



BJGH

Brazilian Journal
of Global Health
Revista Brasileira
de Saúde Global

Papel das células não tumorais no microambiente tumoral (TME) do câncer de cabeça e pescoço (HNC)

Jean Cortez Bettencourt¹, Jônatas Bussador do Amaral², Carolina Nunes França³, André Luis Lacerda Bachi^{2,3}

¹Faculty Method of São Paulo (FAMESP), São Paulo, Brazil. ²Department of Otorhinolaryngology, ENT Lab, Federal University of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil. ³Post-Graduation Program in Health Sciences, Santo Amaro University (UNISA), São Paulo, Brazil.

RESUMO

OBJETIVO

Sabe-se que o microambiente tumoral (TME) é composto por um grupo heterogêneo de células, que inclui células tumorais, células não tumorais, células estromais associadas ao tumor e alguns tipos de leucócitos. O objetivo desta revisão sistemática é fornecer informações atualizadas sobre a participação de células não tumorais presentes no TME na progressão tumoral de cânceres de cabeça e pescoço.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica, por meio de busca online entre maio e outubro de 2020, de artigos científicos publicados em português e inglês entre 2002 e 2020 nas bases de dados de saúde pública: LILACS, SCIELO, PubMed e Google Scholar, seguindo o questionamento orientando: Qual o papel das células não tumorais presentes no TME na progressão do câncer de cabeça e pescoço? Utilizou-se os descritores: neoplasia; microambiente tumoral; câncer de cabeça e pescoço; infiltração de células tumorais; células do estroma; fibroblasto; leucócitos; Linfócitos T; macrófagos, células supressoras derivadas de mieloides.

RESULTADOS

Inicialmente foram selecionados 158 artigos, dos quais 60 foram excluídos por estarem duplicados, 58 por não abordarem a temática do estudo e 18 por não responderem à questão norteadora. Assim, 22 estudos foram utilizados nesta revisão.

CONCLUSÃO

O TME é um sítio tumoral específico onde há intensa interação entre moléculas e células e, em geral, as células não tumorais presentes no TME, tanto fibroblastos, célula do estroma e leucócitos atuam favorecendo a progressão do câncer de cabeça e pescoço.

DESCRITORES

Citocinas. Quimiocinas. Fibroblasto. Macrófagos. Células T. Células supressoras derivadas de mieloides.

Corresponding author:

André Luis Lacerda Bachi

Universidade de Santo Amaro (UNISA). Rua Prof.

Enéas de Siqueira Neto, 340 - Jardim das Imbuías,

São Paulo E-mail: albach@prof.unisa.br

ORCID iD: 0000-0001-8266-1416X

Copyright: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença caracterizada por uma alteração significativa e progressiva do ciclo celular, o que leva esta célula a apresentar uma evidente perda de seu controle de proliferação^{1,2}. Alterações como mutações ou translocações em proto-oncogenes, bem como em genes supressores de tumor são responsáveis por induzir a transformação de células normais para o perfil maligno observado em células neoplásicas, processo conhecido como tumorigênese¹⁻⁴.

Com base na literatura, o processo de tumorigênese é iniciado a partir do acúmulo de deleções, ampliações, mutações, translocações, inversões, ou mesmo pela inserção de DNA viral em regiões genéticas contendo proto-oncogenes ou genes supressores de tumor, que afetam drasticamente suas expressões gênicas³⁻⁵. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer ocupa o 4º lugar entre as principais causas de morte no mundo⁶. Em relação ao Brasil, estima-se que 625.000 novos casos serão diagnosticados até 2022, e em relação aos dados apresentados em 2019 pelo Instituto Nacional de Câncer do Brasil (INCA), os cânceres de cabeça e pescoço são os 5 tipos mais frequentes no Brasil, em ambos os sexos⁶.

Os cânceres de cabeça e pescoço (CCP) são compostos por um amplo e heterogêneo grupo de neoplasias, que podem se desenvolver na cavidade oral e nasal, seios paranasais, faringe, laringe, tireóide e glândulas salivares^{7,8}. Dentre esses diferentes tipos, cabeça e o carcinoma espinocelular do pescoço (CECP) tem maior incidência mundial, sendo a cavidade oral o local mais prevalente, enquanto o câncer de tireóide é a segunda neoplasia mais comum em cabeça e pescoço^{7,9,10}.

Sabe-se que o tabagismo e o etilismo são os principais agentes carcinogênicos promotores da tumorigênese para HNC, seguidos do vírus do papiloma humano (HPV)^{7,11}. Além disso, vale ressaltar que, mesmo com significativo avanço no diagnóstico métodos terapêuticos, o HNC é caracterizado como uma doença de mau prognóstico apresentando uma expectativa de vida de 5 anos devido ao seu comportamento agressivo^{7,8}. Estudos relatam que a malignidade tumoral encontrada no HNC está intimamente associada à presença de microambiente tumoral inflamatório e imunossupressor (TME), que pode favorecer não apenas a progressão do tumor, mas também a resistência proeminente às terapias convencionais, como quimioterapia e radioterapia, observada nesses cânceres^{7,8,11}.

Desde o relato de Virchow, em meados da década de oitenta do século XIX, evidenciando que no interior do tumor há significativa infiltração de células não tumorais, como leucócitos e células estromais, diversos tipos de pesquisas até agora são desenvolvidos com o objetivo de esclarecer o real papel dessas células no microambiente tumoral (TME), além de entender como as células tumorais podem suprimir a resposta imune neste local específico¹². Levando em consideração os dados atuais, essa área imunossupressora encontrada no TME é gerada não apenas pela expressão de alguns tipos de citocinas e quimiocinas, como também pela interação entre os diferentes tipos de células presentes no TME, que, de forma geral, promovem um ambiente favorável à progressão tumoral^{7,10,11}.

Com base nessas informações, o objetivo desta revisão sistemática foi fornecer informações atualizadas sobre a participação das células não tumorais presentes no TME e discutir sua importância na progressão tumoral do CCP principal.

MÉTODOS

Este estudo foi realizado no formato de revisão sistemática da literatura, o que permite uma análise crítica do conhecimento científico atual sobre o principal tema proposto, além de contribuir para a prática em saúde baseada em evidências. Nesse sentido, foram realizadas cinco etapas: 1) definição do tema e

objetivo principal do estudo, 2) estabelecimento dos critérios de inclusão dos estudos, 3) definição dos estudos selecionados, 4) avaliação metodológica dos estudos incluídos, e 5) interpretação dos principais achados.

Para a realização do presente estudo configura-se como uma revisão sistemática e para tanto é realizada uma revisão bibliográfica por meio de uma busca online de artigos científicos nas bases de dados de saúde pública: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (Institutos Nacionais de Saúde da Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA) e Google Scholar, publicado entre 2002 e 2020.

Após definir o tema e o objetivo principal do estudo, elaborou-se a seguinte questão norteadora: Qual o papel das células não tumorais presentes no microambiente tumoral na progressão do câncer de cabeça e pescoço? Os descritores de inclusão utilizados no estudo foram: neoplasia; microambiente tumoral; câncer de cabeça e pescoço; carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, câncer de tireóide; células infiltrantes de tumor; células do estroma; fibroblasto; leucócitos; Linfócitos T; macrófagos, células supressoras derivadas de mieloides. Foram incluídas as revisões sistemáticas, metanálises e artigos originais publicados nos idiomas português e inglês nas bases de dados anteriormente citadas durante o período de 2002 a 2020. Todas as análises de dados foram realizadas nos meses de maio a outubro de 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a seleção dos artigos, inicialmente, dos 158 artigos que atenderam aos critérios de inclusão, 60 foram excluídos por estarem duplicados. Além disso, 58 artigos foram excluídos por não abordarem a temática do estudo e 18 estudos foram excluídos por não responderem à questão norteadora. Assim, foram utilizados 22 estudos que atenderam totalmente aos critérios de inclusão recomendados para este artigo de revisão sistemática, conforme fluxograma apresentado na Figura 1.

Os principais achados relativos ao papel das células não tumorais, como as células do estroma (fibroblastos), bem como os leucócitos (particularmente os linfócitos T, macrófagos e células supressoras derivadas de mieloides) que infiltram o TME do HNC são apresentados a seguir separadamente.

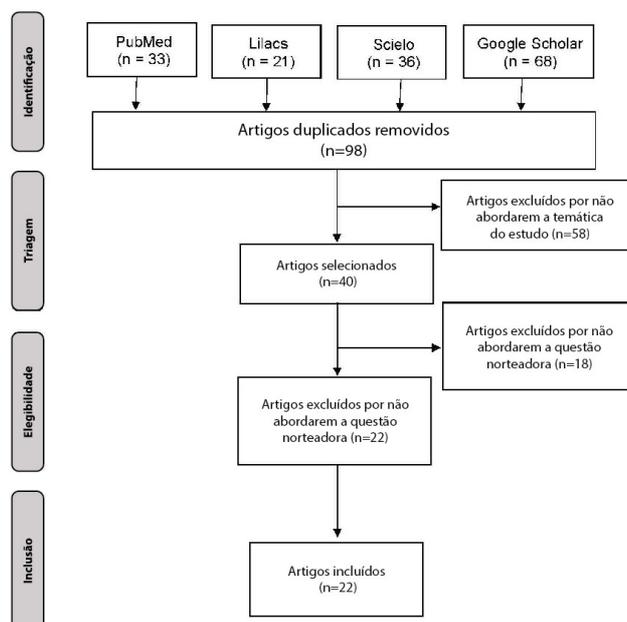


Figura 1. Diagrama de fluxo do processo de seleção do artigo.

Células infiltrantes do microambiente tumoral (TME)

Conforme mencionado anteriormente e também mostrado na Figura 2, o TME é composto por um grupo heterogêneo de moléculas e células, destacando-se o fato de que, além das células tumorais, existem dois outros grupos principais de células presentes neste local: as células estromais associadas ao tumor, em especial os fibroblastos, e também os infiltrados de células imunes, como linfócitos T, macrófagos e células supressoras derivadas de mieloides^{9,11,13,14}.

Embora a observação de infiltrados de leucócitos no TME possa representar supostamente que uma resposta imune contra células tumorais foi eliciada, de acordo com a literatura, a presença de diferentes tipos de moléculas sinalizadoras, particularmente citocinas, quimiocinas e um conjunto de proteínas de checkpoint imune, como o receptor de morte celular programada 1 (PD-1) e seu ligante de morte celular programada 1 (PD-L1) expresso por muitas células no TME, impactam as células imunes levando-as a alterar seu perfil antitumoral para um perfil de protumor, o que, consequentemente, contribui para a progressão tumoral^{9,13,14}. Além disso, é fundamental destacar que a presença de sítios inflamatórios dentro do TME é reconhecida como o fator corolário para promover a atração de células estromais e imunes para o TME e, assim, gerar o TME favorável à progressão do tumor^{9, 11, 13, 14}.

Com base nessas informações, fica evidente que a infiltração de células estromais e imunes no TME desempenha um papel marcante na progressão tumoral^{9,13,14}. Em concordância com a literatura, as células do sistema imune que se movem para o TME são submetidas a um processo de remodelação que ocorre em três etapas: na primeira, ocorre o recrutamento dessas células por meio de quimiocinas, como a MCP-1 (proteína quimiotática de monócitos-1); em segundo lugar, há uma associação entre essas células por meio de citocinas, como fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), fator inibidor da migração de macrófagos (MIF) e IL-6; por fim, as células imunes diferenciadas liberam citocinas e fatores de crescimento que são utilizados pelas células tumorais para promover sua proliferação e também para manter a tolerância imunológica ao tumor^{14,15}.

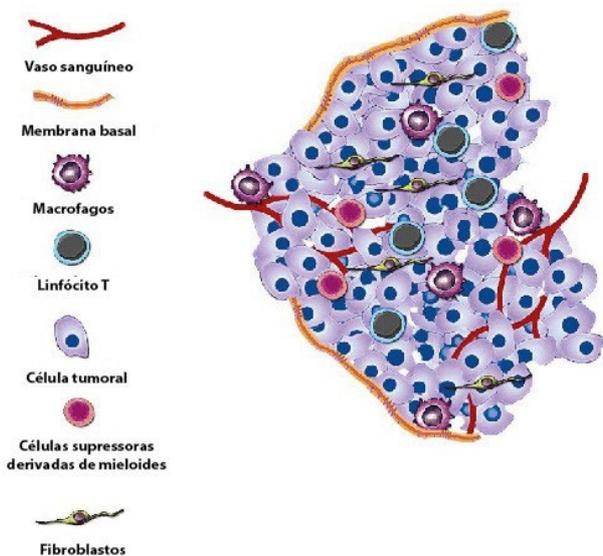


Figura 2. Figura representativa dos principais componentes celulares presentes no microambiente tumoral dos cânceres de cabeça e pescoço.

Fibroblastos

Dentre as células do estroma encontradas no TME, destacam-se os fibroblastos. Os fibroblastos são derivados do mesênquima primitivo que apresenta função essencial na re-

modelação tecidual principalmente pela secreção de proteínas estruturais, como colágeno, elastina, laminina e proteoglicanos, além de algumas citocinas, que, de maneira geral, atuam preferencialmente de forma parácrina no tecido.^{7,16}

Em relação ao TME, os fibroblastos associados ao câncer (CAFs) alteram seu fenótipo levando-os a se assemelharem aos miofibroblastos, pois essas células apresentam aquisição de maior motilidade e capacidade proliferativa, além de, quando ativadas, essas células expressam alguns marcadores específicos, como o alfa-liso actina muscular (α -SMA) e vimentina^{7,11,17}. Os CAFs são quimioatraídos e ativados por interleucinas e fatores de crescimento, como o fator de crescimento transformador-beta (TGF- β), presente no TME^{7,17}. Além disso, Scutti et al. (2016), mostraram que a mutação do gene p53 também pode favorecer o recrutamento e migração de CAFs para o TME em HNSCC⁷

Tem sido relatado que, na TME, os CAFs não apenas apresentam uma comunicação íntima, mas também apresentam uma associação metabólica proeminente com células tumorais, demonstrando que os CAFs desempenham um papel inicial e central na progressão tumoral^{16,17}. Além disso, por sua capacidade de degradar e reestruturar as proteínas da matriz extracelular (ECM), incluindo fibronectina, laminina e colágeno tipo I e IV, associado à expressão da integrina $\alpha 6$, CAFs cria condições favoráveis para invasão tumoral e metástase^{7, 11, 17}. O remodelamento da matriz A função apresentada pelos CAFs está associada à produção e secreção de metaloproteinases de matriz (MMPs), o que facilita a migração de células tumorais em TME^{11,16,17}. Curiosamente, também foi postulado que os CAFs podem ser um dos fatores responsáveis pela resistência às drogas terapêuticas como a quimioterapia⁷.

Células Supressoras Derivadas de Mielóide

Em relação à literatura, as células supressoras derivadas de mielóide (MDSC) representam um composto heterogêneo de células mieloides imaturas com potencial imunossupressor¹⁸. Está documentado que essas células são atraídas para o TME por algumas moléculas, em especial pelo fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF)¹¹. Uma vez que essas células apresentam uma propriedade imunossupressora notável, sua presença no TME pode potencialmente suprimir a atividade das células T contra o tumor. Nesse sentido, foi relatado que esse potencial imunossupressor dos MDSCs está relacionado à indução da via da arginase, na qual a enzima arginase-1 pode gerar espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, como óxido nítrico (NO)^{7,10,11,18}. De acordo com Wang et al. 20019, a indução dessa via leva à depleção de vários aminoácidos e aumenta a expressão da proteína de checkpoint imune PD-L1, que impede uma resposta imune eficaz contra o tumor¹¹.

Além disso, a presença de MDSCs no TME também está associada à progressão tumoral e metástase, principalmente devido à sua propriedade de induzir neoangiogênese por meio da secreção de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator 1 induzível por hipóxia (HIF-1) e fator básico fator de crescimento de fibroblasto (bFGF)^{7, 10, 11}.

Macrófagos

É bem conhecido que macrófagos são células do sistema imunológico derivadas da linhagem mielóide, que além de apresentar evidente capacidade fagocitária, também desempenham um papel importante na ativação da resposta adaptativa. É fundamental destacar que os macrófagos estão presentes em todos os tecidos e na corrente sanguínea são evidenciados como monócitos^{7,11}.

Em relação às neoplasias, a literatura aponta que, no TME, os macrófagos associados a tumores (TAMs) podem apresentar dois fenótipos distintos: o tipo 1, em que o TAM apresenta pro-

priedade pró-inflamatória, e os do tipo M2, em que TAM mostra uma propriedade supressora. Com base nessas informações, fica claro que a TAM demonstra funções opostas na TME^{7,10,11,19}. Dessa forma, enquanto a TAM do tipo M1 está associada a melhor prognóstico devido à sua ação antitumoral promovida pela liberação de citocinas, como Interferon-gama (IFN- γ), IL-12 e IL-23, que contribuem para desencadear uma resposta imune ao perfil Th1 (T helper 1), o TAM do tipo M2, que é diferenciado pela presença de IL-4, IL-10 e IL13, está associada a pior prognóstico, uma vez que essas células apresentam ação oposta à TAM do tipo M1 na TME não apenas pela liberação de citocinas com propriedades antiinflamatórias, como IL-10 e TGF- β , que inibe a ativação do perfil de TAM do tipo M1, mas também impede a resposta dos linfócitos T pela via da arginase, conforme citado anteriormente^{7,11,17,19}.

Outro ponto que merece destaque é que, de acordo com alguns estudos, a secreção do fator estimulador de colônias 1 (CSF-1) pelas células tumorais induz o acúmulo de macrófagos M2 próximos aos vasos no TME. Nesse local, essas células são estimuladas a secretar o fator de crescimento epidérmico (EGF), que induz a proliferação tumoral e, por quimiotaxia, também atrai as células tumorais, induzindo sua migração no TME^{7,11,19}.

Linfócitos T

Particularmente em termos de TME, estudos têm demonstrado que a presença de diferentes tipos de linfócitos T está intimamente associada à possibilidade de induzir atividades antitumorais e pró-tumorais^{9,10,19}. Nesse sentido, enquanto a presença de TCD8 + linfócitos e linfócitos TCD4 + com perfil Th1 caracterizam melhor prognóstico devido à sua efetiva ação antitumoral, a presença de linfócitos T reguladores (Treg) estão associados a pior prognóstico^{10, 13, 19}.

Uma vez que os linfócitos T apresentam diferentes ações no TME, é de extrema importância compreender melhor como essas células são induzidas a apresentar uma propriedade pró ou antitumoral.

É amplamente aceito que os linfócitos TCD8 +, também chamados de células citotóxicas, são os principais protagonistas da imunidade adquirida contra as células tumorais por sua capacidade de eliminar diretamente as células malignas^{13,19,20}. Quanto à sua ativação e efeito antitumoral, está bem sabido que a ativação de linfócitos TCD8 + ocorre através do reconhecimento de um epítipo (um fragmento antigênico) que se liga ao antígeno leucocitário humano (HLA) classe I pelo receptor de células T (TCR), juntamente com coestimuladores. Após a ativação, a ação citotóxica desse tipo de linfócito T pode ocorrer pela expressão de receptores de morte celular, como FasL ou CD95, em sua membrana celular, ou pela secreção de proteínas, como granzima e perforina que apresentam ações citolíticas, ou mesmo por secreção das citocinas TNF- α e IFN- γ ^{9, 10, 20}.

Em relação aos linfócitos TCD4 + com perfil Th1, sua propriedade antitumoral está associada à ação de secretar citocinas, como IL-2 e IFN- γ , que auxiliam na ativação de linfócitos TCD8 + efetores, além de aumentar o antitumoral ação dessas células citotóxicas^{10, 20, 21}.

De acordo com a literatura, os linfócitos T reguladores ativados (Treg), reconhecidos pelo fenótipo TCD4 + CD25 + FoxP3, são responsáveis pelo controle das respostas imunes, induzindo a tolerância imunológica, inibindo a ação exacerbada do sistema imune adaptativo e prevenindo a autoimunidade^{10,22}. No contexto da neoplasia, de acordo com Wang et al. 20019, esses tipos de linfócitos T são atraídos para o TME por quimiocinas, como CCL28-CCR10 e CXCL12-CXCR4, e, devido às suas propriedades, os linfócitos Treg apresentam uma potente ação imunossupressora de respostas antitumorais^{7, 11, 22}. Para Por exemplo, a presença dessas células no TME favorece a indução da expressão de PD-L1 em células tumorais e, como

mencionado anteriormente, a interação entre PD-L1 e PD-1, expressa em linfócitos T ativados, inibe a ação dos linfócitos T, bloqueando sua proliferação e / ou mesmo induzindo apoptose de células T efectoras^{7,9,10}. Além disso, os linfócitos Treg também suprimem a resposta dos linfócitos TCD8 + contra células tumorais por secreção de citocinas, como IL-10, IL-35 e TGF- β ^{11, 19}.

CONCLUSÃO

Por mais atraentes que a tumorigênese e os estudos clínicos possam ser para fornecer informações relevantes sobre a progressão tumoral, com base nas informações apresentadas neste estudo de revisão sistemática, fica evidente que a compreensão do papel do TME no contexto da neoplasia também é fundamental.

O microambiente tumoral (TME) é um sítio tumoral específico onde há intensa interação entre moléculas e células e, dependendo de como essa interação ocorre, pode ou não favorecer o desenvolvimento e progressão tumoral, principalmente os cânceres de cabeça e pescoço. Em termos de células não tumorais que se apresentam no TME, de maneira geral, tanto fibroblastos, uma célula do estroma e células do sistema imunológico podem auxiliar na progressão do tumor, de diferentes maneiras e estágios.

Por fim, vale ressaltar que o aprimoramento do conhecimento sobre as particularidades do TME nos cânceres de cabeça e pescoço pode levar ao desenvolvimento de novas estratégias de intervenções, como a imunoterapia com anticorpos, que podem proporcionar grande avanço no tratamento de pacientes com hepatite C e cânceres de pescoço.

REFERÊNCIAS

1. Boquett, J.A.; Ferreira, R.J. Aspectos biológicos e atividades tumorigênica da família proto-oncogênica Ras. *Seminário: Ciência Biológicas e da Saúde, Loudrina*, v. 31, n.2, p. 201-211, Jul./Dez. 2010.
2. Pantaleão, C. Luchs, A. Câncer e modelos experimentais de tumores murinos. *Rev inst Adolfo Lutz. São Paulo*, v. 69, n. 4, p.439-445, 2010.
3. Ward, L.S. Entendendo o Processo Molecular da Tumorigênese. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 351-360, Aug. 2002.
4. Garay, H.M.; Alves, J.; Ochiucci, J.M.; Belizário, J.E. Degradação seletiva de proteínas e suas implicações no câncer. *Revista biotecnologia ciência e desenvolvimento*, Ed. 30, p. 60-70, jan./jun., 2003.
5. Lopes, A.A.; Oliveira, M.A.; Prado, C.B.C. Principais genes que participam da formação de tumores. *Revista de Biologia e Ciências de Terra*, v. 2, n.2, Paraíba, 2002.
6. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*, Rio de Janeiro, INCA, 2019.
7. Scutti, J.A.B.; Pineda, M.; Emerick Jr, E.; Almeida, E.R. Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC): desvendando os mistérios do microambiente tumoral. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* v. 70, n. 2, p.156-163, 2016.
8. Voltolini, J.M; Maragno, A.C.; Simões, P.W.T.A. Análise subjetiva de fatores pré-oncogênicos em pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço, de um hospital do sul catarinense. *Rev Ondontol Univ Cid. São Paulo*, v. 31, n.1, p. 17-26, jan./mar. 2019.
9. Sales-Sá, R. Microambiente imune no carcinoma de células escamosas de língua e sua relação com variáveis clínico-patológicas e sobrevida. Tese (Mestrado em estomatopatologia) - Universidade Estadual de Campinas, 2019. Acesso

- em: 24/03/2020.
10. Ferrari, S.M.; Fallahi, P.; Galdiero, M.R.; Ruffilli, I.; Elia, G.; Ragusa, F.; et al., A. Immune and Inflammatory Cells in Thyroid Cancer Microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* v. 20, n.18, Sep/2019.
 11. Wang, H.C.; Chan, L.P.; Cho, S.F. Targeting the Immune Microenvironment in the Treatment of Head and neck Squamous Cell Carcinoma. *Front. Oncol.* V.9, Octo/2019.
 12. Figueiredo, C.R.L.V. O intrigante paradoxo da inflamação associada ao câncer: uma atualização. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* v. 55, n. 3, p.321-332, Paraíba, 2019.
 13. Lira, R.B. Microambiente imune no carcinoma papilífero de tireoide e sua relação com fatores prognósticos clínico-patológicos e sobrevida. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2016. Doi: 10.11606/T.5.2017.tde-06012017-092200. Acesso em: 12/03/2020.
 14. Onuchic, A.C.; Chammas, R. Câncer e o microambiente tumoral. *Rev. Med. São Paulo*, v.89, n.1, p.21-31, jan.-mar., 2010.
 15. Dzik, L.M. O efeito do Equinocromo A (EchA), derivado de ouriço-do-mar *Lytechinusvariegatus* (Lamarck, 1816), na biologia de células tumorais mamárias. Tese (Pós-graduação em Biologia de sistemas) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2019. Doi: <https://doi.org/10.11606/T.42.2020.tde-13022020-154556>. Acesso em: 28/09/2020.
 16. Cunha, BR. Análise do secretoma de carcinoma de cabeça e pescoço e de seu efeito no microambiente tumoral. Tese (Doutorado em Biologia [Genética]) - Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, 2017. Doi:10.11606/T.41.2017.tde-26072017-084908. Acesso em: 09/03/2020.
 17. Markwell, SM.; Weed, AS. Tumor and stromal-based contributions to head and neck squamous cell carcinoma invasion. *Journal List. Cancers (Basel)*, v.7, n.1; Mar. 2015.
 18. Alves, A.S.; Bueno, V. Imunosenescência: participação de linfócitos T e células mielóides supressoras nas alterações da resposta imune relacionadas ao envelhecimento. *Jornal Einstein, São Paulo*, v. 17, n.2, p.1-5, 2019.
 19. Koontongkaew, S. The Tumor Microenvironment Contribution to Development, Growth, Invasion and Metastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Journal of câncer*, v.4, n.1, p.66-83, 2013.
 20. Maciel, T.A.O, Estudo da influência de linfócitos TCD-8 das células NK em casos de carcinoma epidermóide de lábio inferior sem metástase e com metástase e sua relação com a progressão da lesão. Tese (Mestrado em Patologia Oral) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2014, Acesso em: 19/06/2020.
 21. Medeiros, M.C. Modulação da imunidade adaptativa por produtos solúveis de células de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (HNSCC): um papel da galanina derivada do tumor?. Tese (Doutorado em Odontologia) - Universidade Estadual Paulista. São Paulo, 2016. Acesso em: 02/04/2020
 22. Silva, R.F. Caracterização do microambiente tumoral de pacientes com câncer de ovário em relação aos subtipos de linfócitos, citocinas e atividade funcional de células *natural killer*. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) Universidade Estadual de Campinas, 2018. Acesso em: 24/03/2020.