
ARTIGO DE REVISÃO

O papel paradoxal do sistema imune no câncer de ovário

Renata Dalmaschio Daltoé¹, Adson Dias de Paula², Karine Lourenzone de Araújo Dasílio³, Klesia Pirola Madeira⁴, Ian Victor Silva⁵, Letícia Batista Azevedo Rangel⁶

Resumo

Introdução: O sistema imune atua nos tumores desde o surgimento destes. Observa-se que o sistema imune exerce papel paradoxal sobre os tumores: é capaz de proteger o hospedeiro contra o surgimento destes e também de promover o crescimento tumoral. Nos cânceres de ovário clinicamente detectáveis esse padrão é mantido, pois determinadas populações celulares imunológicas exercem efeito protetor, visto que suas presenças associadas ao tumor ou ascites correlacionam-se com maior sobrevida, maior taxa de citorredução ótima e melhor resultado clínico, ao passo que a presença de outras afeta negativamente a sobrevivência das pacientes e estão associadas à inibição das respostas imunológicas protetoras.

Objetivo: O objetivo desse artigo foi realizar uma revisão da literatura acerca do tema “o papel paradoxal do sistema imune no câncer de ovário”.

Métodos: Foram selecionados livros e artigos, sendo a busca destes realizada no Portal de Periódicos CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e na base de dados Pub Med.

Conclusão: De acordo com o descrito na literatura, dentre as células do sistema imune cuja presença no tumor correlaciona-se com bom prognóstico da doença, estão as populações de linfócitos T citotóxicos, cé-

lulas natural killer e T natural killer e entre as células imunológicas cuja presença no tumor está relacionada com pior resultado clínico destacam-se as células T reguladoras e macrófagos (fenótipo M2). Assim, acredita-se que o perfil imunológico associado ao câncer de ovário pode ter aplicação prognóstica e implicações terapêuticas que permitam melhor controle da doença e melhor qualidade de vida para as pacientes.

Descritores: 1. Câncer de ovário;
2. Sistema imune;
3. Linfócitos T;
4. Células Matadoras Naturais;
5. Macrófagos.

Abstract

Background: The immune system recognizes tumors cells since their very beginning of the malignancy. It is observed that immune system has a paradoxical role on tumors: it is able to protect the host from the malignant cells but also stimulates the tumor growth. In clinically detectable ovarian cancer, this common pattern is maintained. Several immune cellular populations show a protective effect because their presence associated to the tumor or ascites are correlated to higher survival rate, cytoreduction rate, and better clinical outcome. Nevertheless, the presence of other immune cells negatively affects the survival from the patients being associated to inhibited immune response.

Objective: The purpose of this article was to review the topic “the paradoxical role of the immune system in ovarian cancer”.

Methods: Were selected books and articles that

1- Mestre em Biotecnologia, Doutoranda em Biotecnologia, Professora Assistente do Departamento de Zootecnia da Universidade Federal do Espírito Santo

2- Especialista em Biologia Celular pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e enfermeiro do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes.

3- Mestre em Biotecnologia, Doutoranda em Biotecnologia

4- Mestre em Biotecnologia, Doutoranda em Biotecnologia, Professora voluntária do Departamento de Química da Universidade Federal do Espírito Santo.

5- Doutor em Ciências (Fisiologia) pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho. Professor Adjunto da Universidade Federal do Espírito Santo.

6- Doutora em Ciências Biológicas (Fisiologia) pela UFRJ e Pós-doutorado realizado no National Institute of Health (EUA). Professora associada do Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFES.

was search in the CAPES's Portal (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) and in the database Pub Med. Conclusion: According to what has been described in the literature, among immune system cells whose presence in the tumor correlates with good prognosis, are the populations of cytotoxic T cells, natural killer and natural killer T cells and between immune cells whose presence in the tumor is associated with worse clinical outcome are include regulatory T cells and macrophages (M2 phenotype). Them, it is believed that immunological profile associated to ovarian cancer may be used in disease prognosis and, also, be used for therapeutic reasons that leads to better control of such disease and improved quality of life for patients.

Keyword: 1. Ovarian cancer;
2. Immune system;
3. T lymphocytes;
4. Natural killer cells;
5. Macrophages.

Introdução

O câncer de ovário (CAOV) configura um dos grandes desafios à medicina. Representa o oitavo tipo de câncer entre mulheres; no entanto, é o quinto em causa de morte¹.

Embora suscetível à intervenção cirúrgica, responsivo, mesmo que inicialmente, à quimioterapia e radioterapia, o CAOV ainda é um enigma terapêutico. Apesar do avanço no tratamento oncológico, observa-se que a sobrevida mantém-se quase que inalterada nas últimas décadas². A taxa de sobrevida de 5 anos, que nos casos diagnosticados no estágio localizado (Estádio I) é de 92,7%, cai para menos que 51% nos casos diagnosticados nos estádios III, chegando a 17,5% nos casos diagnosticados no estágio IV, marcado por metástases disseminadas¹.

O diagnóstico do CAOV, porém, é grandemente afetado pela ausência de sinais e sintomas específicos, bem como de biomarcadores confiáveis e pela própria localização anatômica ovariana. Em virtude disso, o CAOV é frequentemente diagnosticado em estádios tardios, quando o prognóstico da doença é sombrio.

Ainda como consequência do CAOV ser frequentemente diagnosticado em estádios avançados, os fatores prognósticos estabelecidos para a doença (estádio, doença residual após cirurgia inicial, tipo histológico e grau tumoral) têm limitado valor. Justifica-se, dessa forma, a

necessidade de se descobrir outros fatores que melhor reflitam o prognóstico da doença e oriente melhor a escolha da conduta terapêutica a ser empregada³.

Nesse contexto, diversos trabalhos têm sido realizados recentemente, demonstrando a significância prognóstica dos elementos da resposta imune frente aos cânceres epiteliais de ovário. A presença de algumas populações de leucócitos infiltrando ou associadas ao tumor foi correlacionada com melhor prognóstico da doença, enquanto a presença de outras foi associada a pior prognóstico, indicando o papel protetor e, ao mesmo tempo, promotor do sistema imune sobre o câncer^{4,5,6,7}.

Assim sendo, o conhecimento da resposta imune em pacientes com CAOV, além de permitir a possível identificação de novos fatores prognósticos, subsidia o desenvolvimento de novas estratégias para controle dessa lastimável doença.

Métodos

O presente artigo é resultado de uma revisão da literatura acerca do tema “o papel paradoxal do sistema imune no CAOV”. Para tanto, foram selecionados livros e artigos, sendo a busca destes realizada no Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e na base de dados Pub Med. Para a busca de artigos foram usadas as seguintes expressões: cancer immunoediting, immune system in ovarian cancer, t cells in ovarian cancer, macrophages in ovarian cancer, NK in ovarian cancer.

O sistema imune no câncer de ovário

A hipótese de que o sistema imune exerce papel protetor contra o desenvolvimento de tumores já é conhecida há um século. Paul Ehrlich foi um dos primeiros a defender que o sistema imune reprime o crescimento de carcinomas. As novas descobertas no campo da imunologia confirmam essa hipótese, ao mesmo tempo em que lançam a idéia de que o sistema imune pode, além de proteger, promover o crescimento de tumores com imunogenicidade reduzida, um processo denominado imunoeedição do câncer⁸.

Mesmo quando os tumores escapam da completa erradicação pelo sistema imune e se tornam detectáveis clinicamente, há manutenção da resposta do hospedeiro contra o tumor⁸. Entretanto, o papel paradoxal do sistema imune continua a ser observado mesmo em tumores já estabelecidos.

Estudos em vários tecidos tumorais têm demonstrado a forte infiltração de leucócitos intratumoralmente e nas adjacências dos tumores. Nos cânceres, estas células de defesa do sistema imune são recrutadas em resposta ao

tumor, em decorrência de processos inflamatórios pré-câncer ou por substâncias produzidas pelas próprias células tumorais⁹.

No CAO, algumas subpopulações de leucócitos têm sido relacionadas com melhor prognóstico, enquanto outras com prognóstico pobre da doença. Nesse contexto, e observando-se a limitação dos fatores prognósticos atualmente usados para a doença, em virtude do diagnóstico do CAO ser frequentemente feito em estádios avançados, justifica-se o estudo do papel do sistema imune nesta neoplasia. A exemplo de um estudo acerca de tumores coloreticais realizado por Galon e colaboradores¹⁰, que mostra que a caracterização (tipo, densidade e localização) das células imunes infiltrantes do tumor podem permitir uma melhor predição do resultado clínico do que os outros parâmetros histopatológicos usados, o perfil imunológico pode também ser um fator prognóstico para o CAO. Além disso, o perfil imunológico pode ser útil na condução de formas alternativas de tratamento, como a imunoterapia.

Linfócitos

a) Linfócitos T CD3+

Existem subpopulações entre os linfócitos T. Entre elas estão os linfócitos T helper ou auxiliares (CD3+ CD4+) e os linfócitos T citolíticos ou citotóxicos (CD3+ CD8+). Os primeiros estimulam o crescimento e diferenciação de linfócitos B e ativam macrófagos pela secreção de citocinas. Já os segundos lisam as células infectadas por vírus, as tumorais e de aloenxertos¹¹.

Em CAO epitelial, as células T CD3+ representam a maior população leucocitária detectada¹². Além de estarem infiltrando o tumor (estes denominados TIL – tumor-infiltrating lymphocytes), há presença de linfócitos T CD3+ em ascites (denominados TAL – tumor-associated lymphocytes).

Zhang e colaboradores⁴ conduziram estudo objetivando relacionar a presença de TILs, recorrência e sobrevivência em 186 amostras de CAO epitelial de estádios avançados (III e IV). Entre as pacientes que apresentaram linfócitos T infiltrando o tumor, a média de sobrevida livre de progressão da doença foi de 22,4 meses e a média de sobrevida de 50,3 meses. Por outro lado, entre as pacientes que não apresentaram tais linfócitos, a média de sobrevida livre de doença foi de 5,8 meses e a média de sobrevida de 18,0 meses. Ainda, entre o primeiro grupo de pacientes a taxa de sobrevida de cinco anos foi de 38% e entre o segundo grupo foi de 4,5%⁴.

Além desses dados, Zhang e colaboradores⁴ também encontraram que a citorredução ótima foi conseguida em 67% das pacientes cujos tumores apresentavam linfócitos T infiltrantes, ao passo que a citorredução ótima foi conseguida em apenas 29% das pacientes que não os

apresentavam.

Em adição aos resultados de Zhang e colaboradores, em estudos conduzidos por Tomsová e colaboradores¹³, a sobrevida das pacientes com CAO epitelial foi correlacionada à contagem de linfócitos T CD3+ dentro do epitélio tumoral. A mediana de sobrevida foi maior do que 60 meses em tumores com mais que 125 linfócitos/mm² versus 29 meses em tumores com menos que 125 linfócitos/mm².

No estudo de Sato e colaboradores⁵, foi analisada a subpopulação T CD3+ CD8+ (linfócitos T citotóxicos). Pacientes com CAO epitelial com altas freqüências de linfócitos T CD8+ tiveram maior sobrevida comparado às pacientes que tiveram baixas freqüências.

Em comparação com neoplasias epiteliais benignas do ovário, os carcinomas apresentam significativamente maior nível de células T CD3+ CD8+ : a porcentagem de população celular T CD8+ no grupo de CAO foi, em média, 24,2% e no grupo benigno foi, em média, 7,2%. Esta população foi observada em todos os tumores malignos, enquanto nos tumores benignos foi vista em somente 28,6% dos casos¹⁴.

Analisados conjuntamente, esses dados sugerem que a presença de linfócitos T está relacionada ao prognóstico e resultado clínico do CAO.

Apesar do papel protetor sugerido pelos linfócitos T, uma população, a de linfócitos T CD3+ CD4+ CD25+, tem sido relacionada a prognóstico ruim do CAO. Denominadas células T reguladoras (Treg), têm importante papel na manutenção da tolerância imunológica aos antígenos próprios, através da supressão das funções de ativação e efectoras dos linfócitos T auto-reativos maduros¹¹. Entretanto, as células Treg podem bloquear os efeitos protetores dos linfócitos T tumor-específicos em pacientes com CAO e suprimir a produção de interferon gama (IFN- γ) e interleucina 2 (IL-2) pelos linfócitos T6. O IFN- γ ativa macrófagos e células NK, promove diferenciação de linfócitos T e aumenta a expressão de moléculas do MHC de classe I e II, enquanto a IL-2 promove crescimento das células T, além da produção de citocinas¹¹. Nesse mesmo estudo, Curiel e colaboradores, demonstraram que o número de Treg é significativamente maior em ascites de pacientes com CAO quando comparado com ascites de etiologia não neoplásica. Ademais, as células Treg são encontradas em maior nível em ascites de pacientes com CAO do que no sangue periférico destas pacientes¹⁵.

As células Treg representaram 10 a 17% da população de linfócitos T em ascites decorrentes de CAO e cerca de 23% dos linfócitos T CD4+ infiltrando o tumor. Curiosamente, as células Treg foram mais abundantes em ascites e menos abundantes nos linfonodos que drenam o tumor quando os tumores eram de estágio mais

avançado, sugerindo um progressivo acúmulo destas nas ascites e massa tumoral nos estádios tardios do CAO V⁶.

A correlação com dados clínicos sugere que a presença de Treg afeta negativamente a sobrevivência. No estudo de Curiel e colaboradores⁶, o aumento no número de células Treg foi apontado como preditor de risco de morte aumentado e reduzida sobrevivência em pacientes com CAO V, em todos os estádios. Sato e colaboradores⁵ associaram a alta razão entre o número de linfócitos T CD8+ e as Treg com maior sobrevida: 57,6 meses nas pacientes com alta razão T CD8+/Treg contra 22,6 meses nas que apresentavam baixa razão T CD8+/Treg.

Células tumorais e macrófagos do microambiente tumoral são as principais fontes de CCL22, que é uma quimiocina que pode induzir o tráfego de células Treg dos linfonodos para o tumor. Células tumorais e de ascites expressaram altos níveis de RNAm de CCL22, ao contrário de células mononucleares do sangue periférico e de ovário normal. Os macrófagos, por sua vez, secretaram CCL22 em cultura⁶.

b) Linfócitos T natural killer

As células T natural killer (NKT) são linfócitos T que apresentam receptores para células NK e para linfócitos T16. No CAO V, assim como em melanoma, câncer de mama, pâncreas, pulmão e coloretal, as células NKT foram associadas à inibição do crescimento tumoral, através de lise das células tumorais¹⁷. No entanto, estudos com fibrosarcomas em modelos animais mostraram que as células NKT diminuíram a atividade de linfócitos T citotóxicos (T CD3+ CD8+) contra o tumor¹⁸.

Estudos recentes têm demonstrado que o nível de células NKT, em CAO V, é significativamente maior em tumores e ascites do que no sangue periférico. Ainda, o número destas células em ascites decorrentes de CAO V é maior do que nas ascites controle não decorrentes de CAO V^{15,16}.

Bamias e colaboradores³ associaram a resistência ao tratamento quimioterápico com derivados de platina à baixa razão entre o número de células NKT em ascites e no sangue, quando comparado com as pacientes sensíveis. Assim sendo, o grande número de células NKT em ascites pode ser um preditor de sensibilidade à platina. Em outro trabalho de Bamias e colaboradores¹⁵, o número de células NKT foi inversamente correlacionado com os níveis de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) presentes em ascites de pacientes com CAO V. Os níveis de VEGF em ascites foram, ainda, relacionados com resposta à platina: níveis abaixo de 1900 pg/ml indicaram sensibilidade à platina, sobrevida e sobrevida sem progressão da doença significativamente maiores. Por outro lado, foi encontrada correlação positiva entre o número de células NKT e os níveis de IL-12, uma interleucina capaz de ativar células NK e T a secretarem

IFN- γ e potencializar as funções citolíticas das NK e T CD8+¹¹.

c) Linfócitos NK

Essa classe de linfócitos não apresenta marcadores para linfócitos T nem B. As células NK possuem capacidade de destruir células que tem expressão reduzida de moléculas do MHC de classe I, que conseguem fugir da destruição pelos linfócitos T citotóxicos¹¹.

No estudo de Santin e colaboradores¹², o número de células NK encontradas no sangue periférico de pacientes com CAO V avançado foi significativamente maior que no tumor e nas ascites. Belisle e colaboradores¹⁹, entretanto, encontraram número comparável de células NK no sangue periférico e ascites de pacientes com CAO V avançado.

Curiosamente, número aumentado de células NK em ascites foi relacionado à pior resultado clínico do CAO V, com diminuição da sobrevida²⁰.

Patankar e colaboradores²¹ demonstraram que a glicoproteína MUC16 (CA125), que é usada como marcador para CAO V, inibe a função de lise das células NK, com redução de até 70% da sua capacidade citolítica. De fato a MUC16 tem capacidade de se ligar às células NK, em especial a uma subpopulação destas, as células NK CD16+ CD56+¹⁹. Estas representam a maioria das células NK presentes no sangue periférico (>90%), enquanto uma minoria é CD16- CD56+. Belisle e colaboradores¹⁹ observaram também que, diferentemente do sangue periférico, 40% das células NK acumuladas em ascites decorrentes de CAO V apresentam o fenótipo CD16- CD56+. O aumento dessa população foi associado com correspondente diminuição na expressão de CD16 nas células NK CD16+ CD56+. Considerando-se que a MUC16 está presente em quantidades abundantes em ascites decorrentes de CAO V, sugere-se que ela pode estar relacionada com a alteração fenotípica de células NK nas pacientes com CAO V e, através da inibição da capacidade citolítica destas células, ser um mecanismo de evasão à resposta imunológica.

Macrófagos

Os macrófagos são membros do sistema fagocitário mononuclear. Entre suas funções estão a fagocitose de partículas estranhas, a produção de citocinas pró-inflamatórias e a apresentação de antígenos para os linfócitos T11.

Os macrófagos tumor-associados (TAM) têm capacidade de afetar diversos aspectos dos tecidos neoplásicos, incluindo vascularização, taxa de crescimento, formação e dissolução do estroma²².

Os macrófagos respondem aos sinais do microambiente, apresentando os fenótipos M1 e M2. São classicamente ativados através do fenótipo M1 por produtos

microbianos ou IFN- γ . Ativação alternativa é alcançada pela estimulação com citocinas anti-inflamatórias, tais como IL-4, IL-13 e IL-10 e dirigem as macrófagos para o fenótipo M2. Há evidências de que os macrófagos associados aos tumores são do fenótipo M2, que expressam pouco IL-12 (que é capaz de ativar células NK e T a secretarem IFN- γ e de potencializar as funções citolíticas das NK e T CD8+) e muito IL-10 (que inibe a produção de citocinas pelos macrófagos e as funções destes na ativação de células T) além de promover angiogênese^{22,11}.

Hagemann e colaboradores⁷ demonstraram que células de CAO V são capazes de modular o fenótipo dos macrófagos *in vitro* de modo a favorecer a atividade promotora de tumor por estes.

Já Kryczek e colaboradores²³ demonstraram que as células de tumores ovarianos primários expressam intracelularmente B7-H4, enquanto os macrófagos tumorais expressam esta molécula, que é um regulador negativo das respostas de células T, em sua superfície. Os macrófagos tumorais B7-H4+ suprimem a imunidade antígeno-específica de células T contra tumores. Dado que fatores do microambiente tumoral induzem a expressão de macrófagos B7-H4+ e que o bloqueio de B7-H4 restaura a capacidade de estimulação dos linfócitos T pelos macrófagos e contribui para a regressão do tumor, a depleção de B7-H4/macrófagos tumorais pode representar uma nova estratégia para aumentar a imunidade por células T no CAO V.

Helal e colaboradores¹⁴ apontaram que os macrófagos constituíram em média 51% da população de células mononucleares infiltrando carcinomas de ovário estudados pelo seu grupo, tendo sido observados em todos os tumores malignos, ao contrário dos tumores benignos, em que foram observados macrófagos infiltrando 57% dos tumores. Ainda nesse estudo, Helal e colaboradores encontraram uma correlação negativa entre a porcentagem de linfócitos T CD3+ CD8+ e macrófagos infiltrando os tumores malignos: o aumento no nível de linfócitos T foi associado com a diminuição de macrófagos. Ademais, o nível médio de macrófagos foi significativamente maior nos carcinomas quando comparados aos tumores benignos.

Conclusão

O efeito do sistema imune no desenvolvimento e progressão tumoral pode exercer um importante papel na sobrevivência dos pacientes com câncer. Evidências experimentais têm demonstrado o envolvimento do sistema imune na progressão dos tumores de ovário e, consequentemente, no resultado clínico das pacientes com CAO V. Nesse contexto, o conhecimento das respostas imunológicas frente ao CAO V e suas implicações poderão permitir seu

uso como fatores prognósticos mais acurados e, aliados aos já existentes, possibilitar melhor decisão quanto à conduta terapêutica a ser adotada. Ademais, o potencial terapêutico dessas descobertas deve ser explorado.

A manipulação do sistema imune contra o CAO V pode representar uma estratégia terapêutica efetiva. O Ontak® (Seragen Inc., via Ligand Pharmaceuticals Inc, San Diego, Ca), um híbrido protéico de toxina diftérica e IL-2, que destrói seletivamente células T CD25+, por exemplo, tem mostrado resultados preliminares promissores em estudos de pacientes com CAO V e outros cânceres: uma dose da droga é capaz de reduzir o número absoluto de células Treg e aumentar a prevalência de linfócitos T CD3+ CD8+ por no mínimo 28 dias²⁵. Ao invés da redução do número total de Treg, outra estratégia para antagonizar os efeitos deletérios destas células no CAO V é inibir o tráfego delas bloqueando, por exemplo, o CCL22, que induz o tráfego de células Treg dos linfonodos para o tumor⁶.

Ainda, outra estratégia terapêutica que pode ser testada para o tratamento do CAO V é o bloqueio de B7-H4, expresso em macrófagos e células tumorais e capaz de regular negativamente as respostas de células T antígeno-específicas. A depleção de B7-H4 nos macrófagos tumorais pode representar uma nova estratégia para aumentar a imunidade por células T no CAO V, visto que o bloqueio de B7-H4 em camundongos restaurou a capacidade de estimulação dos linfócitos T pelos macrófagos e contribuiu para a regressão do tumor em estudo de Kryczek e colaboradores²³.

Em suma, as relações tumor-hospedeiro devem continuar a ser estudadas de modo a permitir ampliar as possibilidades terapêuticas no combate ao CAO V, resultando em maiores chances de cura e melhor qualidade de vida para as mulheres acometidas por esta neoplasia.

Referências bibliográficas:

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. Disponível em: <http://www.cancer.org/downloads/STT/500809web.pdf>.
2. Lima GR, Girão MJBC, Carvalho FM. Ginecologia Oncológica. São Paulo: Atheneu; 1999.
3. Bamias A, Tsiatas ML, Kafantari E, et al. Significant differences of lymphocytes isolated from ascites of patients with ovarian cancer compared to blood and tumor lymphocytes. Association of CD3+CD56+ cells with platinum resistance. *Gynecol Oncol* 2007;106:75-81.
4. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348:203-13.
5. Sato E, Olson SH, Ahn J, et al. Intraepithelial CD8+

- tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+ / regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:18538-43.
6. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004;10:942-9.
 7. Hagemann T, Wilson J, Burke F, et al. Ovarian Cancer Cells Polarize Macrophages Toward A Tumor-Associated Phenotype. *J Immunol* 2006;176:5023-32.
 8. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;3:991- 8.
 9. Vakkila J, Lotze MT. Inflammation and necrosis promote tumour growth. *Nat Rev Immunol* 2004;4:641-8.
 10. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313:1964-4.
 11. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Imunologia Celular e Molecular*. 4th ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2003.
 12. Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, et al. Phenotypic and functional analysis of tumor-infiltrating lymphocytes compared with tumor-associated lymphocytes from ascitic fluid and peripheral blood lymphocytes in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51:254-61.
 13. Tomsová M, Melichar B, Sedláková I, Steiner I. Prognostic significance of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;108:415-20.
 14. Helal Tel-A, Alla AE, Laban MA, Fahmy RM. Immunophenotyping of tumor-infiltrating mononuclear cells in ovarian carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2004;10:80-4.
 15. Bamias A, Koutsoukou V, Terpos E, et al. Correlation of NK T-like CD3+CD56+ cells and CD4+CD25+(hi) regulatory T cells with VEGF and TNF α in ascites from advanced ovarian cancer: Association with platinum resistance and prognosis in patients receiving first-line, platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2008;108:421-7.
 16. Lamkin DM, Lutgendorf SK, McGinn S, et al. Positive psychosocial factors and NKT cells in ovarian cancer patients. *Brain Behav Immun* 2008;22:65-73.
 17. Gritzapis AD, Dimitroulopoulos D, Paraskevas E, Baxevanis CN, Papamichail M. Large-scale expansion of CD3(+)/CD56(+) lymphocytes capable of lysing autologous tumor cells with cytokine-rich supernatants. *Cancer Immunol Immunother* 2002;51:440-8.
 18. Terabe M, Matsui S, Noben-Trauth N, et al. NKT cell-mediated repression of tumor immunosurveillance by IL-13 and the IL-4R-STAT6 pathway. *Nat Immunol* 2000;1:515-520.
 19. Belisle JA, Gubbels JA, Raphael CA, et al. Peritoneal natural killer cells from epithelial ovarian cancer patients show an altered phenotype and bind to the tumor marker MUC16 (CA125). *Immunology* 2007;122:418-29.
 20. Dong HP, Elstrand MB, Holth A, et al. NK- and B-cell infiltration correlates with worse outcome in metastatic ovarian carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2006;125:451-8.
 21. Patankar MS, Jing Y, Morrison JC, et al. Potent suppression of natural killer cell response mediated by the ovarian tumor marker CA125. *Gynecol Oncol* 2005;99:704-13.
 22. Mantovani A, Bottazzi B, Colotta F, Sozzani S, Ruco L. The origin and function of tumor-associated macrophages. *Immunol Today* 1992;13:265-70.
 23. Kryczek I, Zou L, Rodriguez P, et al. B7-H4 expression identifies a novel suppressive macrophage population in human ovarian carcinoma. *J Exp Med* 2006;203:871-81.
 24. Barnett B, Kryczek I, Cheng P, Zou W, Curiel TJ. Regulatory T cells in ovarian cancer: biology and therapeutic potential. *Am J Reprod Immunol* 2005;54:369-77.
- Endereço para correspondência:**
Renata Dalmaschio Daltoé
Rua Hugo Viola, 685/501, Jardim da Penha
Vitória- ES
CEP: 29060-420