

O intrigante paradoxo da inflamação associada ao câncer: uma atualização

The unusual paradox of cancer-associated inflammation: an update

Cláudia Roberta L. V. Figueiredo

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, Paraíba, Brasil.

RESUMO

A resposta inflamatória representa um componente fundamental do microambiente tumoral, sendo responsável por mediar a rede de comunicação biológica e o fluxo de sinalização molecular, que caracterizam o tecido neoplásico. Desse modo, influenciadas pelo processo inflamatório, células neoplásicas e não neoplásicas (estromais e circulantes já recrutadas) interagem de forma autócrina e parácrina para controlar, delinear e remodelar o crescimento tumor, que é impulsionado por um mecanismo dinâmico de produção de citocinas, fatores de crescimento e enzimas remodeladoras da matriz extracelular, criando um sistema de influência multidirecional que, em última análise, faz emergir, cientificamente, uma nova definição do câncer, agora entendido como uma sociedade tecidual complexa, em que a maioria dos integrantes coopera para a facilitação do crescimento da neoplasia, para a subversão da resistência imune e para o favorecimento da disseminação metastática.

Unitermos: neoplasias; inflamação; microambiente tumoral.

ABSTRACT

The inflammatory response represents a fundamental component of the tumor microenvironment and is responsible for mediating the biological communication network and the molecular signal flow that characterize the neoplastic tissue. Thus, influenced by the inflammatory process, neoplastic and non-neoplastic cells (recruited stromal and circulating cells) interact in an autocrine and paracrine mechanism to control, delineate and model the tumor growth, which is driven by a dynamic mechanism of production of cytokine, growth factors and remodeling enzymes of the extracellular matrix, creating a system of multidirectional influence that, in an accurate analysis, creates a new scientific concept of cancer, now understood as a complex tissue society, in which most of the members cooperate facilitating for neoplasia growth, for the subversion of the immune resistance and favoring metastatic dissemination.

Key words: neoplasms; inflammation; tumor microenvironment.

RESUMEN

La respuesta inflamatoria representa un componente fundamental del microambiente tumoral, y es responsable por mediar la red de comunicación biológica y de señalización molecular que caracteriza el tejido neoplásico. Así, influenciadas por el proceso inflamatorio, células neoplásicas y no neoplásicas (estromales y circulantes ya reclutadas) interactúan de forma autócrina y parácrina para controlar, delinear y remodelar el crecimiento del tumor, que es impulsado por un mecanismo dinámico de producción de citocinas, factores de crecimiento y enzimas remodeladoras de la matriz extracelular, creando un sistema de

influencia multidireccional. Esto, en última instancia, crea, científicamente, una nueva definición de cáncer, ahora comprendido como una sociedad compleja de tejidos, en la que la mayor parte de los miembros colabora para facilitar el crecimiento de la neoplasia, derrocar la inmunidad y favorecer la difusión metastásica.

Palabras clave: neoplasias; inflamación; microambiente tumoral.

INTRODUÇÃO – O CONCEITO DE MICROAMBIENTE TUMORAL (MAT)

É sabido que o conhecimento sobre a relação etipatogênica entre inflamação e câncer não é novo. Em 1863, o patologista alemão Rudolf Carl Virchow (1821-1902) levantou a hipótese de que neoplasias malignas poderiam originar-se em locais de inflamação crônica, supondo que a inflamação aumentaria a proliferação celular, maximizando o risco do desenvolvimento de tumores^(1, 2). Com efeito, grupos de células inflamatórias são achados histológicos usuais em biópsias tumorais. Entretanto, a percepção do câncer como um conjunto de células em proliferação tem se mostrado incompleta e reducionista, surgindo, à luz de novos estudos genéticos, bioquímicos e moleculares, o conceito de MAT⁽³⁾.

O MAT pode ser definido como um tecido biologicamente complexo que exhibe distorções importantes da homeostasia tecidual original, no qual células não neoplásicas (que frequentemente não apresentam taxas de proliferação desreguladas ou instabilidade genética aumentada) são reprogramadas para agir de acordo com essa nova dinâmica tecidual, ditada principalmente pelas células neoplásicas⁽³⁾. É representado pelas células neoplásicas e pelos elementos não neoplásicos do tumor. Estes incluem fibroblastos, células imunoinflamatórias e células que compõem os vasos sanguíneos (endotélio e pericitos). Também diz respeito a todas as moléculas sinalizatórias (positivas e negativas) produzidas pelos elementos celulares do tumor e que refletem uma potente rede de comunicação atuante nos sítios tumorais.

Portanto, o MAT contém, além das células neoplásicas e do estroma circundante (fibroblastos, células endoteliais, pericitos e proteínas da matriz extracelular), células imunes inatas, incluindo macrófagos, neutrófilos, mastócitos, células supressoras derivadas da linhagem mieloide, células dendríticas, células NK (*natural killer*) e células imunes adaptativas (linfócitos T e B).

Nesse contexto, o processo inflamatório se destaca como um componente fundamental do MAT, pois pode ser entendido como parte da importante trama de comunicabilidade que o caracteriza. Influenciadas pelo processo imunoinflamatório do MAT, células

diversas interagem de forma autócrina e parácrina para controlar e delinear o crescimento tumoral, o qual é continuamente remodelado.

A inflamação associada ao MAT atua, em última análise, como mediadora do diálogo entre células neoplásicas e estromais, o que é impulsionado por um mecanismo dinâmico de produção de citocinas, fatores de crescimento e enzimas remodeladoras da matriz extracelular, criando um sistema de influência multidireccional que interfere sobremaneira no desenvolvimento do tumor. Não obstante, a expressão dos vários mediadores imunoinflamatórios, bem como a densidade numérica e o estado de ativação dos diferentes tipos de células desse componente inflamatório do microambiente tumoral, são eventos passíveis de serem controlados pelas células neoplásicas.

Como lecionam Grivennikov *et al.* (2010)⁽⁴⁾, o tumor pode direcionar o comportamento da inflamação, tanto ao seu favor – podendo incliná-lo no sentido da promoção do seu crescimento – quanto no sentido da resistência do hospedeiro – imunidade antitumoral. Contudo, tem sido demonstrado em vários estudos que, em tumores já estabelecidos, esse equilíbrio é profundamente inclinado para o perfil pró-tumoral, apresentando a sugestão de um entendimento novo de inflamação, a ideia de uma inflamação associada ao tumor.

Segundo Suarez-Carmona *et al.* (2017)⁽⁵⁾, enquanto a inflamação aguda e transitória é um fator de controle e reparo do dano tecidual, a inflamação associada ao tumor é de um tipo crônico, não resolutivo, que promove a progressão tumoral.

AS CÉLULAS IMUNOINFLAMATÓRIAS DO MAT PODEM SER PRÓ-TUMORAIS

Segundo Grivennikov *et al.* (2010)⁽⁴⁾, entre as células imunoinflamatórias mais frequentemente encontradas no MAT, estão os macrófagos.

Em analogia com a subdivisão das células T em Th (T helper) 1 e Th2, macrófagos podem ser classificados em tipos M1 e M2. Macrófagos M1, ativados por interferon-gama (IFN- γ) e produtos

microbianos, expressam altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL)-1, IL-6, IL-12 ou IL-23, moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), e são capazes de destruir patógenos e organizar respostas imunes antitumorais. Em contraste, os macrófagos ativados com perfil M2 regulam negativamente a expressão de MHC classe II e IL-12 e mostram aumento da expressão das citocinas anti-inflamatórias IL-10 e arginase 1.

Em tecidos injuriados ou em reparo, os macrófagos exercem papéis fundamentais, estando envolvidos na remodelação de matriz extracelular, na remoção de células apoptóticas, na migração epitelial e na angiogênese. No tecido tumoral, no qual recebem o nome de macrófagos associados ao tumor (TAMs), os macrófagos exibem, predominantemente, o perfil M2 e apresentam uma diminuição de sua função imune, com exacerbação de sua função trófica, promovendo, no tumor, eventos mitóticos, inibidores da apoptose e angiogênicos⁽⁵⁾.

Densidades elevadas de macrófagos M2 no tecido neoplásico foram relacionadas com baixos valores prognósticos em tumores da mama, do útero e do ovário. Também foi visto que as células dessas lesões apresentaram superexpressão do fator estimulador de colônia do tipo 1 (CSF-1), um fator de crescimento de macrófagos.

TAMs são, portanto, uma importante fonte de citocinas de efeito trófico, influenciando no crescimento do tumor, com implicações significativas nos processos de invasão e metástase. Como já dito, em muitos tumores, a superexpressão de TAMs correlaciona-se com mau prognóstico.

Outras células inflamatórias também presentes no MAT afetam a tumorigênese, como os neutrófilos, que podem induzir promoção do tumor, dependendo do seu estado de diferenciação, além de linfócitos B, mastócitos e células dentríticas. Foi constatado que neutrófilos do microambiente tumoral, estimulados pelo fator de crescimento transformador beta (TGF- β), exercem efeitos pró-tumorais⁽⁶⁾.

Dessa forma, o processo inflamatório constante do microambiente tumoral induz a proliferação celular, promove angiogênese e aumenta a sobrevivência das células tumorais – porque inibe sua apoptose –, o que influencia o seu comportamento migratório e contribui para a disseminação e a metástase⁽⁷⁾.

AS CÉLULAS ESTROMAIS DO MAT PODEM SUPRIMIR RESPOSTAS ANTITUMORAIS

Existem dois tipos principais de células não linfoides estromais do MAT com atividades pró-tumoral e imunossupressora:

fibroblastos, também denominados fibroblastos associados a tumores (TAFs), e células mielomonocíticas. Estas são a população mais heterogênea e incluem a população de células supressoras derivadas da linhagem mielóide (MSDCs) e monócitos inflamatórios, que podem se diferenciar em TAMs.

De acordo com Pinto (2015)⁽⁸⁾, as células supressoras de origem mielóide originam-se na medula óssea (progenitor mielóide) e se expandem em infecções crônicas e câncer. Inibem a resposta imune pelo uso competitivo de substratos necessários para a ativação da célula T regulatórias, tais como arginina, cisteína e óxido nítrico.

As células mielóides, na presença de hipóxia (um evento comum em tumores), passam a expressar alta concentração da proteína *programmed death 1* (PD-1), inibindo respostas antitumorais mediadas por células T regulatórias.

FATs secretam C-X *chemokine receptor type 4* (CXCR4), também denominado *cluster of differentiation 184* (CD184), uma citocina (quimiocina) que recruta células T para o MAT, induzindo a sua diferenciação em T regulatórias (TREGs), além de recrutar células supressoras mielóides para dentro do tumor. São também capazes de inibir células NK.

Para Shalpour *et al.* (2015)⁽⁹⁾, as células mais numerosas do microambiente tumoral são as células supressoras derivadas de origem mielóide, dos neutrófilos e dos macrófagos, todas com atividades pró-tumorigênicas, como proliferação celular, inibição da apoptose, angiogênese e indução da transição epitelial mesenquimal.

Entre os macrófagos, o fenótipo M2 predomina. Já foi atestado que células neoplásicas secretam CSF-1 e TGF- β , que induz *switch* para M2, ou seja, desvia a diferenciação para o fenótipo M2.

No tumor, os macrófagos M2 produzem o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que promove um aumento substancial da oxigenação e da nutrição, um evento conhecido como *switch* angiogênico, que facilita migração e metástase.

Os neutrófilos associados ao tumor produzem instabilidade genômica ao liberarem espécies reativas de oxigênio e também produzem VEGF, sustentando a angiogênese.

Portanto, para além dos efeitos pró-tumorigênicos, a inflamação associada ao tumor também exerce um papel fundamental na supressão da imunidade antitumor. É um tipo peculiar e paradoxal de inflamação crônica que, pelas suas características, já pode ser denominada “inflamação imunossupressora”.

O MAT E SUA INFLUÊNCIA NA METÁSTASE

Do ponto de vista clínico, a metástase é o evento mais crítico da tumorigênese, pois 90% da mortalidade do câncer está relacionada com a disseminação metastática⁽⁴⁾.

Estudos recentes mostram inequivocamente que a metástase requer uma estreita colaboração entre as células neoplásicas, as células imunoinflamatórias e os elementos estromais do MAT, a exemplo dos fibroblastos, endotélio e pericitos⁽⁴⁾.

Em tumores epiteliais, o processo de metástase pode ser dividido em quatro etapas principais. O primeiro passo é representado pela transição epitelial mesenquimal – TEM, na qual as células neoplásicas adquirem características fibroblastoides – que aumentam a motilidade e permitem a transposição de epitélios de revestimentos/membranas basais – e alcançam os vasos sanguíneos e linfáticos eferentes. A perda da expressão da E-caderina (um marcador de células epiteliais) é vista como um evento-chave nesse processo e parece relacionar-se com a superexpressão (estimulada pelo ambiente inflamatório) do gene Snail, um repressor da transcrição da E-caderina.

O TGF- β também é um importante regulador da TEM. Ele ativa as vias dos fatores de transcrição *subunit-mothers against decapentaplegic* (SMAD) e *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), que controlam a expressão de outros reguladores da TEM, como o SLUG, um fator de transcrição com atividade antiapoptótica (em *drosophila*, o gene *SLUG* é essencial para a formação do mesoderme, e sua letalidade conduz a uma circularização do eixo do embrião, originado o nome “SLUG” que, em português, é traduzido como “caracol”).

Outros mecanismos pelos quais o ambiente inflamatório pode afetar a TEM é a indução das vias mediadas por *signal transducers and activators of transcription-3* (STAT3) e *nuclear factor kappa B* (NF- κ B), da expressão do gene embrionário TWIST.

O nome TWIST, segundo Bastid *et al.* (2009)⁽¹⁰⁾, deve-se ao fato de que, em *drosophila*, o gene *TWIST* foi considerado essencial para a gastrulação adequada, bem como para a geração de células da crista neural. A perda do gene é letal para a gastrulação e para a formação dos tecidos derivados da mesoderme, ocorrendo uma invaginação da endoderme, o que leva a uma torção do eixo dorsoventral do embrião, dando origem ao nome TWIST, cujo significado em português é torção.

As proteínas TWIST em humanos adultos são principalmente expressas em células precursoras, incluindo as linhagens miogênica, osteoblástica, condroblástica, odontoblástica e mielomonocítica, nas quais o gene é responsável por manter seu

estado indiferenciado. Por outro lado, a expressão do gene *TWIST* mostrou-se ativa em múltiplos carcinomas (mama, bexiga, pulmão, rim, cólon, estômago, pâncreas, ovário, próstata, boca e esôfago) e também em melanomas e sarcomas.

Ao promover TEM, as proteínas TWIST fornecem às células neoplásicas motilidade, aquisição de capacidades de autorrenovação, instabilidade cromossômica e possibilidade de secretar fatores angiogênicos, o que facilita a disseminação e a metástase⁽¹¹⁾.

A migração de clones de células neoplásicas até o interior dos vasos requer proteólise extensa da matriz extracelular no *front* invasivo. Nesse sentido, células inflamatórias são importantes fontes de enzimas do tipo *matrix metalloproteinases* (MMP), proteases que degradam a matriz extracelular, alterando sua rigidez, tornando-a mais frouxa, facilitando a migração das células tumorais até os capilares.

A *chemokine C-C ligand 9* (CCL9), citocina produzida pelas células neoplásicas, pode recrutar da circulação células mieloides, as quais secretam metaloproteinases de matriz MMP2 e MMP9. Além disso, IL-1, TNF- α e IL-6 promovem a expressão de MMPs⁽⁴⁾.

Na segunda etapa, as células tumorais invadem o espaço intravascular (vasos sanguíneos e linfáticos), e o componente inflamatório do MAT produzirá mediadores que aumentam a permeabilidade vascular. Já foi revelado que macrófagos perivascularmente estabelecem ligações com endotélio e pericitos, facilitando seu deslocamento até a luz vascular. Uma vez no ambiente intravascular, a sobrevivência dessas células circulantes (terceiro passo) é afetada por mediadores inflamatórios liberados pelas células do próprio MAT, como TNF- α , IL-6 e eipirregulina, os quais podem mediar as ligações moleculares das células neoplásicas no seu tráfego pela circulação, com plaquetas ou macrófagos, transcendendo a vigilância imunológica intravascular – atuação usualmente mediada pelas células NK. Na quarta e última etapa, células isoladas ou clones metastáticos fazem a extravasão e interagem com elementos estromais, iniciando o processo de proliferação. Nesse tópico, é importante destacar que diversos estudos já têm demonstrado que células neoplásicas com potencial metastático condicionam o futuro sítio metastático antes da sua chegada (estabelecem o denominado “nicho pré-metastático”).

Vesículas extracelulares do tipo exossomos, por exemplo, podem estar envolvidas nesse processo. Tais estruturas solúveis sinalizadoras trafegam na circulação, permitindo a interlocução de células neoplásicas com tecidos distantes do tumor primário⁽¹²⁾. Portanto, a iniciação do processo metastático não se restringe aos estágios tardios da progressão do tumor.

A IMUNIDADE ANTITUMOR E SUA SUPLANTAÇÃO

Paul Ehrlich (1854-1915) aventou que o sistema imune poderia eliminar tumores. Posteriormente, Frank Macfarlane Burnet (1899-1985) e Lewis Thomas (1913-1993) formalizaram a tese da imunovigilância, uma teoria que, basicamente, sustenta a hipótese de que células tumorais expressam neoantígenos (antígenos específicos do tumor e associados a ele) que poderiam ativar uma imunidade antitumor, a qual, em alguns casos, poderia levar à rejeição de neoplasias precoces⁽⁹⁾.

Essa teoria ganhou destaque em épocas recentes, com o desenvolvimento da terapia dos inibidores do *checkpoint* imunológico, na qual se verificou que a reativação de linfócitos T citotóxicos (mediante o bloqueio de sua sinalização negativa) poderia provocar a rejeição e a eliminação de tumores.

A especificidade das células T em relação aos seus alvos é mediada pela interação de receptores em sua superfície (TCR) com complexos MHC associados a peptídeos antigênicos presentes na superfície de células apresentadoras de antígeno ou células tumorais⁽⁸⁾. Porém, a resposta ao sinal de apresentação dos antígenos é regulada por uma série de receptores corregulatórios (correceptores) expressos na célula T, que reconhecem ligantes adicionais presentes na superfície das células supracitadas. Esses correceptores podem tanto induzir cascatas de sinalização intracelular positivas (estimulatórias) quanto negativas (inibitórias), modulando as atividades da célula T relacionadas com proliferação, secreção de citocinas e lise celular. Essas moléculas do sistema imune, que podem estimular e inibir sinais, são conhecidas por *checkpoints* imunológicos. Entre essas moléculas, destaca-se a PD-1, que tem sido identificada nas células de diversos tumores sólidos, nomeadamente, no carcinoma de pulmão, carcinoma da mama, glioblastoma, carcinoma de boca e carcinoma gástrico, estando relacionada com a evasão imunológica das células tumorais.

Nas células tumorais, a superexpressão de PD-1 poderia estar associada ao surgimento de clones mais agressivos, mais aptos a promover a anergia das células T ativadas, particularmente os linfócitos T citotóxicos, levando à desregulação dos mecanismos de resposta imune e, subsequentemente, à progressão tumoral⁽¹³⁾.

O bloqueio terapêutico dessa proteína, e que suprime suas sinalizações via TCR, é usado na imunoterapia para melanomas, por exemplo. Tal terapêutica é denominada antagonista do *checkpoint* de células T.

Para Shalapour e Karin (2015)⁽⁹⁾, no microambiente tumoral, um dos mecanismos de evasão à vigilância imunológica consiste na interação entre o PD-1 expresso nas células neoplásicas e os seus ligantes PD-L1 e PD-L2, desencadeando um sinal inibitório sobre as células T ativadas que leva, conseqüentemente, à diminuição da produção de citocinas (por exemplo, IFN- γ), ao aumento da apoptose das células T e à redução da proliferação das células T efetoras, facilitando o escape imunológico. De acordo com os autores, a imunotolerância ao tumor pode também ser ativada pelo recrutamento a partir da circulação de células imunossupressoras para o microambiente tumoral, como células T regulatórias (TREG), células B regulatórias (BREG), células supressoras derivadas da linhagem mieloide, além de plasmócitos imonossupressores.

Fearon (2017)⁽¹⁴⁾ afirma que a imunossupressão presente no microambiente tumoral pode ser tão rigorosa que o tumor parece exibir uma espécie de “mudez imunológica”.

Para Grivennikov *et al.* (2010)⁽⁴⁾, na maioria dos tumores já estabelecidos, a presença de infiltração de linfócitos é insuficiente para reduzir o crescimento do tumor. Tais considerações deram origem a uma versão revisada da teoria de imunovigilância chamada de imunoedição (imunoadequação ou imunomodulação). De acordo com esse conceito, as células neoplásicas constantemente editam, adequam ou modulam a resposta imune antitumoral hospedeira, enquanto a resposta imune do hospedeiro também pode modular a imunogenicidade do tumores. Durante esse processo, um equilíbrio entre a resposta antitumoral e a imunidade promotora de tumor pode ser alcançado, o que pode explicar décadas de “dormência” tumoral.

Porém, quando o equilíbrio passa a ser direcionado a favor do crescimento do tumor (o que pode ser alcançado, por exemplo, quando as células malignas começam a reajustar seu repertório de antígenos tumorais para uma menor imunogenicidade), há o escape tumoral e a reconfiguração do microambiente do tumor para um perfil imunossupressor, o que pode ser facilitado por mecanismos de imunedição, *down* regulação do MHC e perda de variantes antigênicas. Isso poderia levar à pré-seleção de clones de células mais agressivas e resistentes, particularmente propensas a disseminar-se, mesmo em condições não tão permissivas.

Todavia, merece ser ressaltado que, em alguns tumores, as células continuam expressando uma quantidade suficiente de antígenos tumorais, a despeito desses mecanismos de escape. É o que mostra o relevante sucesso (em alguns tipos de câncer) da terapia antineoplásica com base nos inibidores do *checkpoint* imunológico.

CONCLUSÃO

Novas pesquisas no campo da imunopatologia do câncer fizeram emergir os neoconceitos de microambiente tumoral e de inflamação associada aos tumores e já apontam para a definição do câncer como uma sociedade tecidual complexa – uma compreensão quase ecológica –, na qual a maioria dos integrantes coopera para direcionar o equilíbrio do ambiente tumoral no sentido de facilitar o crescimento da neoplasia, da suplantação da resistência imune e da disseminação metastática.

Provavelmente, mesmo em estágios precoces do desenvolvimento do tumor, a despeito dos mecanismos imunes de resistência, das reprogramações e das modificações genéticas, podem criar clones de células mais resistentes, os quais sobrevivem e são mais agressivos. Esses clones passam a estabelecer comunicação com as células não neoplásicas constantes do MAT

(imunoinflamatórias e estromais), com as proteínas da matriz extracelular e até mesmo com as células circulantes.

No MAT mais estabilizado, essa teia intrincada de comunicação passa a ser comandada pelas células neoplásicas, as quais programam as células não neoplásicas para suprimir as respostas antitumor e, sobretudo, para favorecer o crescimento, a disseminação e a metástase.

Segundo Onuchic *et al.* (2010)⁽³⁾, há uma verdadeira “cooptação” das células imunoinflamatórias e estromais pelas células neoplásicas do MAT, que as utilizam ao seu favor.

Portanto, a neoplasia exerce não só um controle interno sobre o ambiente tumoral, mas também externo ao tumor, influenciando o recrutamento de células circulantes para sustentar o crescimento e a disseminação da neoplasia, podendo induzir, não raras vezes, por meio de sinalizações supressoras, a quase ruína dos mecanismos de resistência do hospedeiro.

REFERÊNCIAS

- Atsumi T, Singh R, Sabharwa L, et al. Inflammation amplifier: a new paradigm in cancer biology. *Cancer Res.* 2013; 74(1): 8-14.
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002; 420(6917): 860-7.
- Onuchic AC, Chammas R. Câncer e o microambiente tumoral. *Rev Med.* 2010; 89(1): 21-31.
- Grivnennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010; 140(6): 883-99.
- Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, Gilles C. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression. *Mol Oncol.* 2017; 11: 805-23.
- Singel KL, Segal BH. Neutrophils in the tumor microenvironment: trying to heal the wound that cannot heal. *Immunol Rev.* 2016; 273(1): 329-43.
- Pereira Jr JL. Avaliação da resposta inflamatória como marcador de atividade tumoral em pacientes com câncer colorretal [dissertação]. Juiz de Fora (MG): Universidade Federal de Juiz de Fora; 2009.
- Pinto GDJ. Avaliação da expressão do biomarcador PD-L1 em tecido tumoral de pacientes portadores de carcinoma de pulmão e correlação com dados clínicos e demográficos [dissertação]. Barretos: Fundação Pio XII do Hospital de Câncer de Barretos; 2015.
- Shalapour S, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. *J Clin Invest.* 2015; 125(9): 3347-55.
- Bastid J, Ciancia C, Puisieux A, Ansieau S. Role of TWIST proteins in cancer progression. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2010; 4(9): 898-907.
- Wang Y, Liu J, Xuhua Y, Lin PC, Zhou BP. Twist-mediated epithelial-mesenchymal transition promotes breast tumor cell invasion via inhibition of hippo pathway. *Sci Rep.* 2016; 24606(6): 1-10.
- Guo W, Gao Y, Li N, et al. Exosomes: new players in cancer. *Oncol Rep.* 2017; 38(2): 665-75.
- Gonçalves GSB. Caracterização do carcinoma gástrico com estroma linfóide: perfil clínico-patológico, resposta imune (estroma linfóide e expressão de PD-L1), infecção pelo vírus de Epstein-Barr e instabilidade de microssatélites [dissertação]. Faro, Portugal: Universidade do Algarve; 2016.
- Fearon DT. Immune-suppressing cellular elements of the tumor microenvironment. *Annu Rev Cancer Biol.* 2017; 1: 241-55.

AUTOR CORRESPONDENTE

Cláudia Roberta L. V. Figueiredo  0000-0003-0106-7381
e-mail: patologiaufpb@gmail.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.