunogenicidade do tumor é também propriedade intrínseca do indivíduo (Park, et al., 2020).

Em um estudo que avaliou a atividade dos TILs em espécimes histopatológicas de câncer de mama, mostrou-se uma relação significativa entre os níveis de TILs e células CD8+ com o a resposta imune à quimioterapia neoadjuvante. Encontraram o valor preditivo de TILs de 66,7% e a expressão de CD8+ foi de 64% (Miskad, et al., 2021). Dessa forma, esse resultado demonstrou que o estudo dos níveis de TILs é importante na análise da resposta à quimioterapia neoadjuvante e no monitoramento da dinâmica imunológica do tumor, ajudando inúmeros pacientes com câncer de mama a obter maior sobrevida.

Apesar de todos os avanços tecnológicos para a avaliação da infiltração de células inflamatórias nos tumores e suas características funcionais, ainda é preciso padronizar e desenvolver metodologias acessíveis para permitir o amplo uso de avaliações (Pavel, et al., 2017). Assim, os resultados mostram que, futuramente, melhoras no prognóstico e tratamento do câncer de mama inflamatório podem ser possíveis por meio de maiores estudos para compreender a composição do microambiente tumoral.

Por fim, necessita-se também entender as dinâmicas induzidas por quimioterapias neoadjuvantes em linfócitos infiltrantes de tumor e a conexão entre os marcadores inflamatórios sistêmicos e locais no câncer de mama, contribuindo para aumentar o conhecimento dos TILs e de seu uso para ajudar no prognóstico da doença e no tempo de morte. Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar as evidências científicas que mostram a relação entre linfócitos infiltrantes e a resposta inflamatória em mulheres com câncer de mama, o uso dessa ferramenta na prática clínica e suas limitações.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática de literatura do tipo qualitativo nos bancos de dados digitais procurando estabelecer a relação entre linfócitos infiltrantes de tumor e a resposta inflamatória no câncer de mama em mulheres, além de seu uso na prática clínica e limitações. As bases de dados consultadas foram: Pubmed, Scielo e Cochrane. A estratégia de busca usada para identificar as publicações incluiu os descritores em ciências da saúde “infiltrating lymphocytes, inflammatory response e breast cancer”, e o operador booleano “And”. A busca revelou um total de 91 artigos, sendo 74 do Pubmed, 16 do Cochrane e 1 da Scielo.

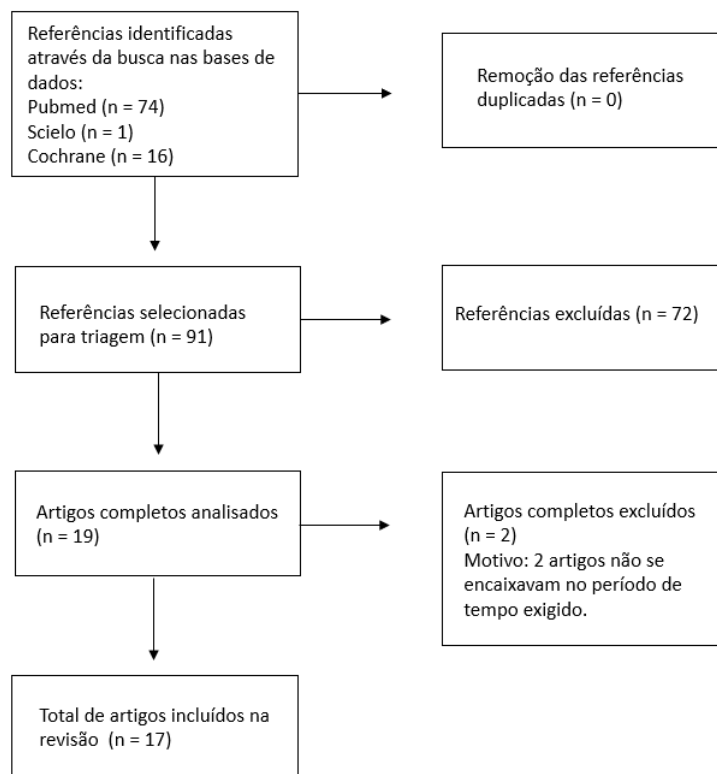
Dentro os critérios de inclusão considerados para seleção dos artigos, estão artigos originais, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, entre o período de 2012 a 2022 e que esclarecessem o mecanismo fisiológico dos linfócitos infiltrantes no câncer de mama. Foram excluídos os estudos publicados antes de 2012, aqueles em que não foi possível acessar os textos completos, que não abordaram o tema central desta pesquisa, que não foram realizados em humanos e que estivessem

em outras línguas estrangeiras.

O presente estudo segue a metodologia sugerida pela Colaboração Cochrane para a realização de revisões sistemáticas, organizada em sete etapas fundamentais. Inicialmente, a formulação da pergunta direciona a seleção, delineando os parâmetros para a inclusão de estudos. Posteriormente, a localização de estudos abrange uma busca em diversas fontes, detalhando cada estratégia de busca utilizada. A avaliação crítica dos estudos selecionados é essencial para determinar sua validade e eventual exclusão, seguida pela coleta de dados que abarca variáveis estudadas, características dos métodos, participantes e desfechos clínicos. A análise e apresentação dos dados são conduzidas com agrupamentos preestabelecidos, considerando métodos estatísticos quando apropriado. A interpretação dos dados se concentra na avaliação da força da evidência e aplicabilidade dos resultados. Por fim, a revisão é atualizada e aprimorada, garantindo sua relevância contínua diante de avanços na área (Rother, 2007; Gomes & Caminha, 2014).

A pesquisa se baseou nas recomendações do protocolo metodológico (PRISMA) – “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses”, o qual determina um modelo de saúde fundamentado em evidências e nas melhores e mais atualizadas evidências sobre o assunto pesquisado e propõe um *checklist* com 27 itens e fluxograma de 4 etapas, sendo uma ferramenta importante para a avaliação crítica das revisões sistemáticas (Galvão, et al., 2015). A seleção dos artigos utilizados para a elaboração deste estudo por meio do método PRISMA é detalhada na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA da pesquisa bibliográfica e seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria (2023).

O risco de viés e a qualidade dos estudos selecionados foram avaliados utilizando a ferramenta *Joana Briggs Institute Appraisal Tools* (JBI), para estudos de prevalência e incidência em revisões sistemáticas. Nove domínios metodológicos serão avaliados: (P1) estrutura adequada da amostra; (P2) método de recrutamento apropriado; (P3) tamanho amostral adequado; (P4) descrição do local da coleta de dados; (P5) descrição dos participantes e cenário; (P6) validade de métodos diagnóstico,

(P7) empregados de forma padrão e confiável; (P8) análise estatística apropriada; (P9) taxa de resposta adequada, como é mostrado no Quadro 1.

As análises estatísticas foram realizadas de forma descritiva e cada item será avaliado pelas respostas “Sim”, “Não”, “Incerto” e “Não Aplicável”. Estudos com somatória das respostas “Sim” ≥ 7 serão considerados de qualidade “elevada” e baixo risco de viés; de qualidade “média” e risco moderado de viés com pontuação de 5 a 6 e de qualidade “baixa” e alto risco de viés ≤ 4 . Após essa análise, 17 artigos foram analisados para este estudo.

Quadro 1 - Análise de viés e qualidade dos estudos.

Referência	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P TOTAL
Van Berckelaer et al., 2021	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	9
Park et al., 2020	SIM	SIM	SIM	INCERTO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	8
Vihervuori et al., 2019	SIM	SIM	SIM	SIM	INCERTO	SIM	SIM	SIM	SIM	8
Arias-Pulido et al., 2018	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	9
Van Berckelaer et al., 2019	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	9
Dong et al., 2021	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	INCERTO	8
Van Berckelaer et al., 2020	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	9
Berben et al., 2020	SIM	SIM	INCERTO	SIM	SIM	SIM	INCERTO	SIM	SIM	7
Mohammed et al., 2012	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	9
Fernandez et al., 2020	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	INCERTO	7
Li X, et al., 2019	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	9
Lusho et al., 2021	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	9
Badiu et al., 2021	INCERTO	SIM	INCERTO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	6
Wang et al., 2022	SIM	SIM	INCERTO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	8
Campedel et al., 2020	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	9
Korlimarla et al., 2022	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	9
Oshi et al., 2020	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	9

Fonte: Autoria própria (2023).

O estudo foi protocolado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO). Os artigos serão incluídos de acordo com os critérios de inclusão e discutidos posteriormente.

3. Resultados

Após a leitura integral dos artigos obtidos pelos métodos citados e adequação dos critérios de inclusão, 17 artigos foram escolhidos para integrar essa revisão. A Tabela 1 mostra a descrição dos artigos utilizados para compor este estudo.

Tabela 1 - Descrição metodológica dos estudos incluídos nesta revisão.

ESTUDO	ANO/REVISTA	CASUÍSTICA	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Van Berckelaer et al., 2021	2021, Cancers	Coorte retrospectiva de pacientes com câncer de mama inflamatório (IBC).	Os linfócitos infiltrantes de tumor estromal (TILs) fornecem uma visão valiosa sobre a resposta antitumoral e têm sido correlacionados com o prognóstico nos subtipos mais agressivos e proliferativos. Níveis mais altos de sTIL estão associados a	Não houve diferença significativa na pontuação TILd pré e pós-tratamento entre IBC e nIBC, e em ambos os grupos o número de TILs foi significativamente menor após quimioterapia neoadjuvante.

				taxas aumentadas de pCR após quimioterapia neoadjuvante. O papel prognóstico de sTIL em pacientes sem pCR após NACT permanece incerto.	
Park et al., 2020	2020, Nat Commun	Nat	Perfil do transcriptoma completo juntamente com análises histopatológicas de uma coorte longitudinal de câncer de mama de 146 pacientes após o primeiro ciclo de tratamento e no momento de cirurgia.	As mudanças dinâmicas nas expressões gênicas imunes sugeriram que o tratamento com quimioterapia neoadjuvante exerceu um grande impacto nos linfócitos infiltrantes tumorais (TILs), que desempenham um papel importante na mediação da eficácia das terapias imunomoduladoras.	As respostas imunes a quimioterapias parecem ser fortemente influenciadas por características imunes pré-existentes em tumores não tratados, indicando que a imunogenicidade do tumor é em grande parte uma propriedade intrínseca;
Vihervuori et al., 2019	2019, J Cancer Res Clin Oncol	J Cancer Res Clin Oncol	179 pacientes com dados clínicos completos e até 18 anos de acompanhamento. Linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) e vários subtipos de células inflamatórias detectadas com imuno-histoquímica foram avaliados.	Deficiência de TILs estromais e baixo número de células T CD8 + predisseram independentemente a mortalidade em câncer de mama triplo negativo. A diminuição de 10% nos TILs estromais resultou em um aumento de 20% no risco de mortalidade.	TILs e células T CD8 + fornecem valor prognóstico adicional aos marcadores prognósticos clínicos estabelecidos no câncer de mama triplo negativo. TILs representam um componente vital da resposta local anti-câncer.
Arias-Pulido et al., 2018	2018, Breast Cancer Res Treat	Breast Cancer Res Treat	A expressão das proteínas PD-L1 e CD20 foi medida por imuno-histoquímica em 221 biópsias de câncer de mama inflamatório (IBC) pré-tratamento.	Pacientes câncer de mama inflamatório com tumores contendo CD20 + TILs mostraram sobrevida livre de doença mais longo e melhor sobrevida do câncer de mama.	O status de TILs representa um fator prognóstico favorável em IBC, sugerindo um papel crítico para células B nas respostas imunes.
Van Berckelaer et al., 2019	2019, Cancer Res	Cancer Res	Dados coletados prospectivamente de pacientes com câncer de mama inflamatório com o objetivo de explorar a evolução clínica, a infiltração de linfócitos infiltrantes de tumor estromal (TILs)..	A infiltração de TILs de mais de 10% do estroma foi um preditor significativo de melhoria da sobrevida global	Câncer de mama inflamatório é caracterizado por baixa sobrevida e alta imunorreatividade PD-L1 em TILs. Isso sugere que TILs tem significado prognóstico.
Dong et al., 2021	2021, Breast Care	Breast Care	Dados clínicos coletados de 170 pacientes com câncer de mama triplo negativo avançado que receberam quimioterapia neoadjuvante.	Pacientes com pontuação alta TILs tiveram um resultado de sobrevida livre significativamente melhorado em comparação com aqueles com baixa pontuação de TILs. NLR1 e TILs foram preditores prognósticos.	NLR1 baixo e sTILs altos foram associados a melhores resultados de sobrevida livre de doença em pacientes câncer de mama triplo negativo localmente avançados tratados com terapia neoadjuvante.
Van Berckelaer et al., 2020	2021, Brast.	Brast.	Coorte retrospectiva de 127 pacientes com câncer de mama inflamatório	Uma menor relação plaqueta-linfócito (PLR) foi correlacionada com uma melhor sobrevida livre de doença (DFS). Pacientes com alta razão neutrófilo-linfócito (NRL) têm pior prognóstico.	Pacientes com alto NLR têm pior prognóstico geral no IBC, enquanto o PLR se correlacionou com a sobrevida livre de recaída (RFS). Eles podem ser vistos como marcadores de doença mais extensa.
Berben et al., 2020	2020, Clin Transl Immunology	Clin Transl Immunology	Estudo exploratório que investigou painel de marcadores imunes/senescência no sangue periférico e no microambiente tumoral de pacientes diagnosticados com câncer de mama inicial invasivo luminal.	Ao nível do tumor, o envelhecimento foi associado a uma menor infiltração linfocítica total, juntamente com a diminuição da abundância de vários marcadores de células imunes, especialmente CD8. As frações relativas	Envelhecimento e fragilidade estão associados a mudanças profundas no sangue e no perfil imune tumoral no câncer de mama luminal.
Mohammed et al., 2012	2012, Br J Cancer	Br J Cancer	Determinação de fatores clínico-patológicos em 468 pacientes.	A grande maioria dos tumores ductais apresentou evidência de infiltrado de células inflamatórias. O infiltrado celular inflamatório geral foi	Um alto infiltrado linfocítico foi associado a uma melhor sobrevida, independente das características clínico-patológicas

				associado positivamente com alto grau. Infiltrado de linfócitos foi associado a uma melhor sobrevida específica do câncer.	
Fernandez et al., 2020	2020, Cancer	Breast	Fenotipagem imune baseada em citometria de fluxo realizada em sangue periférico de 14 pacientes com câncer de mama inflamatório.	Os pacientes com câncer de mama inflamatório com doença em estágio IV apresentaram linfopenia com reduções significativas nas células T, B e NK circulantes.	Embora as populações de linfócitos estejam gravemente comprometidas em pacientes no câncer em estágio IV, uma resposta imune ao tumor ocorreu em alguns pacientes.
Li X, et al., 2019	2019, Cancer J	Immun	Análise de amostras pré e pós-tratamento de 60 pacientes para medir a expressão de 750 genes relacionados ao sistema imunológico.	Altas contagens de TILs e alta expressão de citocinas quimioatraentes (CCL21, CCL19) e marcadores de células T citotóxicas foram associados a uma maior taxa de PCR.	As células T ativadas no microambiente tumoral estão associadas à pCR, enquanto as funções estromais estão associadas à doença residual.
Lusho et al., 2021	2021, Oncol	Front	Análise retrospectiva de 120 pacientes em centro terciário de tratamento oncológico.	Os TILs mostraram seu valor preditivo de PCR e doença residual pequena, mas estes nem sempre são fáceis de serem medidos.	Linfócitos infiltrantes tumorais (TILs) são um forte biomarcador preditivo e prognóstico em câncer de mama triplo negativo, porém nem sempre estão disponíveis. Os hemogramas periféricos, que refletem o estado inflamatório/imune sistêmico, são mais fáceis de obter do que os TILs.
Badiu et al., 2021	2021, In Vivo		Estudo realizado em pacientes com diagnóstico de câncer de mama que foram divididas em dois grupos dependendo da expressão de HER2.	A alta presença de linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) foi associada com melhora prognóstica, melhor sobrevida livre de doença, sobrevida livre de doença distante e sobrevida global.	No câncer de mama, a presença de TILs prediz a taxa de resposta patológica completa (pCR) após a quimioterapia neoadjuvante. Os TILs são um dos melhores exemplos da estreita relação existente entre defesa natural e carcinogênese
Wang et al., 2022	2022, Immunol	Front	Análises de quatro coortes tratadas com inibidores de checkpoint imunológico (ICIs).	Uma baixa proporção de linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) e uma resposta inadequada ao tratamento imunológico foi associado a uma sobrevida ruim.	O subgrupo ITBscore alto, caracterizado por uma alta proporção de macrófagos, uma resposta inflamatória ativada e carga mutacional aumentada indicou melhores benefícios imunoterapêuticos.
Campedel et al., 2020	2020, Basel	Cancers	Determinação de fatores associados à sobrevida livre de eventos (EFS), como resposta patológica completa (pCR), TIL pré e pós quimioterapia neoadjuvante (NAC)	Pacientes câncer triplo negativo tratados com NAC intensivo que apresentam enriquecimento de TILs após NAC têm alto risco de recidiva.	Dosagem de TILs pode ser usado como marcador prognóstico e pode ajudar a escolher o tratamento adjuvante pós-NAC.
Korlimarla et al., 2022	2022, Oncol	Transl	Avaliação de TILs e marcadores espaciais pan-macrófagos em perfil imunológico de 88 amostras retrospectivas indianas.	Foram identificados três imunotipos robustos baseados em transcriptoma em TNBCs indianos e ocidentais em proporções semelhantes.	Os imunotipos TNBC identificados revelam diferentes prognósticos, infiltrações imunes, sinalização, inflamação aguda/crônica levando à morte celular imunogênica de células cancerígenas e respostas potencialmente distintas a imunoterapias.
Oshi et al., 2020	2020, Res	Immunol	Análise de 3.632 tumores no total de 4 coortes de câncer de mama.	A pontuação alta foi associada principalmente à infiltração favorável de células imunes anticancerígenas, bem como à fração de leucócitos, fração regional TIL e infiltração de linfócitos.	Inflamação foi associada a pior resultado em toda a coorte de câncer de mama, mas com melhor resultado em câncer de mama triplo negativo.

Fonte: Autoria própria (2023).

4. Discussão

Os estudos revisados na Tabela 1 apontam que os linfócitos infiltrantes do tumor estromal (TILs) estão fortemente correlacionados com o prognóstico do câncer de mama e podem ser usados como valiosas ferramentas no entendimento da resposta tumoral e sobrevida após tratamento com quimioterapia neoadjuvante.

Segundo Dong et al. (2020) em estudo feito em 170 pacientes com câncer de mama triplo negativo invasivo, maior quantidade de TILs no tumor primário foi associado a melhor desfecho da doença e maior sobrevida. Assim, os autores relatam que se for possível avaliar efetivamente as mudanças da quantidade de TILs após a quimioterapia neoadjuvante, estas poderiam fornecer valiosas informações sobre o prognóstico tumoral. Li X et al. (2019) também demonstraram em sua análise de 60 pacientes pré e pós-tratamento neoadjuvante que as contagens de TILs basais mais altas estavam associadas significativamente a uma taxa mais alta de resposta patológica completa à quimioterapia utilizada.

O câncer de mama inflamatório é uma forma mais agressiva e com maior disseminação tumoral e este pode estar fortemente associado aos níveis de linfócitos infiltrantes. A coorte retrospectiva feita por Van Berckelaer et al. (2021) com 125 pacientes em estágio III de câncer de mama inflamatório (IBC) e 134 com câncer de mama não inflamatório demonstraram que a diminuição do número de TILs após o tratamento neoadjuvante foi significativamente maior nos pacientes com IBC, ou seja, os TILs tendem a diminuir mais fortemente no câncer de mama inflamatório. Além disso, a presença de um grande número de TILs estromais após o tratamento foi correlacionado à maior celularidade residual do câncer, sugerindo que grande número de células tumorais remanescentes pode atrair infiltração de mais células imunes e piorar o prognóstico. Assim, a maior compreensão das propriedades dos linfócitos infiltrantes tumorais podem sugerir melhorias no tratamento do câncer de mama inflamatório.

Ao analisar a resposta inflamatória de 179 pacientes com câncer de mama triplo negativo, caracterizado por maior agressividade, Viheryuori et al. (2019) defendem que os TILs podem ser um componente fundamental na resposta imune antitumoral local. Seus resultados revelaram que quando a quantidade de células imunes tumorais (TILs) estromais na região central do tumor é baixa, há um aumento de 2,4 vezes na probabilidade de continuação da doença. Ou seja, cada redução de 10% na proporção de TILs estromais resulta em um aumento de 20% no risco de mortalidade. Dessa forma, em suas análises, a falta de TILs estromais mostrou-se um prognóstico independente para a mortalidade nesse tipo de câncer de mama.

Badiu et al. (2021), em seus estudos sobre o microambiente tumoral e sua correlação com a superexpressão de HER2, observaram que tumores positivos para HER-2 e subtipos triplo-negativos (TNBCs) apresentaram baixos níveis de TILs, o que sugere que a diminuição da resposta imunológica desempenha um papel significativo na progressão da doença. Os resultados comprovaram que altos níveis de TILs estão associados a uma sobrevida livre de doença e sobrevida global mais favoráveis em tumores HER-2 enriquecidos pelo uso de anticorpos anti-HER2, juntamente com terapias combinadas que inibem a via PI3K/AKT. Ainda a correlação entre níveis elevados de TILs e uma melhor resposta à terapia neoadjuvante pré-operatória e que esta tem mostrado induzir uma estimulação da infiltração estromal inflamatória, contribuindo para a resposta imunológica no contexto do tratamento do câncer. Dessa forma, propõem que os TILs são um dos melhores exemplos de relações entre sistema imunitário e resposta tumoral e deve se tornar uma ferramenta de prognóstico habitual na prática clínica, sobretudo nos subtipos mais agressivos de câncer de mama, podendo ter um grande impacto na sobrevida geral dos pacientes.

Porém, a contagem de TILs ainda possui limitações na prática clínica. Lusho S et al. (2021) afirmam a importância de TILs como um indicador preditivo e prognóstico em pacientes com câncer de mama triplo negativo submetidos à quimioterapia neoadjuvante. No entanto, também revelam que TILs não são um preditor infalível de uma resposta favorável ao tratamento e, na prática clínica, a avaliação de TILs pode ser desafiadora, uma vez que sua contagem não é amplamente disponível para muitos oncologistas de mama. Esses desafios decorrem da necessidade de um patologista altamente qualificado

para realizar essa determinação. Além disso, muitas vezes a biópsia diagnóstica de câncer de mama é realizada fora da instituição que cuidará do paciente, o que pode dificultar a avaliação das TILs.

Mesmo quando as amostras são obtidas, seu tamanho pode ser pequeno demais para uma avaliação representativa, embora ainda suficiente para o diagnóstico de câncer de mama. E também há uma margem de erro inerente ao avaliar o número de TILs, especialmente quando a quantidade é moderada. Diante dessas limitações, o estudo propõe a necessidade em buscar outros biomarcadores que possam indicar o estado imunológico do tumor que sejam mais fáceis de avaliar em comparação com TILs, como o uso da razão linfocitária periférica, e também a importância de investir esforços para criar as condições adequadas para uma avaliação precisa das TILs na rotina prática oncologia mamária, incluindo ferramentas que facilitem o acesso a amostras de tecido tumoral pré-tratamento.

Nos resultados obtidos em amostras de 31 casos de câncer de mama inflamatório triplo negativos tratados com quimioterapia de dose intensa, foi observado que o aumento da infiltração imune no estroma tumoral entre o estágio basal do tumor e após a quimioterapia neoadjuvante (NAC) está independentemente associado a um prognóstico desfavorável. Nesse estudo de Campedel et al. (2020) os principais fatores prognósticos foram a variação dos TILs antes e após NAC e a quantidade de TILs pós-NAC, que refletem a resposta imune à quimioterapia. Observou-se que o aumento dos níveis de TILs após NAC foi o único fator associado a um comprometimento da sobrevida livre de eventos em toda a população estudada, afirmando os resultados obtidos nos estudos anteriores. Nos pacientes que conseguiram alcançar a resposta patológica completa, a infiltração imune ao redor da cicatriz tumoral foi muito baixa, sugerindo que, quando as células imunes erradicam o tumor, elas se movem para outras áreas onde sua ação é necessária, o que complementa o fato de que níveis persistentemente elevados de TILs após a quimioterapia podem ser um sinal de resposta imune ineficiente e alto risco de recidiva.

Como demonstrado acima, ainda há controversas sobre o papel prognóstico dos linfócitos infiltrantes de tumor e sua função na mensuração da eficácia das terapias imunomoduladoras. Park et al (2020) propõe que a quantificação de TILs durante o tratamento é um melhor preditor da resposta imune do que a quantidade de TILs na linha de base. Sugere ainda que a expansão de TILs intraepiteliais durante a resposta inicial não é apenas em quantidade, mas também em atividade antitumoral, levando a resultados mais favoráveis nos pacientes. Esse resultado indica que mais estudos são necessários para entender a composição celular, suas interações e a resposta antitumoral dos TILs no microambiente do tumor.

5. Conclusão

Diversos estudos confirmaram uma forte associação entre os linfócitos infiltrantes do tumor estromal (TILs) e resposta imune tumoral. Foi observado que a maior quantidade de TILs no tumor inicial está relacionada a melhores desfechos no tratamento da doença e a uma maior sobrevida dos pacientes. A ausência de TILs no tecido tumoral foi identificada como um indicador independente de prognóstico para a mortalidade.

No câncer de mama inflamatório, forma mais agressiva e propensa à disseminação, os níveis de linfócitos infiltrantes estão associados ao quadro clínico. Após a terapia quimioterápica neoadjuvante, os TILs tendem a diminuir significativamente nesse tipo de câncer. O câncer de mama triplo-negativo tende a apresentar baixos níveis de TILs, o que sugere que a redução da resposta imunológica desempenha um papel importante na progressão da doença.

O uso de testes de quantificação dos linfócitos infiltrantes de tumor como ferramenta para detecção do prognóstico da doença mostra-se promissor no futuro, porém ainda carece de novos estudos e aperfeiçoamento pois ainda possui limitações na prática clínica.

Diante disso, a maior compreensão das propriedades dos linfócitos infiltrantes tumorais como um indicador preditivo e prognóstico podem sugerir melhorias no tratamento do câncer de mama. Considerando os achados estabelecidos sobre a relação entre os linfócitos infiltrantes do tumor (TILs) e a resposta imune no câncer de mama, sugere-se uma direção para

trabalhos futuros na otimização e aperfeiçoamento das técnicas de quantificação dos TILs. Além disso, é crucial explorar os mecanismos pelos quais a presença ou ausência desses linfócitos afeta a progressão e o prognóstico da doença, especialmente em subtipos específicos, como o câncer de mama triplo-negativo e câncer de mama inflamatório. Investigações adicionais são necessárias para elucidar as implicações clínicas desses achados, buscando estratégias terapêuticas que possam modular a resposta imune tumoral, melhorando o desfecho da doença.

Referências

- Arias-Pulido, H., Cimino-Mathews, A., Chaher, N., Qualls, C., Joste, N., Colpaert, C., Marotti, J. D., Foisey, M., Prossnitz, E. R., Emens, L. A., & Fiering, S. (2018). The combined presence of CD20 + B cells and PD-L1 + tumor-infiltrating lymphocytes in inflammatory breast cancer is prognostic of improved patient outcome. *Breast Cancer Research and Treatment*, 171(2), 273–282. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4834-7>
- Badiu, D. C., Zgura, A., Gales, L., Iliescu, L., Anghel, R., & Haineala, B. (2021). Modulation of immune system—Strategy in the treatment of breast cancer. *In Vivo (Athens, Greece)*, 35(5), 2889–2894. <https://doi.org/10.21873/invivo.12578>
- Berben, L., Floris, G., Kenis, C., Dalmaso, B., Smeets, A., Vos, H., Neven, P., Antoranz Martinez, A., Laenen, A., Wildiers, H., & Hatse, S. (2020). Age-related remodelling of the blood immunological portrait and the local tumor immune response in patients with luminal breast cancer. *Clinical & Translational Immunology*, 9(10), e1184. <https://doi.org/10.1002/cti.21184>
- Bravo, B. S., Lopes, A. B. B., Tijolin, M. B., Nunes, P. L. P., Lenhani, T., Junior, S. F. D., & Ceranto, D. D. C. F. B. (2021). Câncer de mama: Uma revisão de literatura/ Breast cancer: a literature review. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(3), 14254–14264. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-357>
- Campepedel, L., Blanc-Durand, P., Bin Asker, A., Lehmann-Che, J., Cuvier, C., De Bazelaire, C., Teixeira, L., Becourt, S., Ledoux, F., Hocini, H., Bourstyn, E., Miquel, C., Guillerm, S., Charveriat, P., Espié, M., De Roquancourt, A., Hamy, A.-S., & Giacchetti, S. (2020). Prognostic impact of stromal immune infiltration before and after neoadjuvant chemotherapy (Nac) in triple negative inflammatory breast cancers (Tnibc) treated with dose-dense dose-intense nac. *Cancers*, 12(9), 2657. <https://doi.org/10.3390/cancers12092657>
- Clarke M, Oxman AD, editors. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1 [updated June 2000]. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1. Oxford, England: *The Cochrane Collaboration*, 2000. Available from: <http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/hanbook.htm>
- Denkert, C., Loibl, S., Noske, A., Roller, M., Müller, B. M., Komor, M., Budczies, J., Darb-Esfahani, S., Kronenwett, R., Hanusch, C., Von Törne, C., Weichert, W., Engels, K., Solbach, C., Schrader, I., Dietel, M., & Von Minckwitz, G. (2010). Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(1), 105–113. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.7370>
- Dong, X., Liu, C., Yuan, J., Wang, S., Ding, N., Li, Y., Wu, Y., & Xiao, Z. (2021). Prognostic roles of neutrophil-to-lymphocyte ratio and stromal tumor-infiltrating lymphocytes and their relationship in locally advanced triple-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Care (Basel, Switzerland)*, 16(4), 328–334. <https://doi.org/10.1159/000509498>
- Fernandez, S. V., MacFarlane, A. W., Jillab, M., Arisi, M. F., Yearley, J., Annamalai, L., Gong, Y., Cai, K. Q., Alpaugh, R. K., Cristofanilli, M., & Campbell, K. S. (2020). Immune phenotype of patients with stage IV metastatic inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Research: BCR*, 22(1), 134. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01371-x>
- Fragomeni, S. M., Sciallis, A., & Jeruss, J. S. (2018). Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 27(1), 95–120. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.005>
- Galvão, T. F., Pansani, T., & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [online], 24(2), 335-342. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>
- Gomes, I. S. & Caminha, I. O. (2014). Guia para estudos de revisão sistemática: uma opção metodológica para as Ciências do Movimento Humano. *Movimento*. 20 (1), 395-411.
- Instituto Nacional De Câncer - Inca. (2023). Normas e recomendações do instituto nacional de câncer/ms. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 46(1), 23–33. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2000v46n1.3398>
- Korlimarla, A., Ps, H., Prabhu, J., Ragulan, C., Patil, Y., Vp, S., Desai, K., Mathews, A., Appachu, S., Diwakar, R. B., Bs, S., Melcher, A., Cheang, M., & Sadanandam, A. (2022). Comprehensive characterization of immune landscape of Indian and Western triple negative breast cancers. *Translational Oncology*, 25, 101511. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101511>
- Li, X., Warren, S., Pelekanou, V., Wali, V., Cesano, A., Liu, M., Danaher, P., Elliott, N., Nahleh, Z. A., Hayes, D. F., Hortobagyi, G. N., Barlow, W. E., Hatzis, C., & Pusztai, L. (2019). Immune profiling of pre- and post-treatment breast cancer tissues from the SWOG S0800 neoadjuvant trial. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 7(1), 88. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0563-7>
- Lusho, S., Durando, X., Mouret-Reynier, M.-A., Kossai, M., Lacrampe, N., Molnar, I., Penault-Llorca, F., Radošević-Robin, N., & Abrial, C. (2021). Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with favorable response to neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: A study on 120 patients. *Frontiers in Oncology*, 11, 678315. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.678315>
- Miskad, U. A., Rifai, R. A., Masadah, R., Nelwan, B., Ahmad, D., Cangara, H., Prihantono, P., Zainuddin, A. A., & Rahawarin, H. (2021). The value of tumor-infiltrating lymphocytes and CD8 expression as a predictor of response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in invasive breast carcinoma of no special type. *Breast Disease*, 40(s1), S9–S14. <https://doi.org/10.3233/BD-219002>

- Mohammed, Z. M. A., Going, J. J., Edwards, J., Elsberger, B., Doughty, J. C., & McMillan, D. C. (2012). The relationship between components of tumour inflammatory cell infiltrate and clinicopathological factors and survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. *British Journal of Cancer*, 107(5), 864–873. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.347>
- Oshi, M., Newman, S., Tokumaru, Y., Yan, L., Matsuyama, R., Endo, I., & Takabe, K. (2020). Inflammation is associated with worse outcome in the whole cohort but with better outcome in triple-negative subtype of breast cancer patients. *Journal of Immunology Research*, 2020, 5618786. <https://doi.org/10.1155/2020/5618786>
- Park, Y. H., Lal, S., Lee, J. E., Choi, Y.-L., Wen, J., Ram, S., Ding, Y., Lee, S.-H., Powell, E., Lee, S. K., Yu, J. H., Ching, K. A., Nam, J.-Y., Kim, S. W., Nam, S. J., Kim, J.-Y., Cho, S. Y., Park, S., Kim, J., ... Kan, Z. (2020). Chemotherapy induces dynamic immune responses in breast cancers that impact treatment outcome. *Nature Communications*, 11(1), 6175. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19933-0>
- Pavel, D., Nemejcová, K., Bártů, M., Matěj, R., Rohan, Z., & Tichá, I. (2017). Evaluation of inflammatory cells (Tumor infiltrating lymphocytes) in solid tumors. *Klinická Onkologie*, 30(Suppl 3), 3S10-3S21. <https://doi.org/10.14735/amko20173S10>
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20(2), v–vi. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Sartori, A. C. N., & Basso, Caroline S. (2019). Breast cancer: A brief review of the literature. *Perspectiva*, Erechim, 43(161), 07–13.
- Van Berckelaer, C., Rypens, C., van Dam, P., Pouillon, L., Parizel, M., Schats, K. A., Kockx, M., Tjalma, W. a. A., Vermeulen, P., van Laere, S., Bertucci, F., Colpaert, C., & Dirix, L. (2019). Infiltrating stromal immune cells in inflammatory breast cancer are associated with an improved outcome and increased PD-L1 expression. *Breast Cancer Research: BCR*, 21(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1108-1>
- Van Berckelaer, C., Van Geyt, M., Linders, S., Rypens, C., Trinh, X. B., Tjalma, W. a. A., Van Laere, S., Colpaert, C., Dirix, L., & van Dam, P. A. (2020). A high neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are associated with a worse outcome in inflammatory breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 53, 212–220. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.08.006>
- Van Berckelaer, C., Vermeiren, I., Vercauteren, L., Rypens, C., Oner, G., Trinh, X. B., Tjalma, W. A. A., Broeckx, G., Charafe-Jauffret, E., Van Laere, S., Bertucci, F., Colpaert, C., & van Dam, P. A. (2021). The evolution and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes and peripheral blood-based biomarkers in inflammatory breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancers*, 13(18), 4656. <https://doi.org/10.3390/cancers13184656>
- Vihervuori, H., Autere, T. A., Repo, H., Kurki, S., Kallio, L., Lintunen, M. M., Talvinen, K., & Kronqvist, P. (2019). Tumor-infiltrating lymphocytes and CD8+ T cells predict survival of triple-negative breast cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 145(12), 3105–3114. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03036-5>
- Wang, T., Li, T., Li, B., Zhao, J., Li, Z., Sun, M., Li, Y., Zhao, Y., Zhao, S., He, W., Guo, X., Ge, R., Wang, L., Ding, D., Liu, S., Min, S., & Zhang, X. (2022). Immunogenomic landscape in breast cancer reveals immunotherapeutically relevant gene signatures. *Frontiers in Immunology*, 13, 805184. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.805184>