



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Avaliação da Expressão das Células NK no Câncer de Próstata após Prostatectomia Radical

Assessment of NK Cell Expression in Prostate Cancer After Radical Prostatectomy

José Abraão Carneiro Neto^{1*}, Merson Silva de Almeida¹, Isabella Almeida Motta¹, Vitor Lucas de Oliveira Pereira¹, Ruth Souza Alves¹, Luiz Eduardo Café¹
¹Serviço de Urologia do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

Introdução. O câncer de próstata (CaP) é o segundo câncer mais frequente em homens. Embora avanços tenham ocorrido no entendimento da fisiopatologia do câncer de próstata, ela não foi totalmente compreendida. O surgimento de novas drogas, principalmente imunoterápicos, agregou a necessidade de novos marcadores de doença, já que o PSA se mostra falho, principalmente nos cenários de recidiva. Pacientes com câncer de próstata poderiam exibir padrões de resposta imune diferenciados de acordo com o estadió clínico da doença, com menor efetividade do sistema imune em pacientes com estadió clínico mais grave, traduzindo uma falência do sistema imune efetor em controlar a doença, em particular as células NK. O objetivo deste estudo é revisar sistematicamente estudos que abordem o papel das células NK ou a expressão de tais células em pacientes portadores de câncer de próstata submetidos a prostatectomia radical (PTR). **Método.** Revisão sistemática de ensaios clínicos e estudos observacionais em humanos em língua inglesa avaliando a população de células NK ou a sua atividade após prostatectomia radical para tratamento de câncer de próstata. **Resultados.** 13/20 artigos compilados para avaliação foram revisados. Destes, 5 artigos investigaram de fato a contagem das células NK ou a mensuração de sua atividade como fator prognóstico. Observou-se, na maioria dos trabalhos, aumento da população das células NK ou de sua atividade após PTR e uma correlação positiva entre aumento da população de células NK pós-operatória ou da sua expressão e aumento da sobrevida livre de doença/recidiva bioquímica. **Conclusão.** A maioria dos artigos revisados demonstrou aumento da população de células NK ou da atividade das células NK no pós-operatório de prostatectomia radical. A grande heterogeneidade dos dados e a ausência de estudos robustos, com a avaliação de desfechos já utilizados na prática clínica, reforçam a necessidade de novos estudos sobre o tema.

Palavras-chave: Câncer de Próstata; Células NK; Prostatectomia Radical.

Introduction, Prostate cancer (CaP) is the second most common cancer in men. Although advances have been made in understanding the pathophysiology of prostate cancer, it has not been fully understood. The emergence of new drugs, mainly immunotherapeutics, has added to the need for new disease markers, as PSA proves to be flawed, especially in relapse scenarios. Patients with prostate cancer could exhibit different immune response patterns according to the clinical stage of the disease, with less effectiveness of the immune system in patients with a more severe clinical stage, translating into a failure of the effector immune system to control the disease, particularly the NK cells. This study aims to systematically review studies that address

Correspondence addresses:
Dr. José Abraão Carneiro Neto
abraao.neto@gmail.com

Received: September 25, 2023

Revised: November 28, 2023

Accepted: December 10, 2023

Published: December 27, 2023

Data Availability Statement:
All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright
© 2023 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

the role of NK cells or the expression of such cells in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. Method. We did a systematic review of clinical trials and observational studies in humans and the English language evaluating the NK cell population or their activity after radical prostatectomy for the treatment of prostate cancer. Results. 13/20 articles compiled for evaluation were reviewed. Of these, 05 articles investigated the count of NK cells or the measurement of their activity as a prognostic factor. Most studies observed an increase in the population of NK cells or their activity after PTR and a positive correlation between an increase in the population of postoperative NK cells or their expression and an increase in disease-free survival/biochemical recurrence. Conclusion. Most articles reviewed demonstrated increased NK cell population or activity in the postoperative period of radical prostatectomy. The significant heterogeneity of the data and the lack of robust studies, with the evaluation of outcomes already used in clinical practice, reinforce the need for new studies on the topic.

Keywords: Prostate Cancer; NK Cell; Radical Prostatectomy.

Introdução

O câncer de próstata (CaP) é o segundo câncer mais frequente em homens e estima-se o surgimento de 1,2 milhão de casos novos todos os anos, apresentando uma mortalidade que excede 350 mil casos por ano.¹ Estatísticas nacionais apontam para uma incidência de mais de 97 mil casos novos e uma mortalidade câncer específica de 17,6/10000.^{1,2}

Na era prévia ao PSA, a incidência de diagnósticos de câncer de próstata metastáticos era de 80/100 mil. Com o início dos rastreios com o PSA, esta taxa caiu para cerca de 25/100 mil,³ motivando ainda mais a manutenção das estratégias de detecção precoce, tais como rastreio anual do PSA e toque retal. Diversos estudos questionaram a eficácia e o custo-benefício das estratégias de detecção precoce do CAP,⁴ fazendo ressurgir cenários semelhantes à era anterior ao PSA, com aumento de casos localmente avançados e metastáticos. O câncer de próstata de alto risco (HR) corresponde atualmente a aproximadamente 5% dos CaP.⁵ Por outro lado, vivenciou-se uma ampliação das ferramentas de tratamento em quase todas as estratégias: cirúrgicas, com a popularização da cirurgia robótica; radioterapia, com melhorias na oferta da dose e diminuição dos efeitos colaterais/adversos; assim como surgimento de novas drogas, com diferentes alvos, agregando como um todo ganho de sobrevida livre de doença ou de progressão.

Embora avanços tenham ocorrido no entendimento da fisiopatologia do câncer de próstata, ela não foi totalmente compreendida. O surgimento de novas drogas, principalmente imunoterápicos, agregou a necessidade de novos marcadores de doença, já que o PSA se mostra falho, principalmente nos cenários de recidiva.

Admite-se que pacientes com câncer de próstata poderiam exibir padrões de resposta imune diferenciados de acordo com o estadió clínico da doença, com menor efetividade do sistema imune em pacientes com estadió clínico mais grave, traduzindo uma falência do sistema imune efetor em controlar a doença, em particular as células NK. Tais linfócitos são conhecidos por suas potentes ações antitumorais e antivirais sem sensibilização prévia, com comprovado papel anti-leucêmico,⁶ além de participarem ativamente da vigilância imunológica, através da sua capacidade citotóxica ou por meio da secreção de citocinas, que indiretamente contribui para o controle do tumor, auxiliando no desenvolvimento de um sistema antitumoral adaptativo.⁷

Estratégias de investigação do papel do sistema imune inato, especificamente do papel das células NK e do seu microambiente tumoral, podem se mostrar esclarecedoras.

Desta forma, o objetivo deste estudo é revisar sistematicamente estudos que abordem o papel das células NK ou a expressão de tais células em pacientes portadores de câncer de próstata submetidos a prostatectomia radical.

Material e Métodos

Desenho do Estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos e estudos observacionais em humanos, em que, dentro dos parâmetros de avaliação, foram realizadas análises do perfil imunológico dos pacientes, com ênfase na avaliação das células NK, da sua expressão ou da expressão de seus receptores.

Desfecho Clínico

Progressão de doença de qualquer tipo.

Critérios de Inclusão

1. Estudos clínicos que avaliem a expressão das células NK em indivíduos portadores de câncer de próstata;
2. Estudos em língua inglesa.

Critérios de Exclusão

1. Estudos de revisão;
2. Estudos de relato de casos;
3. Estudos publicados em língua não inglesa.

Estratégia de Revisão

1. Pesquisa na base de dados PubMed;
2. Palavras-chave: prostate cancer, natural Killer Cells, prostatectomy; prostate cancer NK cell, prostatectomy.

Pacientes

Pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata em diferentes estádios clínicos (doença localizada, localmente avançada, recidiva bioquímica não metastática e metastático), com qualquer uma das classificações segundo o escore de Gleason e a International Society of Urological Pathology (ISUP) ao diagnóstico, submetidos a prostatectomia radical.

Análise Estatística

Resultados

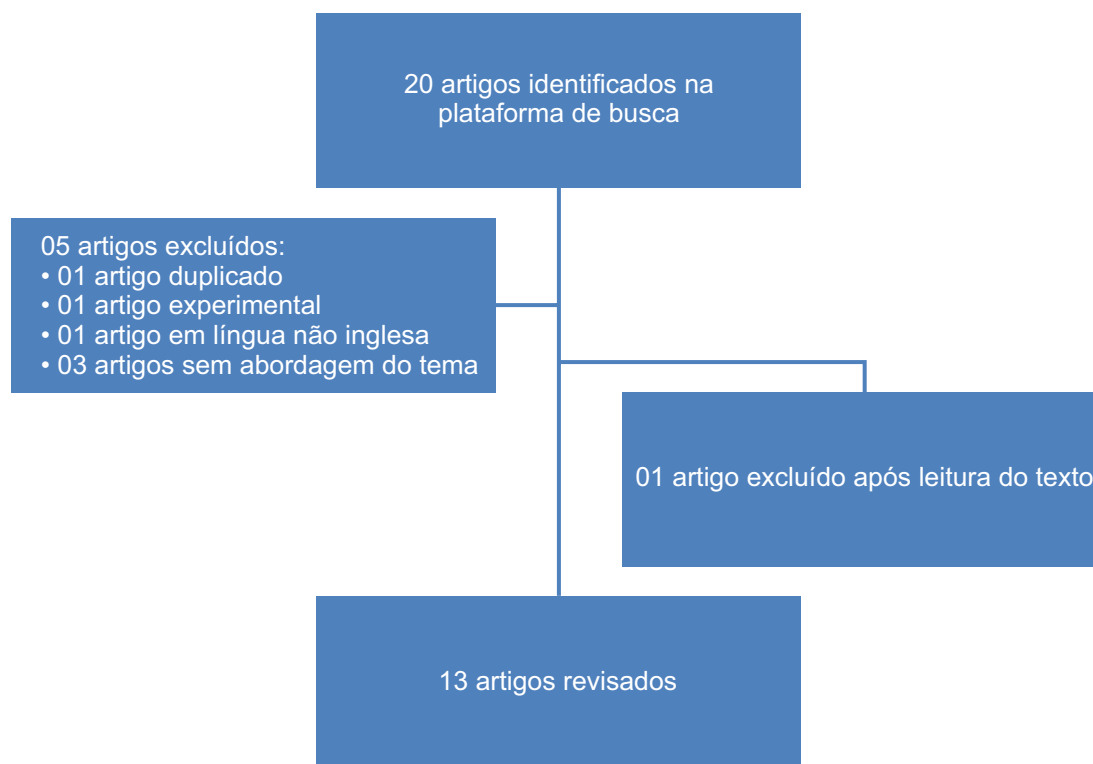
Vinte artigos foram identificados após busca na plataforma de dados PubMed, sem restrição de período. Destes, 5 artigos foram excluídos após leitura dos resumos: 2 por ausência de abordagem do tema proposto, 1 artigo duplicado, 1 artigo experimental e 1 por não ter sido publicado na língua inglesa. Desta forma, após a leitura dos resumos, 15 foram selecionados para leitura dos textos completos. Após a leitura dos textos, mais um artigo foi excluído pela impossibilidade de obtenção dos dados em investigação de forma fidedigna, assim como também, por não abordar de forma fiel o tema em investigação. Por fim, 14 artigos foram incluídos para revisão (Figura 1).

A Tabela 1 apresenta o objetivo, desenho de estudo, teste utilizado e resultados pertinentes à participação das células NK em pacientes submetidos a prostatectomia radical para tratamento de câncer de próstata. Dos artigos revisados, 5 eram ensaios clínicos e os demais possuíam desenho misto, composto por coorte com corte transversal ou coorte e ensaio aberto. Em todos os trabalhos revisados houve investigação e avaliação da participação das células NK.

Pode-se observar heterogeneidade dos dados, com grandes diferenças na metodologia de obtenção da contagem das células NK ou da mensuração da sua atividade. Porém, houve predominância da utilização da citometria de fluxo (Tabela 1).

Apenas 3 artigos realizaram análises de sobrevida e/ou estudos de correlação entre as células NK e a recorrência bioquímica.⁸⁻¹⁰ Três artigos também descreveram valores de PSA, mas em apenas um deles houve análise pormenorizada, estabelecendo correlação entre a população das células NK e/ou sua atividade e fatores prognósticos já utilizados na prática clínica como escore de Gleason e estágio TNM.⁹

De um modo geral, 5/13 artigos investigaram de fato a contagem das células NK ou a mensuração

Figura 1. Fluxograma dos artigos revisados.

de sua atividade como fator prognóstico.⁸⁻¹² Com exceção do trabalho de Bosas e colaboradores, foi demonstrado aumento da população das células NK ou de sua atividade após PTR e uma correlação positiva entre aumento da população de células NK pós-operatória ou da sua expressão e aumento da sobrevida livre de doença/recidiva bioquímica.

Em nenhum dos artigos observou-se a correlação ou associação entre os achados de exames de imagem e os achados laboratoriais. Apenas um dos estudos avaliou a sobrevida global e estabeleceu um ponto de corte de 650pgmL para as células NK.

Discussão

A presente revisão demonstra que a presença de células tumorais pode estar associada a um estado de letargia das células NK ou mesmo a uma diminuição da sua população, haja visto que a

maioria dos pacientes submetidos a PTR cursaram com aumento da atividade das células NK ou com aumento da sua população. Além disso, observou-se também uma correlação negativa entre o aumento da população destas células e a frequência de recidiva bioquímica, com apenas um estudo demonstrando aumento da sobrevida global. É importante salientar que, embora a atividade antitumoral das células NK esteja bem documentada em tumores do pulmão e do sistema hematopoiético como leucemia,^{6,7,13} no câncer de próstata e em outros tumores sólidos, o papel das células NK ainda não está completamente elucidado. Não é possível explicar, por exemplo, qual seu papel na recidiva bioquímica ou quais fatores estariam implicados nos casos metastáticos. Assim como se comporta diante de conhecidos mecanismos de escape tumoral e as razões para diferentes respostas observadas em pacientes com câncer de próstata tratados com radioterapia ou com cirurgia radical.¹⁴ Com bases nos dados

Tabela 1. Avaliação da expressão das células natural killer (NK) em pacientes portadores de câncer de próstata submetidos a prostatectomia.

Ano	Autor	Tipo de estudo	Objetivo	N	Teste das Células NK	Resultados	PSA
2009	Gannon et al.(11)	Coorte	Estudar a regulação hormonal da infiltração de células imunes em pacientes com câncer de próstata tratados com terapia de privação androgênica (ADT) usando um abordagem de quantificação de assistência computacional.	75	Imunohistoquímica	Os pacientes tratados com TDA aumentaram significativamente a densidade relativa de CD3+ ($p < 0,001$) e linfócitos T CD8+ ($p < 0,001$), bem como macrófagos CD68+ ($p < 0,001$). Abundância de células CD56+ Natural Killer (NK) foi associada a um menor risco de câncer de próstata progressão do câncer ($p=0,044$), enquanto uma alta densidade de macrófagos CD68+ foi relacionada a um risco aumentado de recorrência bioquímica ($p=0,011$)	NA
2015	Yermal et al.(17)	Ensaio clínico	Avaliar a dor perioperatória, o sofrimento psicológico e a função imunológica em homens submetidos a prostatectomia.	42	Citometria de fluxo Ensaio de análise de citotoxicidade tumoral (Perkin-Elmer, Warrenville, IL)	No primeiro dia pós-operatório, o número de células NK ativas reduziu significativamente quando comparado ao grupo controle ($p=0,038$). No segundo dia pós-operatório, as células NK ainda eram numericamente menores quando comparadas ao grupo controle, mas essa diferença não foi significativa	NA
2018	Zhao et al(8)	Coorte	Analisar dados de expressão gênica de 7.826 amostras de prostatectomia coletadas prospectivamente (2013–2016) e 1.567 amostras retrospectivas com resultados clínicos de longo prazo, para um total de 9.393 amostras, todas perfiladas na mesma plataforma clínica comercial em um CLIA. -laboratório certificado. O desfecho primário foi a sobrevida livre de metástases à distância. Os desfechos secundários incluíram sobrevida livre de recorrência bioquímica, sobrevida específica do câncer de próstata e sobrevida global.	9393	Decipher test. Avaliação da expressão gênica	Mastócitos, células NK e células dendríticas conferiram sobrevida livre de metástases à distância melhorado, enquanto macrófagos e células T conferiram pior sobrevida livre de metástases à distância. Embora PD-L1 não seja fator prognóstico, consistente com sua baixa expressão no câncer de próstata, PD-L2 foi expresso em níveis estatisticamente significante mais altos ($p < 0,001$) e foi associado a pior sobrevida livre de recorrência bioquímica (HR = 1,17 [IC 95% = 1,03 a 1,33]; $p = 0,01$), sobrevida livre de metástase à distância (HR = 1,25 [IC 95% = 1,05 a 1,49]; $p = 0,01$) e sobrevida específica do câncer de próstata (HR = 1,45 [IC 95% = 1,13 a 1,86]; $p = 0,003$) Para entender o efeito do equilíbrio de células ativadas versus células em repouso, calculou-se as proporções de mastócitos ativados e em repouso e células NK, e descobriu-se que eles conferiram sobrevida livre de metástase à distância melhorado (mastócitos: HR = 0,67 [IC 95% = 0,49 a 0,9]; $p = 0,009$, células NK: HR = 0,72 [IC 95% = 0,56 para 0,93]; $p=0,01$)	NA
2020	Lu et al(10)	Coorte prospectiva observacional	Identificar o número de células NK e a atividade das células NK (NKA) antes e após a prostatectomia, assim como elucidar a relação entre as células NK e o status do câncer de próstata.	51	NKVue, ATGen Sungnam, Korea γ -INF - PROMOCA®	Estratificação do risco pré-operatório: Baixo: 10 (19,6) Intermediário: 24 (47,0) Alto: 12 (23,5) Muito Alto (Invasão linfonodal): 5 (9,8) Pré-operatória NKA(pg/mL): 484,66 (246,32 – 818,70) Pós-operatória NKA(pg/mL): 1.054 (495,86 – 2.000) Pré-operatória NK (%): 9,02 (5,20 – 12,64) CD56bright/CD16 /CD3: 0,004 (0,002 – 0,006) CD56dim/CD16fl/CD3: 0,126 (0,062 – 0,229) Pós-operatória NK (%): 8,80 (5,14 – 15,21) CD56bright/CD16 /CD3: 0,005 (0,003 – 0,008) CD56dim/CD16fl/CD3: 0,139 (0,087 – 0,230) A NKA pós-operatória foi significativamente maior em doença de baixo estadio (1/2) que em alto estadio (3/4) (1.365 pg/mL vs.594 pg/mL ($p = 0,014$)) Pacientes com relação da NKA > 2 e uma NKA pós-operatória > 650 pg/mL tende a ter melhor sobrevida livre de recorrência bioquímica, embora nenhuma significância estatística foi observada ($p = 0,213$ e $p = 0,158$, respectivamente).	9,56 (6,65 – 13,93)

Tabela 1. (continuação)

2020	Heninger et al.(18)	Desenho misto: Ensaio aberto: Cancer de próstata (PC) vs Voluntários sadios (HV) + Coorte	Identificar alterações dentro do microambiente imunológico da medula óssea capazes de promover o estabelecimento ou a progressão de metástases em pacientes com câncer de próstata localizado.	57	Citometria de fluxo	Na avaliação da linhagem linfóide tanto no sangue periférico quanto na medula óssea, houve uma maior expressão de células NK em pacientes com câncer de próstata (PC) e uma correlação negativa com PSA e Gleason. - Células NK: PC vs HV (3,852% vs 0,8727%) - Células NKT: PC vs HV (1,558% vs 0,1502%)	+
2021	Bosas et al(9)	Ensaio aberto	Investigar a existência de um novo balanço estabelecido pós-operatoriamente entre a imunidade sistêmica e o tumor residual. Uma assinatura distinta do rearranjo foi atribuída ao baixo risco – LR - (aumento pós-operatório no CD8+, CD8+ CD69+, CD16+ CD56+, e estabilização do células supressoras derivadas da medula (MDSC)) versus HR (aumento pós-operatório no CD8+ CD69+ e aumento o MDSC).	108	Citometria de fluxo	<p>Baixo risco (P < 0,05):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pré-operatório: 232 (113 – 360) - Pós-operatório: 317 (176 – 484) <p>Alto risco (P = 0,14):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pré-operatório: 211 (119 – 320) - Pós-operatório: 328 (225 – 458) <p>PTR aberta (RP)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pré-operatório: 205 (106 – 329) - Pós-operatório: 294 (170 – 441) <p>PTR laparoscópica (LP)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pré-operatório: 223 (117 – 353) - Pós-operatório: 359 (199 – 502) <p>As células NK (CD3 – CD16+ CD56+) recuperou-se significativamente em pacientes submetidos a ambas as técnicas cirúrgicas: RP e LP (p < 0.05), mas não em pacientes com alto risco de doença (p = 0.24). Avaliação da sobrevida, mas nenhuma correlação com a contagem das células NK ou de sua atividade foi realizada. Recidiva bioquímica ocorreu em 12/83 pacientes (14,5%). Houve diferença significativa entre pacientes com alto vs baixo risco, pT2 vs pT3 e de acordo com a classificação de Gleason.</p>	<p>Baixo risco:</p> <p>Préop: 5,80</p> <p>1º mês PO: 0,033</p> <p>3º mês PO 0,003</p> <p>Alto risco:</p> <p>Pré op: 7,4</p> <p>1º mês PO: 0,044</p> <p>3º mês PO 0,018</p>
2021	Kaushik et al(19)	Estudo randomizado e controlado.	29 homens recém-diagnosticados com câncer de próstata localizado foram randomizados para praticar ioga por 6 semanas (n = 14) ou tratamento padrão (n = 15) antes da prostatectomia radical. O desfecho primário foi a QV autorreferida, no pré-operatório e 6 semanas no pós-operatório. Os desfechos secundários foram alterações no status das células imunológicas e nos níveis de citocinas com ioga.	29	Citometria de fluxo	O grupo que praticou ioga mostrou aumento no número de células T CD4+ e CD8+ circulantes, maior produção de interferon-gama pelas células natural killer e aumento da expressão do receptor Fc III nas células natural killer. O grupo de ioga também mostrou diminuição do número de células T reguladoras, células supressoras derivadas de mielóides, indicando atividade antitumoral, e redução nos níveis de citocinas inflamatórias (fator estimulador de colônias de granulócitos [0,55 (0,05–1,05), p = 0,03], proteína quimioatraente de monócitos [0,22 (0,01–0,43), p = 0,04] e ligante de tirosina quinase-3 semelhante a FMS [0,91 (-0,01, 1,82), p = 0,053].	NA

Tabela 1. (continuação)

2022	Schauer et al(20)	Ensaio clínico controlado	Caracterizar o efeito anticancerígeno do exercício agudo, incluindo o envolvimento de sinais inflamatórios.	20	Citometria de fluxo	O exercício aumentou a concentração de células T NK, NKT-like e CD8 na circulação. Além disso, o exercício deslocou as células do sistema imunológico para um fenótipo maduro e citotóxico, por exemplo, as células NK exibiram maior expressão de CD57, bem como menor expressão de NKG2A. Células NKT-like e CD8 exibiram expressão elevada de CD57, TIGIT e Granzyme-B. O exercício melhorou significativamente o NKCA contra K562 (+16% [5%; 27%]; p = 0,002) e LNCaP (+24% [14%; 34%]; p < 0,001), mas não PC-3. O NKCA por célula NK diminuiu durante o exercício e aumentou 1 hora após o exercício em comparação com a linha de base nas linhas celulares K562, LNCap e PC-3. A linha de base IL-6 correlacionou-se com a concentração de linfócitos, monócitos e células T pré-exercício e inversamente correlacionou-se com a mudança de dobramento de linfócitos mobilizados e células T CD8 durante o exercício. Além disso, a IL-6 e o TNF- α basais correlacionaram-se inversamente com o NKCA contra as células PC-3 durante o exercício	7,8 (2,4-54)
2023	Siddiqui et al(21)	Ensaio de fase I, aberto e de centro único,	Apresentar os achados do primeiro ensaio pré-cirúrgico de um anticorpo anti-CD38 ou inibidor do CSF-1R, com análise do microambiente imunológico dentro do tumor primário, medula óssea e sangue periférico.	25	Citometria de fluxo	Não foram observadas alterações consistentes na frequência de subconjuntos de células imunes totais (CD38+ e CD38-combinadas) em tumores de próstata, medula óssea e PBMCs nos níveis proteicos ou transcricionais, com exceção de uma diminuição nas células NK no sangue, que é um biomarcador farmacodinâmico conhecido para o tratamento com daratumumab.	NA
2023	Djurhuus et al(22)	Ensaio clínico	Investigar se uma única carga de exercícios de alta intensidade (HIIT) no dia anterior ao procedimento cirúrgico leva a diferenças na infiltração de células NK intratumoral e/ou níveis de hipóxia comparados com a não realização de exercícios. Secundariamente, foi explorado se esses marcadores (células NK e níveis de hipóxia) estiveram associados com densidade microvascular do tumor (MVD), já que a perfusão tumoral pode ser um fator determinante de adaptações induzidas pelo exercício.	30	Imunohistoquímica	A análise por protocolo mostrou um aumento significativo na infiltração de células NK tumorais de 1,60 células/mm ² (IC 95% 0,59 a 2,62; p = 0,004) no grupo analisado. Além disso, o número total das sessões de treinamento foi positivamente correlacionada com a mudança na infiltração de células NK (r = 0,526, p = 0,021).	NA
2023	Lu et al(23)	Coorte	Investigar os principais reguladores na interação entre vesículas extracelulares circulantes e células NK em paciente com CAP antes e depois da remoção tumor.	79	NKVue test Imunofluorescência	A mediana de NKA foi 411,86 pg/mL (156 – 895,6) no pré-operatório e 877,57 pg/mL (431,6 – 2.000) no pós-operatório. O número de células NK foi de 7,24% no pré-operatório e 7,82% no pós-operatório	NA
2023	Schafer et al(12)	Coorte	Estudo piloto para avaliar a relevância imunológica na disseminação do câncer em uma coorte com representação semelhante de homens afro-americanos e caucasianos. Utilizando amostras obtidas de um serviço de acesso igualitário (MHS), foi conduzido estudos da expressão gênica para estimar a quantidade absoluta e relativa de células imunes e para medir as diferenças de expressão dos genes relacionados a imunidade, assim como seu impacto na progressão da doença.	51	nSolver Cell Type Profiling module Testes genéticos avaliando a expressão gênica	Foi identificado o gene KLRC2, que codifica o receptor das células NK G2-C (NKG2C), tem relevância nas funções das células NK. Um menor tempo de sobrevida livre de recorrência esteve relacionado a uma maior expressão do gene KLRC2 (p < 0,0001). Baixa relação das células NK vs linfócitos infiltrados no tumor estiveram relacionado a menor sobrevida livre de metástases (p < 0,009)	+
2023	Sendogan et al(24)	coorte	Avaliar os subtipos de linfócitos em amostras de sangue periférico de pacientes com câncer de próstata e sua relação com características clínico-patológicas e prognóstico.	137	Citometria de fluxo	A porcentagem de linfócitos T CD4+ nas amostras de sangue periférico de pacientes com CaP diminuiu com o aumento do estágio patológico e do nível de PSA antes do tratamento cirúrgico. Neste sentido, acredita-se que a avaliação da contagem de linfócitos T CD4 no sangue periférico tem importância prognóstica e pode contribuir para o manejo da doença.	-

+ Avaliação da variável, porém sem expressão dos valores médios ou medianos. Alguns trabalhos trazendo como categorias de acordo com os valores do PSA; * Valor de p < 0,05; - Pré-op = pré-operatório; PO = pós-operatório.

expostos, é possível inferir que ocorre uma melhora da imunidade conferida pelas células NK em pacientes submetidos a prostatectomia radical, uma vez que, conforme dito antes, ocorre aumento populacional, assim como da sua atividade no pós-operatório. O benefício parece ser ainda mais acentuado quando técnicas minimamente invasivas são utilizadas.⁹ Postula-se que a própria manipulação cirúrgica seria capaz de promover uma mínima disseminação tumoral capaz de ativar o sistema imune e induzir maior imunidade.¹⁵

A falta de homogeneidade dos dados, tanto no método de obtenção da contagem das células, quanto da avaliação da sua expressão, assim como dos parâmetros de avaliação em um trabalho como este, reflete uma carência de estudos robustos acerca do tema o que impede o devido tratamento estatístico dos dados e representa uma limitação do estudo. Por outro lado, chama atenção o fato de que, mesmo em tumores de crescimento lento, com baixa taxa de mitoses, considerados inadequados para a imunoterapia, foi possível demonstrar o potencial de utilização das células NK, ou a aferição de sua atividade, como marcador prognóstico de doença.^{9,16}

Conclusão

A maioria dos artigos revisados demonstrou aumento da população de células NK ou da atividade das células NK no pós-operatório de pacientes submetidos a prostatectomia radical. A grande heterogeneidade dos dados e a ausência de estudos robustos, com a avaliação de desfechos já utilizados na prática clínica, reforçam a necessidade de novos estudos sobre o tema. Apenas um dos estudos estabeleceu um ponto de corte para utilização das células NK como marcador prognóstico.

Referências:

1. Wang L, Lu B, He M, Wang Y, Wang Z, Du L. Prostate cancer incidence and mortality: global status and

- temporal trends in 89 countries from 2000 to 2019. *Front Public Heal* 2022;10(February).
2. Davidson P. Screening for prostate cancer. *N Z Med J*. 2003;116(1176):1405–14.
3. Welch HG, Gorski DH, Albertsen PC. Trends in metastatic breast and prostate cancer — lessons in cancer dynamics. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1685–7.
4. Chou R, Croswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, et al. Screening for prostate cancer: A review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2011;155(11):762–71.
5. Hugosson J, Månsson M, Wallström J, Axcróna U, Carlsson S V., Egevad L et al. Prostate cancer screening with PSA and MRI followed by targeted biopsy only. *N Engl J Med*. 2022;387(23):2126–37.
6. Maleknia M, Valizadeh A, Pezeshki SMS, Saki N. Immunomodulation in leukemia: cellular aspects of anti-leukemic properties. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(1).
7. Abel AM, Yang C, Thakar MS, Malarkannan S. Natural killer cells: Development, maturation, and clinical utilization. *Front Immunol*. 2018;9(AUG):1–23.
8. Zhao SG, Lehrer J, Chang SL, Das R, Erho N, Liu Y, et al. The immune landscape of prostate cancer and nomination of PD-L2 as a potential therapeutic target. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(3):301–10.
9. Bosas P, Zaleskis G, Dabkevičiene D, Dobrovolskiene N, Mlynska A, Tikuišis R, et al. Immunophenotype rearrangement in response to tumor excision may be related to the risk of biochemical recurrence in prostate cancer patients. *J Clin Med*. 2021;10(16).
10. Lu YC, Kuo MC, Hong JH, Jaw FS, Huang CY, Cheng JCH, et al. Lower postoperative natural killer cell activity is associated with positive surgical margins after radical prostatectomy. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2020;119(11):1673–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.12.015>
11. Gannon PO, Poisson AO, Delvoye N, Lapointe R, Mes-Masson AM, Saad F. Characterization of the intra-prostatic immune cell infiltration in androgen-deprived prostate cancer patients. *J Immunol Methods* [Internet]. 2009;348(1–2):9–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2009.06.004>
12. Schafer CC, Jiang J, Elsamanoudi S, Nosome D, Young DY, Song Y et al. Immunologic assessment of tumors from a race-matched military cohort identifies mast cell depletion as a marker of prostate cancer progression. *Cancer Res Commun*. 2023;3(8):1423–34.
13. Terrén I, Orrantia A, Vitallé J, Astarloa-Pando G, Zenarruzabeitia O, Borrego F. Modulating NK cell metabolism for cancer immunotherapy. *Semin Hematol*. 2020;57(4):213–24.
14. Sage EK, Schmid TE, Geinitz H, Gehrman M, Sedelmayr M, Duma MN, et al. Auswirkungen von

- definitiver und Salvage-Strahlentherapie auf die Verteilung von Lymphozytensubpopulationen bei Prostatakarzinompatienten. *Strahlentherapie und Onkol.* 2017;193(8):648–55.
15. Brown MD, Van der Most R, Vivian JB, Lake RA, Larma I, Robinson BWS, et al. Loss of antigen cross-presentation after complete tumor resection is associated with the generation of protective tumor-specific cd8+ T-cell immunity. *Oncoimmunology* 2012;1(7):1084–94.
 16. Htmf F, Taverna G, Giusti G, Seveso M, Hurle R, Colombo P. Hindawi Publishing Corporation mast cells as a potential prognostic marker in prostate cancer. 2014;35(6):711–20.
 17. Yermal SJ, Witek-Janusek L, Peterson J, Mathews HL. Perioperative pain, psychological distress, and immune function in men undergoing prostatectomy for cancer of the prostate. *Biol Res Nurs.* 2010;11(4):351–62.
 18. Heninger E, Sethakorn N, Kosoff D, Hematti P, Kuczler MD, Pienta KJ, et al. Immune profiling of the bone marrow microenvironment in patients with high-risk localized prostate cancer. *Oncotarget* 2020;11(46):4253–65.
 19. Kaushik D, Shah PK, Mukherjee N, Ji N, Dursun F, Kumar AP, et al. Effects of yoga in men with prostate cancer on quality of life and immune response: a pilot randomized controlled trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(3):531–8.
 20. Schauer T, Djurhuus SS, Simonsen C, Brasso K, Christensen JF. The effects of acute exercise and inflammation on immune function in early-stage prostate cancer. *Brain, Behav Immun - Heal.* 2022;25(September).
 21. Siddiqui BA, Chapin BF, Jindal S, Duan F, Basu S, Yadav SS, et al. Immune and pathologic responses in patients with localized prostate cancer who received daratumumab (anti-CD38) or edicotinib (CSF-1R inhibitor). *J Immunother Cancer* 2023;11(3).
 22. Djurhuus SS, Simonsen C, Toft BG, Thomsen SN, Wielsøe S, Røder MA, et al. Exercise training to increase tumour natural killer-cell infiltration in men with localised prostate cancer: a randomised controlled trial. *BJU Int.* 2023;131(1):116–24.
 23. Lu YC, Ho CH, Hong JH, Kuo MC, Liao YA, Jaw FS, et al. NKG2A and circulating extracellular vesicles are key regulators of natural killer cell activity in prostate cancer after prostatectomy. *Mol Oncol.* 2023;17(8):1613–27.
 24. Sendogan F, Turan T, Erman H, Danacioglu YO, Isman FK, Atis RG et al. The relationship between lymphocyte subtypes with clinicopathological features and prognosis of prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy. *Urol Res Pract.* 2023;49(4):253–8.