

# A RELEVÂNCIA DOS FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS AOS LINFÓCITOS INFILTRANTES NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO

## *THE RELEVANCE OF GENETIC FACTORS ASSOCIATED WITH INFILTRATING LYMPHOCYTES IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER*

Ester Araújo Esper<sup>1</sup>; Jacqueline Moraes Gomes<sup>1</sup>; Andrea Alves Ribeiro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia, Goiás, Brasil.

### Resumo

**Introdução:** O câncer de mama triplo negativo (TNBC) é agressivo e heterogêneo, e afeta 10-20% dos casos de câncer de mama. Sua presença é mais comum em mulheres pré-menopáusicas e com mutações no gene BRCA-1. A alta infiltração de linfócitos (TILs) está associada a um prognóstico favorável, mas as razões para as discrepâncias ainda são desconhecidas. **Objetivo:** Analisar os principais aspectos genéticos que se relacionam aos TILs no TNBC e avaliar sua repercussão clínica. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão sistemática da literatura nas bases PubMed, SciELO e Cochrane, seguindo o protocolo PRISMA e registrada na plataforma PROSPERO (CRD42024505665). Foram identificados 140 artigos, dos quais 13 foram incluídos após triagem por leitura de títulos, resumos e textos completos, conforme critérios de inclusão. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio da ferramenta JBI Appraisal Tools. **Resultados:** O câncer de mama envolve células malignas nos tecidos mamários. Os linfócitos infiltrantes do tumor (TILs) são cruciais na resposta ao câncer e podem ser potencializados pela quimioterapia. Estudos destacam a associação entre TILs e melhor resposta à terapia em TNBC. Estratificar TNBCs em subtipos moleculares influencia a escolha de tratamentos. A heterogeneidade do microambiente tumoral em TNBC sugere estratégias terapêuticas personalizadas. **Conclusão:** A pesquisa destaca a interconexão entre fatores genéticos, imunológicos e moleculares. Os TILs desempenham papel crucial, melhorando a eficácia da quimioterapia e prevendo respostas ao tratamento. A compreensão profunda é crucial para personalizar tratamentos eficazes, com necessidade contínua de mais pesquisas para abordagens ideais e melhores resultados dos pacientes.

**Palavras-chave:** Câncer de mama; Triplo Negativo; Linfócitos Infiltrantes; Genética.

## Abstract

**Introduction:** Triple-negative breast cancer (TNBC) is aggressive and heterogeneous, affecting 10-20% of breast cancer cases. Its presence is more common in premenopausal women and those with mutations in the BRCA-1 gene. High infiltration of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) is associated with a favorable prognosis, but the reasons for the discrepancies are still unknown. **Objective:** To analyze the main genetic aspects related to TILs in TNBC and evaluate their clinical impact. **Methodology:** A systematic review was conducted using PubMed, SciELO, and Cochrane databases, following the PRISMA protocol and registered in PROSPERO (CRD42024505665). A total of 140 articles were retrieved, and 13 were included after title, abstract, and full-text screening based on pre-established inclusion criteria. Methodological quality was assessed using the JBI Appraisal Tools. **Results:** Breast cancer is characterized by the presence of malignant cells in breast tissue. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) play a crucial role in the immune response to cancer and can be enhanced by chemotherapy. Studies highlight the association between TILs and improved responses to therapy in TNBC. Stratifying TNBC into molecular subtypes influences treatment decisions. The heterogeneity of the tumor microenvironment in TNBC suggests the need for personalized therapeutic strategies. **Conclusion:** Research on TNBC highlights the complex interplay among genetic, immunological, and molecular factors. TILs play a crucial role by enhancing the effectiveness of chemotherapy and serving as predictors of treatment response. A deep understanding of these mechanisms is essential for the development of personalized and effective therapies, alongside continued research to identify optimal strategies and improve patient outcomes.

**Keywords:** Breast Cancer; Triple-Negative; Infiltrating Lymphocytes; Genetics.

Recebido em: 20-01-2025

Publicado em: 12-12-2025

### *Autor correspondente*

*Andrea Alves Ribeiro*

*Endereço: Rua 235, nº 722 – Setor Leste Universitário, CEP: 74605-050, Goiânia, GO, Brasil.*

*Email: [andrea.ribeiro13@gmail.com](mailto:andrea.ribeiro13@gmail.com)*

## 1. Introdução

O câncer de mama triplo negativo (TNBC), caracterizado pela ausência de expressão dos receptores de estrogênio, progesterona e HER-2, abrange, aproximadamente, 10-20% dos casos de câncer de mama, revelando uma

natureza altamente heterogênea e uma notável agressividade<sup>1</sup>. Esse subtipo de câncer é mais prevalente em mulheres em idade pré-menopausa e naquelas portadoras de mutações no gene BRCA-1. O TNBC exibe a capacidade de induzir uma resposta do sistema imunológico,

gerando um microambiente tumoral no qual as células imunes desempenham um papel crucial, e são consideradas como fatores prognósticos significativos para a evolução do TNBC<sup>2</sup>.

Os linfócitos infiltrantes (TILs) refletem a reação imunológica contra o crescimento tumoral e a formação de metástases. A presença de linfócitos T no TNBC é um indicador crucial de prognóstico favorável, correlacionando-se com maiores taxas de sobrevida global e livre de doença para as pacientes, além de associar-se a uma maior probabilidade de resposta patológica completa, um marcador de tratamento eficaz do câncer de mama<sup>3-4</sup>.

A proporção de TILs está diretamente relacionada com uma melhor evolução do quadro neoplásico. No entanto, as razões subjacentes à discrepância entre o TNBC com alta infiltração linfocítica e bom prognóstico, e o TNBC com baixa infiltração linfocítica e prognóstico menos favorável, ainda não são plenamente compreendidas. Um estudo conduzido em 2017 sugere que a elevada infiltração imune é mais prevalente em TNBCs primários com menor heterogeneidade clonal, apresentando menos variações somáticas no número de cópias e menores taxas de mutações somáticas e neoantígenos<sup>5</sup>.

Além disso, vários biomarcadores moleculares estão associados a uma maior presença de linfócitos infiltrantes, tais como CCL25, IL29, TDGF3, GPR44 e GREM2, servindo como fatores prognósticos para a sobrevida em cinco anos de pacientes com TNBC<sup>6</sup>. Entretanto, é importante destacar que os efeitos da expressão de PD-L1 são objeto de controvérsia, visto que alguns estudos indicam que sua presença e baixa

infiltração de linfócitos estão ligadas a um prognóstico desfavorável em pacientes com TNBC, enquanto outros sugerem que a expressão de PD-L1 em TNBC pode atenuar os efeitos positivos da infiltração linfocítica na sobrevida. Portanto, é fundamental investigar os fatores genéticos relacionados ao TNBC e sua repercussão para se obter uma compreensão mais abrangente<sup>7</sup>.

## 2. Metodologia

A pesquisa foi conduzida por meio de uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados Pubmed, Scielo e Cochrane. Utilizaram-se os descritores e os operadores booleanos "infiltrating lymphocytes (AND) breast cancer (AND) triple negative (AND) genetic" para a seleção de estudos pertinentes ao tema central deste trabalho, que é a relevância dos fatores genéticos associados aos linfócitos infiltrantes no câncer de mama triplo negativo. A revisão foi registrada na plataforma PROSPERO, sob o código: CRD42024505665 e foi realizada entre os anos de 2023 a 2025.

Foram inicialmente identificados 140 artigos. Após a remoção de duplicatas e a aplicação de filtros, 28 artigos foram rastreados por meio da leitura de títulos e resumos. Destes, 15 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, resultando em 13 artigos que foram avaliados na íntegra e incluídos na análise final.

Os critérios de inclusão adotados foram estudos que relacionassem fatores genéticos aos linfócitos infiltrantes no câncer de mama triplo negativo, abordando aspectos genéticos individuais, genes e mutações específicas relacionadas. Por outro lado, os critérios

de exclusão englobaram artigos duplicados, revisões e aqueles publicados antes de 2012 e os que não apresentaram relevância direta com o tema central do presente estudo.

A extração dos dados foi realizada com o auxílio de um formulário padronizado elaborado especificamente para este estudo, estruturado com base nas diretrizes PRISMA. O instrumento contemplava campos como: ano de publicação, autores, periódico, tipo de estudo, características da amostra, genes analisados, principais resultados e conclusões. Embora não validado

formalmente, o formulário foi aplicado de maneira uniforme após ser testado previamente em um conjunto piloto de outros estudos.

A análise dos estudos foi conduzida de forma descritiva, com foco na identificação de padrões entre os fatores genéticos e a presença de linfócitos infiltrantes no microambiente tumoral. Os achados foram sintetizados de modo narrativo, respeitando as especificidades metodológicas de cada estudo incluído. O processo de seleção dos artigos está ilustrado na Figura 1, conforme fluxograma do PRISMA.

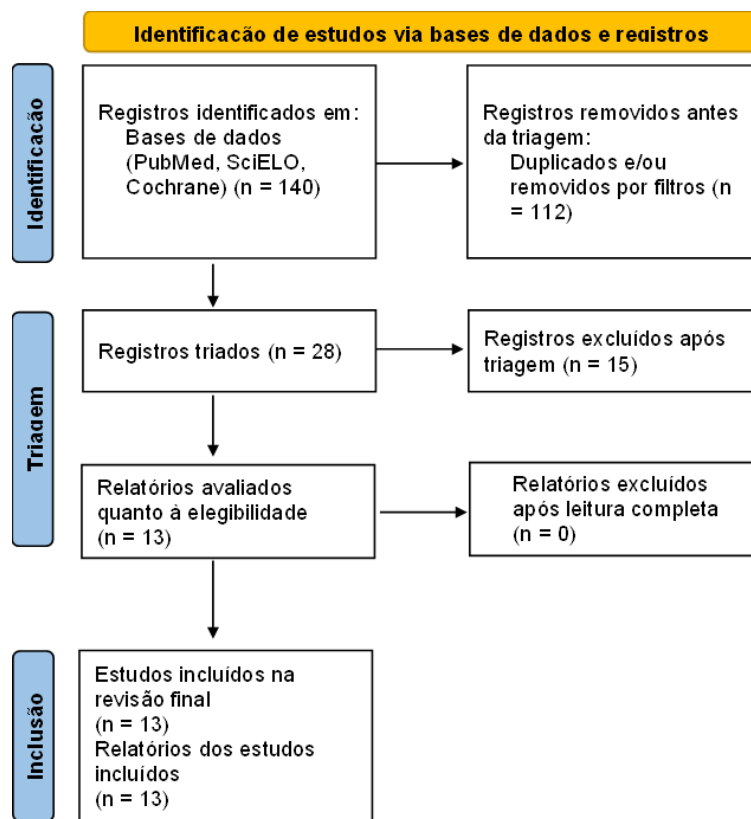


Figura 1 – Seleção de artigos. Fonte: as autoras.

### 3. Resultados

O câncer de mama é uma das formas mais comuns de câncer entre as mulheres, caracterizado pelo crescimento desordenado de células

malignas nos tecidos mamários. Os linfócitos infiltrantes do tumor (TILs), por sua vez, são células do sistema imunológico que se infiltram no tecido tumoral e desempenham um papel

importante no combate ao câncer. Eles podem mediar a resposta à quimioterapia e melhorar os resultados clínicos em todos os subtipos de câncer de mama. Isso ocorre porque a quimioterapia pode aumentar a expressão de antígenos tumorais e, assim, tornar as células tumorais mais suscetíveis à destruição pelo sistema imunológico. Além disso, a quimioterapia pode aumentar a infiltração de TILs no tecido tumoral, o que pode melhorar a resposta imunológica ao câncer.

Um estudo conduzido por Macias et al. (2020) examinaram amostras de tumores pré-cirúrgicos de pacientes com TNBC antes da quimioterapia neoadjuvante (NAC). Eles avaliaram a porcentagem, imunofenótipo e perfil genético dos TILs e descobriram que a presença de TILs estava associada a uma melhor resposta à NAC. Além disso, a expressão de genes relacionados à resposta imunológica nos TILs também foi correlacionada com uma resposta mais eficaz à terapia. Isso sugere que a avaliação do perfil genético dos TILs pode fornecer informações valiosas para a previsão da resposta ao tratamento em pacientes com TNBC<sup>1</sup>.

Outro estudo realizado por Lehmann (2016) classificou os TNBCs em subtipos moleculares com respostas distintas à quimioterapia. Isso demonstra a importância da estratificação dos pacientes com base nos subtipos para a seleção de tratamentos quimioterápicos adequados. Os resultados indicaram que pacientes com tumores subtipados como BL1 podem se beneficiar mais da quimioterapia padrão, enquanto outros subtipos, como BL2 e LAR, podem requerer abordagens terapêuticas diferentes<sup>8</sup>.

Além disso, Bareche et al. (2020)

investigaram a heterogeneidade do microambiente tumoral (TME) em diferentes subtipos moleculares do TNBC e identificaram perfis TME distintos associados a processos biológicos específicos de imunidade. Essas descobertas podem orientar estratégias terapêuticas imunológicas específicas para cada subtipo molecular do TNBC<sup>9</sup>.

A infiltração de células TCD8 e células TCD4 ativadas por memória foi associada a um melhor prognóstico no TNBC, sugerindo o papel crucial do sistema imunológico na progressão da doença<sup>10</sup>. Além disso, a expressão do receptor de ligação de morte programada 1 (PD-L1) foi identificada como um indicador de resposta a terapias imunológicas e prognóstico no TNBC<sup>11</sup>.

Segundo um estudo realizado por Deacu (2018), a presença de PD-L1 estava associada a um pior prognóstico em pacientes com TNBC, com uma pior sobrevida livre de metástase à distância<sup>11</sup>. Entretanto, a expressão de PD-L1 em TNBC é extremamente variável em diferentes estudos, devido à falta de um ensaio padrão, e seu valor prognóstico ainda é controverso<sup>12</sup>.

Destaca-se a importância de avaliar a expressão de genes específicos, como PPFIA4, TNFRSF1B, ARHGAP9, ZNF831, CTLA4, BLK, ANKRD22 e CLEC4E, como marcadores prognósticos no TNBC. A expressão desses genes pode ser usada para estratificar os pacientes em grupos de alto e baixo risco, o que influencia as decisões de tratamento e os resultados dos pacientes<sup>13</sup>.

Além disso, a expressão de FAS, um receptor chave na apoptose mediada por células T, pode ser um marcador prognóstico significativo para a

recorrência do câncer de mama TNBC<sup>14</sup>. A presença de linfócitos infiltrantes de tumor (TILs), especialmente TILs intratumorais e estromais, também é um fator prognóstico importante em pacientes com TNBC<sup>15</sup>.

Em resumo, a compreensão da relevância dos fatores genéticos associados aos TILs no TNBC é fundamental para personalizar o tratamento e melhorar o prognóstico dos pacientes. A estratificação dos subtipos moleculares, a avaliação do microambiente tumoral e a análise de marcadores genéticos são abordagens promissoras para direcionar terapias mais eficazes e individualizadas para o TNBC<sup>2,12,16-18</sup>.

#### 4. Discussão

##### Associações Genéticas e Infiltração de Linfócitos

Os linfócitos infiltrantes do tumor (TILs) desempenham um papel crucial no combate ao câncer, pois podem melhorar a resposta à quimioterapia e os resultados clínicos. Investigações demonstram<sup>1,2</sup> associações genéticas e imunológicas importantes no câncer de mama triplo-negativo (TNBC). A presença de TILs está relacionada a uma melhor resposta à quimioterapia neoadjuvante (NAC) e à expressão de genes imunológicos<sup>4</sup>. A estratificação dos pacientes de acordo com subtipos moleculares do TNBC é crucial para a escolha de tratamentos eficazes<sup>8,9</sup>. A infiltração de células TCD8 e TCD4 ativadas por memória está ligada a um melhor prognóstico<sup>10</sup>. Marcadores genéticos como PPFIA4, TNFRSF1B, ARHGAP9, ZNF831, CTLA4, BLK, ANKRD22 e CLEC4E são promissores

para estratificar riscos<sup>5</sup>. Além disso, a expressão de FAS e a presença de TILs intratumorais e estromais são fatores prognósticos relevantes<sup>14,15</sup>. Personalizar o tratamento e melhorar o prognóstico no TNBC requer uma compreensão mais profunda desses fatores e mais pesquisa.

##### Subtipagens Moleculares e a Resposta Imune

Constata-se que diferentes subtipos moleculares têm respostas distintas à quimioterapia<sup>8,9</sup>. A presença de linfócitos infiltrantes do tumor (TILs) está associada a uma melhor resposta à quimioterapia<sup>14,15</sup>, e a expressão de genes relacionados à resposta imunológica nos TILs também influencia a eficácia do tratamento<sup>2</sup>. Além disso, a heterogeneidade do microambiente tumoral (TME) em diferentes subtipos moleculares do TNBC tem implicações na resposta imunológica, direcionando estratégias terapêuticas específicas para cada subtipo<sup>13</sup>. A infiltração de células TCD8 e TCD4 ativadas por memória e a expressão do receptor PD-L1 são fatores prognósticos relevantes<sup>10</sup>. A compreensão desses aspectos moleculares e imunológicos é fundamental para personalizar o tratamento e melhorar o prognóstico dos pacientes com TNBC.

##### Influência da expressão do PD-L1 no prognóstico do TNBC

Destaca-se a influência da expressão do receptor de ligação de morte programada 1 (PD-L1) no prognóstico do câncer de mama triplo-negativo (TNBC)<sup>7,11</sup>. PD-L1 é um marcador importante associado às terapias

imunológicas. Observações científicas indicam que a presença de PD-L1 pode estar relacionada tanto a uma resposta positiva quanto negativa ao tratamento<sup>11</sup>. Por um lado, em alguns casos, a presença de PD-L1 está associada a um pior prognóstico, incluindo uma menor sobrevida livre de metástases à distância<sup>7</sup>. No entanto, sua relevância prognóstica é controversa devido à falta de padronização nos ensaios<sup>11</sup>. Isso destaca a necessidade de uma pesquisa mais aprofundada para entender melhor o papel do PD-L1 e seu valor prognóstico no TNBC.

### **Impacto nas Respostas Clínicas e Prognóstico**

Compreender o impacto nas respostas clínicas e no prognóstico é crucial no cenário do câncer de mama triplo-negativo (TNBC). A presença de linfócitos infiltrantes do tumor (TILs) está associada a respostas mais favoráveis à quimioterapia<sup>4,15</sup>, enquanto a expressão de genes relacionados à resposta imunológica nos TILs desempenha um papel importante na eficácia do tratamento<sup>2</sup>. A heterogeneidade no microambiente tumoral (TME) entre os subtipos moleculares do TNBC influencia significativamente as respostas terapêuticas, levando a abordagens específicas para cada subgrupo<sup>13</sup>. Células TCD8 e TCD4 ativadas por memória, juntamente com a expressão do receptor PD-L1, são indicadores prognósticos relevantes, embora haja controvérsias devido à falta de padronização nos testes<sup>7</sup>. Além disso, marcadores genéticos já citados têm potencial para estratificar pacientes com base no risco, influenciando as escolhas de tratamento e os desfechos clínicos<sup>5,6,13,14</sup>.

Compreender esses fatores é essencial para personalizar os cuidados no TNBC e aprimorar continuamente as estratégias terapêuticas.

### **5. Conclusões**

Em síntese, a pesquisa sobre o câncer de mama triplo-negativo (TNBC) revela uma complexa interconexão entre fatores genéticos, imunológicos e moleculares que moldam as respostas clínicas e o prognóstico. Os linfócitos infiltrantes do tumor (TILs) desempenham um papel fundamental, melhorando a eficácia da quimioterapia e fornecendo informações valiosas para prever a resposta ao tratamento. A estratificação por subtipos moleculares é essencial na seleção de terapias apropriadas, reconhecendo que diferentes subtipos podem requerer abordagens terapêuticas distintas.

Além disso, a heterogeneidade do microambiente tumoral (TME) oferece oportunidades para estratégias imunológicas direcionadas. A expressão de PD-L1 é um marcador de resposta, embora sua interpretação seja complexa devido a variações em estudos. Marcadores genéticos e a presença de TILs intratumorais e estromais também influenciam o prognóstico. Em última análise, essa compreensão aprofundada é crítica para personalizar tratamentos mais eficazes no TNBC, mas é importante reconhecer a necessidade contínua de pesquisa para desenvolver abordagens terapêuticas ideais e melhorar os resultados dos pacientes.

### **6. Declaração de conflito de interesses**

Nada a declarar.

## 7. Referências

1. Gomez-Macias G, Molinar-Flores G, Lopez-Garcia C, Santuario-Facio S, Decanini-Arcaute H, Valero-Elizondo J, et al. **Immunotyping of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer and genetic characterization.** *Oncology Letters.* 2020; Aug 20;20(5):1-1.
2. Zhang H, Qin G, Yu H, Han X, Zhu S. **Comprehensive genomic and immunophenotypic analysis of CD4 T cell infiltrating human triple-negative breast cancer.** *Cancer Immunology, Immunotherapy.* 2020; Dec 10;70(6):1649-65.
3. Loi S, Dushyanthen S, Beavis PA, Salgado R, Denkert C, Savas P, et al. **Data from RAS/MAPK Activation Is Associated with Reduced Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer: Therapeutic Cooperation Between MEK and PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors [Internet].** *American Association for Cancer Research (AACR).* 2023; Mar [cited 2023 Dec 4]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr.21.160.v1>
4. Dulgar O, Ilvan S, Turna ZH. **Prognostic Factors and Tumor Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer.** *European Journal of Breast Health.* 2020; Sep 24;16(4):276-81.
5. Karn T, Jiang T, Hatzis C, Sängler N, El-Balat A, Rody A, et al. **Association Between Genomic Metrics and Immune Infiltration in Triple-Negative Breast Cancer.** *JAMA Oncology.* 2017; Dec 1;3(12):1707.
6. Wang P, Fu Y, Chen Y, Li Q, Hong Y, Liu T, et al. **Nomogram Personalizes and Visualizes the Overall Survival of Patients with Triple-Negative Breast Cancer Based on the Immune Genome.** *BioMed Research International.* 2020; Nov 24; 2020:1-16.
7. Zhu X, Zhang Q, Wang D, Liu C, Han B, Yang JM, et al. **Expression of PD-L1 Attenuates the Positive Impacts of High-level Tumor-infiltrating Lymphocytes on Prognosis of Triple-negative Breast Cancer.** *Cancer Biology & Therapy.* 2019; Mar 31;20(8):1105-12.
8. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al. **Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection.** *PLOS ONE.* 2016; Jun 16;11(6):e0157368.
9. Bareche Y, Buisseret L, Gruosso T, Girard E, Venet D, Dupont F, et al. **Unraveling Triple-Negative Breast Cancer Tumor Microenvironment Heterogeneity: Towards an Optimized Treatment Approach.** *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2019; Oct 29;112(7):708-19.
10. Craven KE, Gökmen-Polar Y, Badve SS. **CIBERSORT analysis of TCGA and METABRIC identifies subgroups with better outcomes in triple negative breast cancer.** *Scientific Reports.* 2021; Feb 25;11(1).
11. Deacu M, Tuță LA, Boșoteanu M, Așchie M, Mitroi AF, Nicolau AA, et al. **Assessment of programmed death-ligand 1 receptor immunohistochemical expression and its association with tumor-infiltrating lymphocytes and p53 status in triple-negative breast cancer.** *Romanian Journal of Morphology and*

Embryology. 2021; Oct 2;62(1):63–71.

12. Guiu S, Mollevi C, Charon-Barra C, Boissière F, Crapez E, Chartron E, et al. **Prognostic value of androgen receptor and FOXA1 co-expression in non-metastatic triple negative breast cancer and correlation with other biomarkers.** British Journal of Cancer. 2018; Jun 8;119(1):76–9.

13. Qin Y, Deng J, Zhang L, Yuan J, Yang H, Li Q, et al. **Tumor microenvironment characterization in triple-negative breast cancer identifies prognostic gene signature.** Aging. 2021; Feb 1;13(4):5485–505.

14. Blok EJ, van den Bulk J, Dekker-Ensink NG, Derr R, Kanters C, Bastiaannet E, et al. **Combined evaluation of the FAS cell surface death receptor and CD8+ tumor infiltrating lymphocytes as a prognostic biomarker in breast cancer.** Oncotarget. 2017; Jan 21;8(9):15610–20.

15. Leon-Ferre RA, Polley MY, Liu H, Gilbert JA, Cafourek V, Hillman DW, et al. **Impact of histopathology, tumor-infiltrating lymphocytes, and adjuvant chemotherapy on prognosis of triple-negative breast cancer.** Breast Cancer Research and Treatment. 2017; Sep 14;167(1):89–99.

16. Bar I, Theate I, Haussy S, Beniuga G, Carrasco J, Canon JL, et al. **MiR-210 Is Overexpressed in Tumor-infiltrating Plasma Cells in Triple-negative Breast Cancer.** Journal of Histochemistry & Cytochemistry. 2019; Dec 1;68(1):25–32.

17. Forero A, Li Y, Chen D, Grizzle WE, Updike KL, Merz ND, et al. **Expression of the MHC Class II Pathway in Triple-Negative Breast Cancer Tumor Cells Is Associated with a Good Prognosis and Infiltrating Lymphocytes.** Cancer

Immunology Research. 2016; May 1;4(5):390–9.

18. Li H, Li X, Lv Z, Cai M, Wang G, Yang Z, et al. **Elevated expression of FREM1 in breast cancer indicates favorable prognosis and high-level immune infiltration status.** Cancer Medicine. 2020; Oct 14;9(24):9554–70.