



**UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA**

PAPEL DA IL-17 NA PRESENÇA E PROGRESSÃO DO CANCRO DA CABEÇA E PESCOÇO: REVISÃO SISTEMÁTICA

[Role of IL-17 in the presence and progression of head and neck cancer: Systematic
review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Luca Annicchiarico

Orientadores:

Profª Doutora Sandra Clara Chaves Soares

Profª Doutora Maria do Céu Costa

Julho 2024

PAPEL DA IL-17 NA PRESENÇA E PROGRESSÃO DO CANCRO DA CABEÇA E PESCOÇO: REVISÃO SISTEMÁTICA

[Role of IL-17 in the presence and progression of head and neck cancer: Systematic review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Luca Annicchiarico

Orientadores:

Profª Doutora Sandra Clara Chaves Soares

Profª Doutora Maria do Céu Costa

Julho 2024

Gostaria de dedicar esta tese aos meus pais, por terem me dado a confiança e a oportunidade de realizar esta experiência extraordinária; aos meus irmãos, por terem me feito compreender a importância dos estudos; aos meus avós presentes e, especialmente, aos avós que não estão mais conosco. A todos, o meu mais profundo agradecimento e amor.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar a minha mais sincera gratidão a todos aqueles que contribuíram para a realização desta tese de fim de curso em Medicina Dentária.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Sandra Clara Chaves Soares, pela sua orientação constante, conselhos valiosos e apoio inestimável. A sua experiência e paixão pela investigação foram uma fonte contínua de inspiração e tornaram possível a realização deste trabalho.

Os meus sinceros agradecimentos vão também para a minha co-orientadora, Prof^a Doutora Maria do Céu Costa, pela sua dedicação, paciência e valiosa orientação. A sua disponibilidade e apoio foram cruciais durante todo o processo de desenvolvimento da tese.

Il ringraziamento più grande va ai miei genitori: a mio padre, il lavoratore più instancabile che abbia mai visto. Doveva sempre conciliare le chiamate tra un ribasamento e l'altro o fra un fratello e l'altro, ma questo non lo ostacolava nel dirmi sempre: "Sono tre giorni che non ti fai sentire". E a mia madre, con i suoi grandi abbracci, la sua assoluta pacatezza e tranquillità, quando cercavo invano di trasmetterle i miei problemi esistenziali nel corso degli anni. Li ringrazio infinitamente per avermi sempre indicato la giusta via e per la fiducia che mi hanno dato, permettendomi di svolgere questa meravigliosa esperienza. Sono stati sempre abili a mostrare il loro lato giovanile e ad ambientarsi qui a Porto, tra i miei amici. Dovevate vederli quando provavano a parlare in francese o inglese, erano stupendi. Vi lascio qui perché potrei stare ore ed ore a elencare motivazioni che non sarebbero mai abbastanza per dirvi quanto sono fiero di essere loro figlio.

Naturalmente il secondo ringraziamento va ai miei fratelloni Alfredo e Claudio che almeno insieme ne potevano fare una sbagliata per non farmi sempre sentire la pecorella nera della famiglia, forse per questo è inutile dirvi che sono stati loro la mia fonte di ispirazione più grande. Anche se le nostre chiamate non erano fra le più frequenti posso comunque affermare che due figure fraterne così perfette sono state essenziali nello spronarmi a cercare di essere migliore di quello che sono.

Desidero dedicare un ringraziamento speciale ai miei nonni, Anna e Domenico. La loro saggezza, il loro affetto e il loro inesauribile sostegno sono stati per me una fonte di

grande forza. Grazie per avermi trasmesso valori fondamentali e per essere stati sempre presenti con il vostro amore e la vostra incoraggiante presenza.

Un ringraziamento speciale va a tutti gli zii e le zie, i cugini e le cugine, per il loro costante sostegno e i loro saggi consigli. La vostra presenza e il vostro incoraggiamento mi hanno dato la forza di superare le sfide e di continuare a spingermi oltre i miei limiti.

Un ringraziamento particolare va a Eugenia, la mia spalla di questi ultimi anni. È sempre stata presente, anche quando ero io a non volerlo. Una cavalla nella vita e nello studio, mi ha sostenuto nei momenti di bisogno, di scleri e di esami non superati, sempre pronta a farmi ripetere mille volte gli argomenti pur di non farmi sentire ansioso ogni secondo, e a preparare quel piatto di pasta che tutti desideriamo quando non abbiamo voglia di cucinare. Se ho superato questi ultimi anni del mio percorso e soprattutto se sono riuscito a concludere la scrittura di questa tesi, è in parte merito suo. Mi ha saputo ascoltare e confortare sicuramente più di quanto io abbia saputo fare per lei. Sono molto grato e le devo molto. Spero che un giorno anche io possa insegnarle qualcosa, magari a migliorare il suo essere sempre sbadata nelle faccende di vita quotidiana.

Un ringraziamento speciale va ai miei amici di giù, Matteo e Masella, per l'appoggio che mi hanno dato durante questi anni. Anche se la distanza si è fatta sentire, non sono mai mancate quelle chiacchierate e quei commenti sulle tipe. Su questa scia di Grottaglie, volevo ringraziare tutto il mio gruppo di uscite: Luchino, Fex, Castel, Albi, Simonetti, e i miei meccanici preferiti, Ciro e Ciccio Mario, passando per le donzelle come Claudia, Martina, Mary e Federica. Un sincero ringraziamento anche ad Alessia che mi è stata accanto e ha avuto la forza di sopportarmi durante l'inizio di questo percorso. Sicuramente mancano molte persone da ringraziare, ma non ve la prendete e ritenetevi fortunati, vi verrà offerta una birra.

Rimanendo in terronia, vorrei continuare ringraziando la mia coppia preferita, Davide e la sua dolce metà Francesca. Grazie per i momenti passati insieme e le infinite chiacchierate cercando di analizzare e capire quale fosse la rotella che non funzionava nella mia testa. Siete stati sempre disponibili e presenti, anche nel sopportare i miei genitori. Vi ringrazio molto.

Iniziando nel 2019 questo percorso di studio così lontano da casa, sono stato fortunato e felice di incontrare persone così fantastiche. La mia gratitudine va ai miei amici e coinquilini, Enrico e Francesco, persone con le quali ho trascorso la maggior parte del

mio tempo, fra scherzi e bisticci, ma il rapporto creatosi è più che mai solido e vero. A loro è spettato il duro compito di accudirmi, capirmi ed accettarmi, nonostante ovviamente non condividessero molto. Ringrazio Giovanni e Nico per essersi sempre intrufolati in casa, che sia per una pasta, per una giornata di studio o per il classico pollo e patate. Abbiamo passato bei momenti e le risate non erano mai abbastanza.

Ringrazio Mattia per essere stato il terzo fratello maggiore, sempre pronto a includermi nelle infinite giornate di studio e nelle partite di Risiko interminabili, e la sua amata Darietta per averci sopportato per tutto questo tempo e anche e non solo per le belle sbobbine che solo lei è in grado di fare.

Un ringraziamento speciale al gruppo dei “Giusti”: Davide, Mohamad Asad, Tullio e Giuseppe, per le lunghe settimane di studio insieme e per esserci spronati a vicenda, cercando sempre di tirare fuori il meglio gli uni dagli altri.

Ringrazio Eulalia e Claudia per le stupende serate passate assieme e per la loro perenne presenza in casa per scroccare un caffè. Un ringraziamento speciale ad Amira e ai nostri balletti stupendi. La mia gratitudine va a Daniele, Gianluca e Federico, i gymbro della palestra, per i viaggi e i momenti stupidi passati insieme.

Voglio anche ringraziare i miei coinquilini di casa come Ouissem e Ines, per avermi strappato sempre una risata, per avermi trattato come un fratello e per tutte le cene del Ramadan in cui mi hanno sempre accolto.

RESUMO

O cancro da cabeça e pescoço (CCP) agrega um grupo diverso de neoplasias, maioritariamente, carcinomas de células escamosas da cavidade oral (COCE), orofaringe, nasofaringe ou laringe. O CCP é o sétimo tipo de cancro mais comum na Europa e um dos que apresenta pior taxa de sobrevivência devido ao diagnóstico em estádios já avançados. Estudos anteriores apontam que as alterações genéticas e epigenéticas associadas a fatores de risco como o HPV podem estar envolvidas no processo de iniciação, crescimento, invasão e metástases do CCP. A presença e o significado clínico da interleucina IL-17 (IL-17) e das células Th17 no microambiente tumoral e no sangue periférico de pacientes tem sido motivo de estudo em vários tipos de cancro, como hepático, pulmonar, colorretal, ovárico e também no COCE mas a sua correlação com o desenvolvimento tumoral continua a ser controversa.

O objetivo deste trabalho é investigar o papel da IL-17 na presença e progressão do CCP. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura de acordo com as diretrizes Cochrane, com a estratégia de pesquisa *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA) e baseada nos critérios PECO (*Population, Exposure, Comparison, Outcome*). A pesquisa bibliográfica foi realizada em 4 bases de dados: PubMed, *Web of Science*, B-On e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e foram selecionados artigos disponíveis até Dezembro de 2023 para leitura completa. Foram identificados 315 artigos, e depois da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão selecionados 24. Os artigos incluídos foram submetidos a uma análise metodológica qualitativa utilizando as ferramentas do “*Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools*” (JBI) para estudos transversais. Os 24 artigos perfizeram um total de 1412 participantes e foram compilados com base na localização anatómica estudada: 8 estudos relativos ao COCE, 5 artigos relativos ao cancro de células escamosas da laringe (CCEL), 4 artigos relativos ao cancro de células escamosas cabeça pescoço (CCECP), 3 artigos relativos ao cancro de células escamosas da nasofaringe (CCEN), 2 artigos sobre cancro de células escamosas da língua (CCE da Língua), 1 artigo sobre cancro de células escamosas da orofaringe (CCEO) e 1 artigo relativo aos tumores das glândulas salivares (TGS). Nas localizações anatómicas observadas a IL-17 induziu o crescimento tumoral, apesar da falta de dados sobre angiogénese e metastização. Esta atividade imunossupressora é evidenciada pela sua plasticidade alternando entre fenótipos Th17 e Treg. Na orofaringe esta tendência é desviada pela presença de HPV que induz a diferenciação Th1. A compreensão desta dinâmica é crucial para o desenvolvimento de tratamentos específicos e personalizados que possam utilizar a IL-17 como biomarcador no CCP.

Palavras-chave: “Interleucina 17”; “Cancro da Cabeça e do Pescoço”; “Células Th17”

ABSTRACT

Head and neck cancer (HNC) comprises a diverse group of neoplasms, mostly squamous cell carcinomas of the oral cavity (OSCC), oropharynx, nasopharynx or larynx. HNC is the seventh most common type of cancer in Europe and one with the worst survival rates due to diagnosis at advanced stages. Previous studies indicate that genetic and epigenetic alterations associated with risk factors such as HPV may be involved in the process of initiation, growth, invasion and metastasis of HNC. The presence and clinical significance of interleukin IL-17 (IL-17) and Th17 cells in the tumour microenvironment and in the peripheral blood of patients has been the subject of study in various types of cancer, such as liver, lung, colorectal, ovarian and also OSCC, but their correlation with tumour development remains controversial.

The aim of this study was to investigate the role of IL-17 in the presence and progression of HNC. A systematic literature review was carried out in accordance with the Cochrane guidelines, using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) search strategy and based on the PECO (Population, Exposure, Comparison, Outcome) criteria. The bibliographic search was carried out in 4 databases: PubMed, Web of Science, B-On and Virtual Health Library (VHL), and articles available until December 2023 were selected for full reading. A total of 315 articles were identified and, after applying the inclusion and exclusion criteria, 24 were selected. The included articles were submitted to a qualitative methodological analysis using the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools (JBI) for cross-sectional studies. The 24 articles totaled 1412 participants and were compiled based on the anatomical location studied: 8 studies relating to OSCC, 5 articles relating to laryngeal squamous cell cancer (LSCC), 4 articles relating to head-neck squamous cell cancer (HNSCC), 3 articles relating to nasopharyngeal squamous cell cancer (NSCC), 2 articles for tongue squamous cell cancer (tongue SCC), 1 for oropharyngeal squamous cell cancer (OSCC) and 1 article relating to salivary gland tumours (SGT). In the anatomical locations observed, IL-17 induced tumour growth, despite the lack of data on angiogenesis and metastasis. This immunosuppressive activity is evidenced by its plasticity, alternating between Th17 and Treg phenotypes. In the oropharynx, this trend is diverted by the presence of HPV, which induces Th1 differentiation. Understanding this dynamic is crucial for the development of specific and personalized treatments that can use IL-17 as a biomarker in HNC.

Keywords: " Interleukin 17 "; " Head and Neck Cancer "; " Th17 cells "

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	xvii
ÍNDICE DE TABELAS	xviii
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS	xx
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Fatores de risco	1
1.2. Classificação TNM, Tratamento e prognóstico.....	2
1.3. Microambiente tumoral	3
1.4. Células Th17 e IL-17.....	4
2. DESENVOLVIMENTO.....	7
2.1. Materiais e métodos.....	7
2.1.1. Declaração e protocolo	7
2.1.2. Critérios de inclusão e exclusão	7
2.2. Estratégia de pesquisa.....	7
2.2.1. Fontes de informação.....	7
2.2.2. Termos de pesquisa.....	8
2.3. Seleção dos estudos.....	8
2.4. Extração de dados.....	8
2.5. Análise qualitativa	10
2.6. Resultados	13
2.7. Discussão	23
3. CONCLUSÃO	29
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fluoxograma PRISMA (<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>).....	9
--	---

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia PECO para formulação da questão de pesquisa.....	7
Tabela 2. Risco de viés- Avaliação metodológica de Estudos Transversais - <i>Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools</i>	11
Tabela 3. Características dos estudos incluídos.....	13
Tabela 4. Compilação dos resultados dos estudos incluídos.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS

BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CCECP	Carcinoma de células escamosas Cabeça e Pescoço
CCEL	Carcinoma de células escamosas da Laringe
CCEN	Carcinoma de células escamosas da Nasofaringe
CCEO	Carcinoma de células escamosas da Orofaringe
CCP	Cancro da Cabeça e Pescoço
COCE	Carcinoma Oral de células escamosas
DCs	Células dendríticas
ENE	Extensão Extra Nodal
GM-CSF	Fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos
HPV	Vírus do papiloma humano
IFN-γ	Interferão-gama
IL-10	Interleucina 10
IL-17	Interleucina 17
IL-2	Interleucina 2
IL-23	Interleucina 23
IL-6	Interleucina 6
LDNs	Neutrófilos de baixa densidade
MDCS	Células mieloides supressoras
MMP-9	Metaloproteinase-9 da matriz
NDNs	Neutrófilos de densidade normal
RNA_m	RNA mensageiro
RORγ_t	Recetor órfão gama relacionado com RAR
TAMs	Macrófagos associados ao tumor

TAN	Neutrófilos associados ao tumor
Tc	Células T citotóxicas
TGF-β	Fator de crescimento transformador beta
TGS	Tumores das glândulas salivares
Th17	Células T helper 17
TILs	Linfócitos infiltrantes do tumor
TME	Microambiente tumoral
TNF - α	Fator de necrose tumoral alfa
Treg	Células T reguladoras
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VEGF-A	Fator de crescimento endotelial vascular A

1. INTRODUÇÃO

A incidência do cancro da cabeça e do pescoço (CCP), tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento, demonstra um crescimento contínuo, com uma previsão de aumento de 30% ao ano até 2030. Além disso, com mais de 660.000 novos casos e 325.000 mortes a cada ano, é o sétimo tipo de cancro mais comum mundialmente. O CCP inclui tumores que surgem nas superfícies epiteliais da cavidade oral, da faringe (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe), da laringe, das glândulas salivares maiores e menores e dos seios paranasais (Ladjevac et al., 2023). A forma mais comum com que se manifestam os tumores da cabeça e do pescoço é o carcinoma de células escamosas (cerca de 90% dos tumores), que se originam do revestimento epitelial da cavidade oral, laringe e faringe sendo o cancro orofaríngeo aquele cuja incidência tem aumentado. Os principais fatores de risco do CCP são o tabagismo, o consumo de álcool e a infeção pelo vírus do papiloma humano (HPV). Do mesmo modo que a incidência, também a mortalidade neste tipo de cancro tem aumentado nas últimas décadas, não só devido a alterações nos hábitos comportamentais de risco, mas também devido à falta de um diagnóstico precoce, o que faz com que, quando detetado este já se encontre em estádios muito avançados (Gormley et al., 2022).

1.1. Fatores de risco

Existem muitos fatores de risco associados ao CCP, alguns dos quais podem ser evitados ou modificados, como é o caso do álcool e do tabaco fumado e/ou mascado. Muitas vezes eles atuam de forma sinérgica no aumento deste risco, especialmente, no carcinoma oral e laríngeo. O HPV, em particular os serotipos HPV-16 e HPV-18, são um fator de risco para muitos carcinomas da orofaringe, mas que, ao mesmo tempo, tem um melhor prognóstico do que os cancros não associados ao HPV. Outros fatores associados ao desenvolvimento do CCP são a exposição a carcinogénios ambientais, como o amianto, os solventes orgânicos, uma dieta pobre em frutas e legumes ou uma má higiene oral, este último, mais associado ao cancro oral de células escamosas (COCE). A exposição prévia a radioterapia da cabeça e do pescoço ou fatores culturais como a mastigação de areca ou noz de bétel, muito comum em alguns países asiáticos também aumentam o risco de desenvolver CCP. Outras alterações frequentemente detetadas nos tumores da cavidade oral podem levar também ao desenvolvimento da doença como alterações no receptor da

membrana celular específico para o EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), alterações genéticas na TGF- β (Transforming Growth Factor β) e alterações na via de sinalização PI3KCA-PTEN-AKT (Santos, 2015).

1.2. Classificação TNM, Tratamento e prognóstico

Um dos fatores importantes para determinar o prognóstico e, subsequentemente, planejar o tratamento do CCP é o sistema internacional de classificação de tumores malignos ou classificação TNM (Tumor, Nódulo, Metástase). A doença é classificada acordo com o tamanho do tumor primário (T), a presença e a extensão das metástases nos nódulos linfáticos regionais (N) e a presença de metástases distantes (M). Após o estadiamento é atribuído ao tumor uma classificação de 0, I, II, III ou IV podendo serem usadas letras para subdividir essa classificação. Os tumores classificados com estágio I são os menos avançados e geralmente têm um melhor prognóstico. Esta classificação foi modificada para CCP acrescentando-se 1) profundidade de invasão dos tumores na cavidade oral, 2) HPV+ de alto risco em cancro da orofaringe e 3) Extensão Extra Nodal (ENE) na categoria N de todos os tumores exceto nos tumores virais e melanoma da mucosa (Lydiatt et al., 2017). Para efetuar um estadiamento correto do CCP, é necessário realizar: um exame detalhado e completo da cabeça e do pescoço (análise da cavidade oral e nasofaringoscopia com fibra ótica), tomografia (TC) ou ressonância magnética (RM) para estabelecer a extensão loco-regional e TC do tórax ou tomografia por emissão de positrões com tomografia computadorizada (PET-CT) para excluir metástases à distância. A determinação do tratamento do CCP é multimodal, sendo necessário avaliar o estágio do tumor, a localização, as suas características moleculares e o estado geral do doente. As principais modalidades de tratamento incluem a cirurgia, frequentemente utilizada inicialmente para COCE, a radioterapia, especialmente a radioterapia de intensidade modulada, um componente essencial do tratamento, e a quimioterapia combinada ou não com radioterapia, especificamente em tumores avançados. Destaca-se também a utilização da radioterapia no tratamento primário dos tumores da faringe e da laringe. Outra modalidade de tratamento é a imunoterapia, uma opção emergente utilizada no CCP, sobretudo para os tumores recorrentes e metastáticos, combinada com terapias direcionadas, gestão adequada dos sintomas e reabilitação. O prognóstico depende, não

só dos fatores de risco atrás referidos como também de um diagnóstico precoce, da presença de doenças crónicas e da própria resposta ao tratamento. A associação CCP HPV+ (especialmente HPV-16) demonstra ter um melhor prognóstico (a sobrevivência relativa a 5 anos pode exceder 80%) do que os tumores HPV- (a sobrevivência relativa a 5 anos situa-se entre 40 a 50%) (Johnson et al., 2020). Atualmente a identificação de biomarcadores no CCP é um tema de particular interesse não só para o diagnóstico do cancro, mas também para a avaliação dos doentes, incluindo prognóstico. Podem ser moléculas secretadas pela célula tumoral ou uma resposta específica do organismo à presença de cancro e também podem servir como alvo de intervenção terapêutica para evitar a progressão da doença (Rivera et al., 2017).

1.3. Microambiente tumoral

No CCP, tal como outros cancros, o microambiente tumoral (TME) é constituído por uma variedade de células imunitárias, incluindo células T que desempenham um papel central na resposta antitumoral mas também no desenvolvimento do próprio tumor. Algumas das células presentes no TME são as células T reguladoras (Tregs), as células T helper (Th ou CD4+) e as células T citotóxicas (Tc ou CD8+), 3 subtipos importantes de células T cujo comportamento e diferenciação são influenciados por vários fatores do próprio TME. Para além destas, fibroblastos, células supressoras mieloides (MDSC), macrófagos associados ao tumor (TAM) e até células estaminais podem ser detetadas nomeadamente no COCE. Em tumores sólidos, como o CCP a identificação de subpopulações de células que contribuem para o crescimento do tumor e metastização é essencial para o desenvolvimento de melhores opções de tratamento (de Moraes et al., 2017). As células Th naive podem diferenciar-se em células efetoras, como as Th1, Th2, Th17 e Treg, em função das citocinas presentes. A polarização destas células para Treg ou Th17 depende das concentrações de citocinas, como o TGF- β (anti-inflamatória) na ausência ou presença de IL-6 (pro-inflamatória) respetivamente. Além disso, o secretoma do TME, também inclui microRNAs, quimiocinas, fatores de crescimento, fatores de coagulação, enzimas, hormonas e glicoproteínas, que podem influenciar o eixo Treg/Th17 e, em conjunto, promover a imunossupressão, mas também induzir a angiogénese (Seif et al., 2023).

1.4. Células Th17 e IL-17

As células T helper CD4⁺ são capazes de se diferenciar em células Th17, na presença de TGF- β e IL-6, com dependência do fator de transcrição- recetor órfão gama relacionado com RAR – ROR γ t (Chang, 2019). As células Th17 também podem ser derivadas de células Treg, apresentando assim uma notável plasticidade e capacidade de adaptação a diferentes contextos imunológicos através da alteração do seu fenótipo. Podem ser encontradas tanto em tecidos saudáveis, como o cólon, como também em tecidos sujeitos a inflamação crónica, em situações de doença autoimune e em infeções fúngicas ou bacterianas extracelulares. (Milner et al., 2008) Têm a capacidade de expressar diferentes citocinas, além de IL-17, como o IFN- γ e o TNF- α que podem ter papéis protetores ou patogénicos; num estudo realizado por Chang verificou-se a presença destas células associadas a vários tipos de cancro: melanoma, cancro ovárico, pancreático, hepático, colorretal e COCE (Chang, 2019). A capacidade das Th17 de produzirem diferentes citocinas evidencia o seu duplo efeito benéfico e destrutivo em diferentes tipos de tumores, dependendo do contexto imunológico. Em vários estudos realizados por Marques, verificou-se que o aumento de Th17 no adenocarcinoma pancreático se correlaciona com o aumento da inflamação, invasão e angiogénese, em contraste com o cancro da mama, onde níveis elevados de Th17 indicam uma resposta mais eficaz de combate ao tumor (Marques et al., 2021). A infiltração Th17 no TME pode associar-se a um melhor prognóstico como é o caso do cancro da mama, ovárico, próstata e pulmão ou a um pior prognóstico e sobrevivência diminuída como é o caso do cancro hepático colorretal e pancreático (Guéry & Hugues, 2015). A citocina IL-17 é muito importante na defesa contra agentes patogénicos, especialmente na barreira mucosa e na regulação de doenças autoimunes e inflamatórias. A família IL-17 é constituída por vários membros, tais como: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E e IL-17F; embora tenham uma semelhança a nível estrutural, cada um deles tem funções diferentes e podem afetar de forma distinta os processos imunológicos e inflamatórios do TME (Lücke et al., 2021). Alguns elementos da família, como IL-17B, IL-17C, IL-17D e IL-17E, não foram extensivamente estudados ao longo dos anos, mas foi estabelecido que desempenham um papel importante na modulação das respostas imunológicas e na indução de processos patológicos, incluindo os processos relacionados com doenças alérgicas e autoimunes.

Ao mesmo tempo, foi demonstrado que a IL-17A é importante na resposta contra infeções fúngicas e bacterianas e na proteção da barreira mucosa, embora outros estudos tenham relatado que a produção excessiva de IL-17A pode estar associada a várias doenças inflamatórias, como a artrite reumatoide, a psoríase e a esclerose múltipla, destacando o duplo papel da IL-17A na inflamação (Liu et al., 2023). Outro membro importante da família é a IL-17F, que, para além de partilhar uma sequência de aminoácidos semelhante à da IL-17A, é frequentemente co-expressa pelas mesmas células. A IL-17F é considerada menos eficaz na indução de citocinas e quimiocinas, mas desempenha um papel importante no recrutamento de neutrófilos, na defesa contra infeções bacterianas e na promoção da inflamação nos tecidos epiteliais. Em contrapartida, a IL-17A tem sido analisada como tendo uma potente capacidade pró-inflamatória, pois é capaz de induzir a produção de citocinas como a IL-6, o TNF- α e o GM-CSF, bem como de quimiocinas como a CXCL1 e a CXCL8 também capazes de recrutar neutrófilos. Em alguns contextos, a IL-17A e a IL-17F podem também promover o crescimento tumoral, a angiogénese e a metastização, estimulando a produção de fatores de crescimento e de metaloproteinasas da matriz (MMP) que promovem a proliferação e a invasão pelas células tumorais. Além disso, são capazes de recrutar células supressoras, para o TME, criando um ambiente favorável à progressão do cancro. Em contraste, noutros contextos, a IL-17A é capaz de desempenhar um papel antitumoral, promovendo a infiltração de células T citotóxicas e IFN- γ , limitando o crescimento tumoral e melhorando a eficácia das terapias imunitárias (Chang, 2019). A IL-17 tem assim um comportamento variável dependendo do TME. No COCE promove a formação, crescimento e metástases do tumor através da estimulação de mediadores que ativam MDSC, facilitando assim a proliferação e invasão das células tumorais e criando um ambiente favorável ao tumor. Além disso, a IL-17 modifica o funcionamento das células imunitárias no microambiente tumoral, aumentando a imunossupressão e apoiando ainda mais a progressão do tumor. No estudo de Ladjevac et al. 2023 foi demonstrado que níveis elevados de IL-17 estão associados a uma maior agressividade do tumor e a um pior prognóstico. Além disso, o mesmo estudo indicou que a IL-17 está ligada a condições inflamatórias persistentes da boca, como o líquen plano oral e a fibrose submucosa, lesões pré-malignas que podem levar ao desenvolvimento do COCE, sugerindo uma ligação entre a inflamação crónica e o risco de cancro (Ladjevac et al., 2023). No cancro do fígado, a IL-17A apoia a progressão do carcinoma hepatocelular, estimulando a proliferação celular e reduzindo a apoptose, bem como atraindo neutrófilos que exacerbam o efeito pró-tumoral através da angiogénese.

No cancro do pulmão, a IL-17A também contribui para o crescimento do tumor e para as metástases, aumentando a produção de fatores angiogénicos como o VEGF. Em contrapartida, a IL-17F pode ter efeitos protetores associados a um melhor prognóstico e a uma menor progressão no cancro do pulmão de células não pequenas, demonstrando mais uma vez a diferença entre as duas interleucinas (Lücke et al., 2021). Estudos recentes em modelos animais de melanoma cutâneo demonstraram que o bloqueio ou inibição da IL-17 reduz as metástases, emergindo esta citocina como um alvo terapêutico promissor, por exemplo, para o tratamento do COCE (Lücke et al., 2021; Marques et al., 2021).

Em síntese, a IL-17 está complexamente envolvida na patogénese de vários tumores, atuando como modulador imunológico. Será importante perceber o seu papel no CCP, não só na cavidade oral, mas também nas outras diferentes localizações anatómicas e compreender se pode ser usada como alvo terapêutico, desenvolvendo estratégias que modifiquem a sua atividade, pro/anti tumoral.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Materiais e métodos

2.1.1. Declaração e protocolo

O protocolo relativo à metodologia desta revisão sistemática encontra-se registado sob o número CRD42023475375 na plataforma PROSPERO e foi de encontro às guidelines PRISMA (Shamseer et al., 2015).

2.1.2. Critérios de inclusão e exclusão

Foram considerados artigos publicados até Outubro de 2023, escritos em Inglês, Francês, Português, Italiano e Espanhol e disponíveis em texto integral. Relativamente aos critérios de inclusão, a tipologia dos artigos considerados para esta revisão sistemática (1) ensaios clínicos, estudos transversais, estudos prospetivos, estudos de coorte e estudos retrospectivos, (2) pacientes adultos diagnosticados com CCP sem restrição de género ou socio económica. Os critérios de exclusão foram (1) outras tipologias de investigação que não as anunciadas anteriormente: revisões, cartas, séries de casos, editoriais, dissertações, teses, estudos em animais e estudos in-vitro e (2) pacientes com idade inferior a 18 anos. Para a formulação da questão à qual este trabalho pretende responder, foram considerados os critérios PECO (População, Exposição, Comparação, Outcome). (Tabela 1)

Tabela 1. Estratégia PECO para formulação da questão de pesquisa

Parâmetro	Avaliação
P (<i>População</i>)	Pacientes com Cancro Cabeça e Pescoço
E (<i>Exposição</i>)	Citoquina IL-17 em pacientes com Cancro Cabeça Pescoço
C (<i>Comparação</i>)	Pacientes saudáveis
O (<i>Outcome</i>)	Associação da expressão de IL-17 com agravamento da doença

2.2. Estratégia de pesquisa

2.2.1. Fontes de informação

Para identificar e analisar os artigos com informações relevantes para o tema proposto, foi realizada uma busca exaustiva nas seguintes bases de dados: Web of Science, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Biblioteca do Conhecimento Online (B-On) entre Setembro e Novembro de 2023.

2.2.2. Termos de pesquisa

Os termos utilizados para a pesquisa na base de dados PubMed foram definidos a partir do sistema de metadados Mesh- Medical Subject Heading. Foram utilizados os termos " *Interleukin-17*" e " *Head and neck cancer* "; o operador booleano AND foi utilizado para correlacionar os termos entre si. Esta estratégia de pesquisa foi adaptada às restantes bases de dados utilizadas.

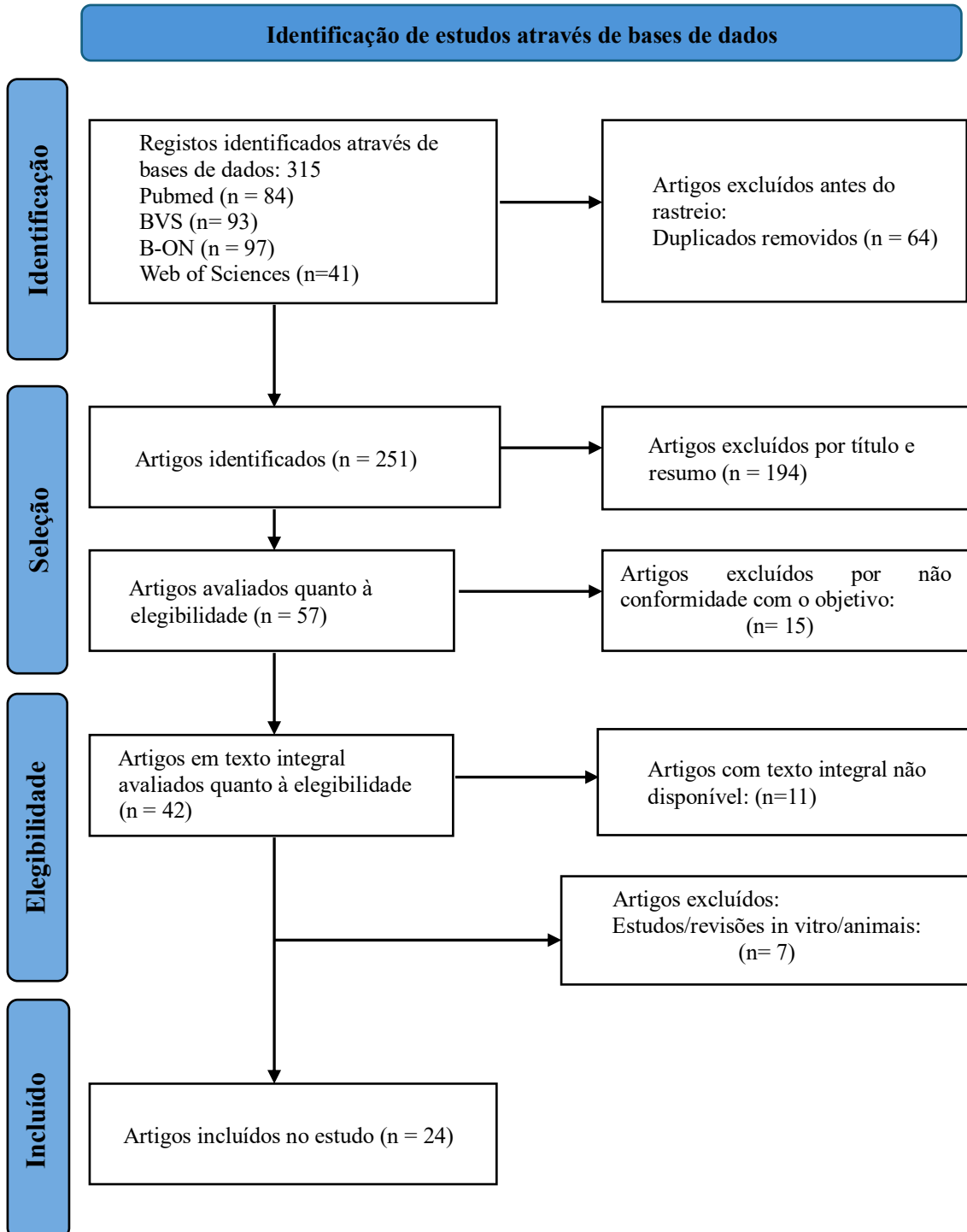
2.3. Seleção dos estudos

A seleção dos estudos resultantes do processo de pesquisa foi feita utilizando a aplicação Mendeley (Elsevier) organizando os artigos, agrupando-os e excluindo os duplicados. Posteriormente, a primeira seleção de artigos foi realizada levando em consideração os seus títulos e resumos, e em conformidade com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Por fim, o texto completo dos estudos selecionados foi lido e analisado para confirmar sua elegibilidade.

2.4. Extração de dados

Foram identificados um total de 315 artigos através de uma pesquisa exaustiva nas bases de dados, dos quais 84 pertenciam à Pubmed, 93 à Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), 97 à Biblioteca do Conhecimento Online (B-ON) e 41 à Web of Science. Posteriormente, foram descartados 64 artigos duplicados. Da aplicação deste processo, restaram um total de 251 artigos. Após leitura dos títulos e resumos foram eliminados 194 artigos ficando 57 artigos. Destes, foram removidos 15 artigos porque não estavam de acordo com o objetivo do estudo, 11 artigos porque não era possível a leitura do texto integral e, por fim, removidos 7 artigos porque não respeitavam os critérios de inclusão e exclusão. Incluíram-se um total de 24 artigos na presente revisão, para leitura integral, todos de tipologia transversal perfazendo um total de 1412 amostras/participantes. O processo de seleção encontra-se representado na Figura 1 e foi realizado independentemente por 2 examinadores LA e SS e quando em desacordo com a interveniência de um terceiro CC com experiência científica reconhecida em CCP.

Figura 1. Fluxograma PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)



2.5. Análise qualitativa

A avaliação da qualidade metodológica dos artigos incluídos nesta revisão foi realizada utilizando ferramentas elaboradas pelo “*Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools*” (JBI) para uso em Revisões sistemáticas; para estudos transversais são consideradas 8 questões que analisam vários parâmetros que o estudo deve incluir (Aromataris et al., 2024):

- Q1. Foram claramente definidos os critérios de inclusão na amostra?
- Q2. Os sujeitos do estudo e o cenário foram descritos em detalhe?
- Q3. A exposição foi medida de forma válida e fiável?
- Q4. Foram utilizados critérios objetivos e padronizados para a medição da condição?
- Q5. Foram identificados fatores de confusão?
- Q6. Foram declaradas estratégias para lidar com os fatores de confusão?
- Q7. Os resultados foram medidos de forma válida e fiável?
- Q8. Foi utilizada uma análise estatística apropriada?

Cada critério é avaliado como positivo com um SIM (S) quando o requisito foi cumprido e como negativo com um NÃO (N) quando o requisito não foi cumprido; além disso, quando o critério não é claro, foi introduzido N/C e quando o critério não é aplicável ao objeto em estudo, foi utilizado N/A. De acordo com os 8 critérios, os estudos sem respostas negativas foram considerados como “Sem Risco de Viés”, os que tiveram até 25% de respostas negativas foram caracterizados como “Baixo Risco de Viés”, os que tiveram respostas negativas entre 50% e 75% foram considerados como “Risco de Viés moderado” e os que tiveram respostas negativas superiores a 50% foram considerados como “Risco de Viés elevado”. A avaliação qualitativa dos estudos foi realizada por LA e SS e quando em desacordo pelo 3º avaliador (CC). Nesta análise qualitativa, de um total de 24 artigos foram identificados 5 artigos com Risco de Viés Moderado, 15 artigos com Baixo Risco de Viés e 4 artigos Sem Risco de Viés. (Tabela 2)

Tabela 2: Risco de viés- Avaliação metodológica de Estudos Transversais - *Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools*

Estudos Transversais	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	%SIM	Risco de Vies
(Lee et al., 2010)	N	S	S	S	N	N/A	S	S	62,5	MODERADO
(Kesselring et al., 2010)	S	S	S	S	N	N/A	S	S	75	BAIXO
(J. Li et al., 2011)	S	S	S	S	N	N/A	S	S	75	BAIXO
(C. Li et al., 2011)	S	S	S	S	N	N/A	S	S	75	BAIXO
(Meng et al., 2012)	S	S	S	S	N	N/A	S	S	75	BAIXO
(Tsai et al., 2012)	S	S	S	S	N	N	S	N	62,5	MODERADO
(Gaur et al., 2012)	S	S	S	S	S	S	S	S	100	SEM risco
(J. Li et al., 2012)	S	S	S	S	N	N/A	S	S	75	BAIXO
(Haghshenas et al., 2015)	S	S	S	S	N	N/A	S	S	75	BAIXO
(Punt et al., 2016)	S	S	S	S	S	S	S	S	100	SEM risco
(Xu et al., 2016)	S	S	S	S	N	N/A	S	S	75	BAIXO
(F.-J. Li et al., 2016)	S	S	S	S	N	N/A	S	S	75	BAIXO
(Avadhani et al., 2016)	S	S	S	S	N	N/A	S	S	75	BAIXO
(Tang et al., 2017)	S	S	S	S	N	N/A	S	S	75	BAIXO

Estudos Transversais	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	%SIM	Risco de <i>Vies</i>
(Wei et al., 2017)	S	S	S	S	N	N/A	S	S	75	BAIXO
(Wang et al., 2018)	N	S	S	S	N	N/A	S	S	62,5	MODERADO
(M.-H. Lee et al., 2018)	N	S	S	S	N	N/A	S	S	62,5	MODERADO
(Ren et al., 2018)	S	S	S	S	S	N	S	S	87,5	BAIXO
(Silva et al., 2018)	S	S	S	S	S	N	S	S	87,5	BAIXO
(Almahmoudi et al., 2018)	S	S	S	S	S	S	S	S	100	SEM risco
(Xiaonan et al., 2019)	S	S	S	S	S	S	S	S	100	SEM risco
(Song et al., 2020)	N	S	S	S	N	N/A	S	S	62,5	MODERADO
(Zielińska et al., 2020)	S	S	S	S	N	N/A	S	S	75	BAIXO
(Garley et al., 2021)	S	S	S	S	S	N	S	S	87,5	BAIXO

Legenda: (S) Sim, (N) Não, (N/A) Não aplicável, (N/C) Não claro, (%SIM) percentagem de respostas afirmativas.

2.6. Resultados

A Tabela 3 reúne a extração de dados da amostra dos 24 artigos assim como o seu objetivo e principais resultados

Tabela 3: Características dos estudos incluídos

AUTOR	PAIS	TIPO DE ESTUDO	CANCRO CABEÇA PESCOÇO (CCP) Região anatómica	POPULAÇÃO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
(Kesselring et al., 2010)	Alemanha	Transversal	Carcinoma de células escamosas Cabeça Pescoço (CCECP)	CCECP-25 Control-25 52>idade>72	Determinar a prevalência de células Th17 no CCECP e os seus mecanismos de migração; analisar proteínas produzidas pelas células Th17 envolvidas na proliferação e angiogénese.	Número elevado de células Th17 no sangue periférico de pacientes com CCECP em comparação com os controlos. Número elevado de células Th17 infiltradas nos tumores primários, e metástases dos gânglios linfáticos. As células Th1/Th17 que produzem simultaneamente as citocinas IL-17 e IFN- γ , representam 10% de todas as Th17 nos indivíduos controlo. No sangue periférico de pacientes com CCECP, esta subpopulação está significativamente diminuída.
(J.-J. Lee et al., 2011)	China	Transversal	Carcinoma oral de células escamosas (COCE)	COCE -38 Control-5 Média idade:56	Determinar a prevalência de células T FOXP3+, células Th17 e a produção de IL-17 no COCE.	No microambiente tumoral de pacientes com COCE deteta-se a prevalência aumentada de células CD4+ FOXP3+ produtoras de IL-17 ao contrário do sangue periférico. Este grupo celular também se associa a uma frequência aumentada de células Th17.
(C. Li et al., 2011)	China	Transversal	(CCECP)	CECCP-67 Control-21 Média idade:62	Avaliar o papel das células Th17 na progressão tumoral e metastização no CCECP.	Maior frequência de células Th17 no sangue periférico de pacientes com CCECP relativamente aos controlos. A concentração de IL-6 apresentou uma correlação positiva com a frequência de células Th17 e com os níveis de IL-17. A concentração de TGF- β apresentou uma correlação positiva com a IL-17, mas não apresentou qualquer relação com as células Th17.

AUTOR	PAIS	TIPO DE ESTUDO	CANCRO CABEÇA PESCOÇO (CCP) Região anatómica	POPULAÇÃO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
(J. Li et al., 2011)	China	Transversal	Carcinoma de células escamosas da nasofaringe (CCEN)	CCEN- 21 Controlo-21	Avaliar o papel das células Tc reg CD8+ e Tc17 em pacientes com CCEN.	A proporção de Tc regs CD8 +Foxp3+ aumentou significativamente no sangue periférico de pacientes com CCEN relativamente aos controlos. A percentagem de células Tc17 no sangue periférico de pacientes com CCEN foi significativamente inferior aos controlos. Os Tc regs expressaram um nível elevado de IL-10 e um nível baixo de TGF-β, enquanto as células Tc17 expressaram um nível elevado de TNF-α. Ambos os subgrupos expressaram um nível elevado de IFN-γ nos TIL.
(Gaur et al., 2012)	India	Transversal	(COCE)	COCE-45 Controlos-40 Média idade:53	Avaliar o papel das células Th17 e Treg no COCE.	Proporção significativamente mais elevada de células Th17 (CD4+ IL17A+) e Treg (CD4+ CD25+ FOXP3+) no sangue periférico de pacientes com COCE relativamente aos controlos. Frequências mais elevadas de células Th17 em doentes em estágio inicial e sem envolvimento dos gânglios linfáticos. Maior prevalência de Tregs associada a estádios clínicos mais elevados e ao envolvimento dos gânglios linfáticos. Células Th17 quantitativa e positivamente correlacionadas com as células T CD4+ e T CD8+ e inversamente correlacionadas com Tregs. Estas últimas associaram-se negativamente com as células T CD4+ e T CD8+.

AUTOR	PAIS	TIPO DE ESTUDO	CANCRO CABEÇA PESCOÇO (CCP) Região anatómica	POPULAÇÃO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
(J. Li et al., 2012)	China	Transversal	(CCEN)	CCEN-21 Controlos-21 Média idade:42	Avaliar o papel das células Th17 e a expressão de citocinas no microambiente tumoral.	Aumento de células Th17 nos tecidos tumorais relativamente aos controlos e também no sangue periférico de pacientes com CCEN. Células Th17 no tecido tumoral produziram mais IFN- γ do que as células no sangue periférico de pacientes com CCEN e controlos.
(Meng et al., 2012)	China	Transversal	Carcinoma de células escamosas da Laringe (CCEL)	CCEL-32 Control(-):20 Média idade:59 Control (+):20 Laringite crónica Média idade:30	Avaliar a expressão da IL-17 nos TAMs, no CCEL e a sua correlação com a angiogénese e a carcinogénese.	Aumento da coexpressão de IL-17 e CD68 maioritariamente nos TAMs. Associação positiva do aumento da IL-17 com CD34+ (marcador de densidade vascular). A deteção aumentada da IL-17 diferiu entre grupos com CCEL forte e fracamente diferenciado. A expressão sérica de IL-17 não foi diferente entre todos os grupos.
(Tsai et al., 2012)	China	Transversal	(CCECP)	CCECP-126 Controlos-25	Avaliar o papel das células CD4+ T na diferenciação das células Tc17.	Frequência das células Tc17 significativamente aumentada no sangue periférico de pacientes com CCECP relativamente aos controlos. Número de células Treg CD4+ CD25+ FOXP3+ no sangue periférico de pacientes com CCECP significativamente aumentado. Número de células Tc17 e Treg CD4+ CD25+ FOXP3+ aumenta simultaneamente durante a progressão da doença. Expressão do IL-17 mRNA aumentada no tecido tumoral relativamente a tecidos controlos.

AUTOR	PAIS	TIPO DE ESTUDO	CANCRO CABEÇA PESCOÇO (CCP) Região anatómica	POPULAÇÃO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
(Haghshenas et al., 2015)	Irão	Transversal	Tumores das Glândulas salivares (TGS)	TGS-27 Benignos-19 Malignos-8 Média idade:49 Control-19 Média idade:47	Avaliar a expressão de células CD4+CD25+FOXP3 (Treg), linfócitos CD4+CTLA-4 e linfócitos Th17 e Tc17 produtores de IL-17 em pacientes com TGS benignos e malignos.	Aumento da percentagem de células Treg e de linfócitos CD4+CTLA-4 no sangue periférico de pacientes com TGS sendo esta mais elevada nos tumores malignos. Percentagem de células Th17 diminuída nos pacientes com TGS malignos apesar da associação verificada com o aumento tumoral. Igualmente um ratio Th17/Treg diminuído nestes pacientes. Células Tc17 sem diferenças significativas.
(Avadhani et al., 2017)	Nova Zelândia	Transversal	(COCE)	COCE Oral-14 Média idade:66 Control-14 Média idade:49	Avaliar a presença, a distribuição e os tipos celulares IL-17+ no COCE.	Número maior de células IL-17+ em pacientes com COCE comparativamente aos controlos. As células que expressam IL-17 não são os próprios queratinócitos do ambiente tumoral, mas sim células Th, Tc, macrófagos e mastócitos.
(F.-J. Li et al., 2016)	China	Transversal	(CCEL)	CCEL-80 Média idade:63 Control- 114 Média idade:47	Avaliar a frequência de células Th17 e a expressão de IL-17 no sangue periférico de pacientes com CCEL.	Aumento significativo de células Th17 e níveis de IL-17 no sangue periférico de pacientes com CCEL comparativamente aos controlos. Este aumento não demonstrou associação com o estágio tumoral e a presença de metástases nos nódulos linfáticos. As concentrações séricas de IL-17 associaram-se positivamente com estados mais avançados de carcinogénese. No microambiente tumoral a expressão de IL-17 é maior no tecido tumoral em oposição ao tecido adjacente normal.

AUTOR	PAIS	TIPO DE ESTUDO	CANCRO CABEÇA PESCOÇO (CCP) Região anatómica	POPULAÇÃO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
(Punt et al., 2016)	Holanda	Transversal	Carcinoma de células escamosas da Orofaringe (CCEO)	CCEO-162 HPV+:63 Média idade:57 HPV-:99 Média idade:60	Avaliar o papel dos TIL, Treg, Th17 e células não T, produtoras de IL-17 no CCEO. Avaliar a produção de IL-17 e IFN- γ pelos TIL.	Números de TIL e Treg aumentados nos tumores HPV positivos. O número de TIL associou-se positivamente com a sobrevivência livre de doença. Número de células não T, IL-17+ aumentadas nos tumores HPV negativos. Detetada pequena população Th17 em número não significativamente diferente nos tumores HPV positivos e negativos.
(Xu et al., 2016)	China	Transversal	(CCEL)	CCEL-57 Média idade:54 Controlos-7 Média idade:45	Estudar o papel das células Th1, Th2 e Th17 e das citocinas por elas produzidas na patogénese do CCEL.	A expressão de citocinas Th2 foi menor, enquanto a expressão de citocinas Th1 e Th17 foi maior nos tecidos tumorais do que nos tecidos do pericarcinoma. Pacientes com CCEL em fase inicial apresentaram um nível mais elevado de IFN- γ , IL-2 e IL-17 do que pacientes com CCEL em fase avançada.
(Tang et al., 2017)	China	Transversal	(CCEL)	CCEL-70 (tecido) Média idade:61 CCEL-36 (sangue periférico) Média idade:59 Controlos-16 Média idade:60	Avaliar a expressão de citocinas Th17 em pacientes com CCEL e associar com a evolução clínica.	A prevalência de células Th17 é elevada em pacientes com CCEL comparativamente aos controlos tanto no microambiente tumoral como no sangue periférico. A proporção de células Th17/Th1 também está aumentada no sangue periférico dos pacientes com CCEL. As células Th1 foram identificadas como CD4+ IFN- γ +. Nos tecidos tumorais de pacientes com CCEL comparativamente ao tecido adjacente não tumoral, as citocinas Th17 (IL-17 e IL-23) estavam aumentadas assim como o fator de transcrição ROR γ t.
(Wei et al., 2017)	China	Transversal	Carcinoma de células escamosas	CCELingua-76 Média idade:55 Controlos-15	Estudar o papel da IL-17A na carcinogénese e progressão do CCE da língua.	Níveis aumentados de IL-17A e GM-CSF no soro de pacientes com CCE da língua comparativamente aos controlos. Esta concentração aumentada de IL-17A associou-se positivamente com a metastização e o

AUTOR	PAIS	TIPO DE ESTUDO	CANCRO CABEÇA PESCOÇO (CCP) Região anatómica (CCE) da Língua	POPULAÇÃO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
				Média idade:55		estádio clínico. O mRNA da IL-17A estava significativamente aumentado em amostras de tecido tumoral de pacientes com CCE da língua em comparação com tecidos não malignos correspondentes. A IL-17A localizou-se principalmente no estrato basal e no estrato espinhoso do epitélio.
(Almahmoudi et al., 2018)	Finlândia	Transversal	Carcinoma de células escamosas (CCE) da Língua	CCELingua-83 Média idade:66	Identificar as células que produzem IL-17F no CEC da língua e a sua associação com o prognóstico e mortalidade.	Os mastócitos são a principal fonte de IL-17F no CCE da língua. A presença de IL-17F na frente de invasão tumoral foi associada a uma melhor sobrevivência específica da doença, em todas as fases.
(M.-H. Lee et al., 2018)	China	Transversal	(CCECP)	COCE-59 CCEN-43 CCEO/CCEL-18 Média idade:56 Control-24	Avaliar o papel das células IL-17+ no CCECP assim como a produção de citocinas inflamatórias. Associar ambos os parâmetros com o “outcome” dos pacientes.	Número aumentado de células T IL-17+ no sangue periférico dos pacientes e associado positivamente com o estágio da doença. Detetou-se maior produção de IL-17, TGF-β, IL-21 e VEGF-A no soro destes pacientes relativamente aos controlos. A maior percentagem de células IL-17+ e células T IL-17+ associou-se negativamente com a sobrevivência a 5 anos.
(Ren et al., 2018)	China	Transversal	(COCE)	COCE-8 Média idade:46 Control-8 Média idade:40	Avaliar o papel das células Th17 no desenvolvimento do COCE.	Aumento da infiltração de células Th17 em tecidos tumorais <i>versus</i> tecidos normais adjacentes e no sangue periférico de pacientes com COCE.

AUTOR	PAIS	TIPO DE ESTUDO	CANCRO CABEÇA PESCOÇO (CCP) Região anatómica	POPULAÇÃO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
(Silva et al., 2018)	Brasil	Transversal	(COCE)	COCE-30 Controle (-):10 Controle (+):10 Leucoplasia oral Controle (+):10 Granuloma apical inflamatório	Avaliar a expressão de neutrófilos associados ao tumor (TAN), IL-17, metaloproteinase-9 da matriz (MMP-9) e angiogénese (CD105) no COCE. Coreacionar estes marcadores com fatores clínico-patológicos.	Aumento da expressão de TAN (no estroma tumoral e no centro tumoral), MMP-9 (maioritariamente exposto no estroma tumoral), IL-17 (no citoplasma das células malignas) e CD105 em pacientes com COCE, comparativamente com C (-) e C (+) de leucoplasia oral. Expressão idêntica ao C (+) inflamatório. Foi detetada uma associação positiva entre o aumento de todos os marcadores inflamatórios, metástases nos nódulos linfáticos, angiogénese e estágio da doença.
(Wang et al., 2018)	China	Transversal	(CCEN)	CCEN-17 Control-7	Avaliar o papel da IL-17 no desenvolvimento do CCEN e a expressão de micro RNAs (miR-135a com o target específico IL-17.	Concentração de IL-17 elevada no sangue periférico de pacientes com CCEN. Esta concentração associou-se positivamente com o estágio tumoral, mas não com a idade ou género. Detetada expressão de miR-135a nas células tumorais.
(Xiaonan, 2019)	China	Transversal	(COCE)	COCE-58 LOPM- 36 Controlos- 52	Avaliar os níveis de expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), do VEGF, da IL-17 e da IL-17F em doentes com COCE e a sua associação com as características clínico-patológicas.	Os níveis plasmáticos de IL-17 e VEGF em pacientes com COCE e LOPM foram significativamente superiores aos do grupo de controlo. Os níveis plasmáticos de IL-17F nos grupos COCE e LOPM foram significativamente inferiores aos do grupo de controlo. A expressão do VEGF em pacientes com COCE associou-se positivamente ao diâmetro tumoral, estágio e metastização.
(Zielińska et al., 2020)	Polónia	Transversal	(COCE)	COCE-51 (21-lingua) CCEO-4	Estudar os níveis de IL-17 e TNF- α na saliva de pacientes com COCE e CCEO e a sua associação	Concentrações salivares mais elevadas de IL-17A, IL-17F e TNF- α foram significativamente associadas ao avanço da doença. Níveis mais baixos de IL-17A foram

AUTOR	PAIS	TIPO DE ESTUDO	CANCRO CABEÇA PESCOÇO (CCP) Região anatómica	POPULAÇÃO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
				Outros locais-16 Média idade:60	com a carcinogénese e organismos bacterianos da cavidade oral.	associados à colonização da cavidade oral com bactérias aeróbicas.
(Song et al., 2020)	China	Transversal	(CCEL)	CCEL-60 20>idade>88 Controlos- 60	Avaliar o papel da IL-17 no desenvolvimento e regulação do CCEL	Aumento da expressão de IL-17 nos pacientes com CCEL comparativamente ao tecido normal. Esta expressão associou-se positivamente com a progressão tumoral, estágio, diferenciação, metástases nos nódulos linfáticos e recorrência, assim como, com a diminuição do número de TIL- valores mínimos nos tecidos tumorais pouco diferenciados. Esta expressão elevada de IL-17 também se correlacionou negativamente com a expressão de Fas e FasL.
(Garley et al., 2021)	Polónia	Transversal	(COCE)	CCE oral-12 Média idade:56 Controlos-12 Média idade:37	Avaliar quantitativamente os neutrófilos de baixa densidade (LDNs) /pro-inflamatórios e neutrófilos de densidade normal (NDNs) em pacientes com CCE oral e a percentagem de neutrófilos que expressam IL-17	Aumento significativo de LDNs ou neutrófilos pro-inflamatórios e de linfócitos Th17 no sangue periférico de pacientes com COCE comparativamente aos controlos. <i>Ratio</i> neutrófilo/linfócito aumentado em pacientes com COCE. A maior expressão de IL-17 foi detetada nos neutrófilos LDN destes pacientes.

Legenda: (CCP) Cancro da Cabeça e Pescoço, (CCECP) Carcinoma de células escamosas Cabeça e Pescoço, (COCE) Carcinoma Oral de células escamosas, (CCEN) Carcinoma de células escamosas da Nasofaringe, (CCEL) Carcinoma de células escamosas da Laringe, (CCEO) Carcinoma de células escamosas da Laringe, (CCE) Carcinoma de células escamosas, (TGS) Tumores das glândulas salivares, (TIL) Linfócitos infiltrantes do tumor, (LDN) Neutrófilos de baixa densidade, (NDN) Neutrófilos de densidade normal, (VEGF) Fator de crescimento endotelial vascular, (TAMs) Macrófagos associados ao tumor, (ROR γ t) Recetor órfão gama relacionado com RAR, (LOPM) lesão oral pré-maligna.

Após analisar e descrever os 24 artigos, foi realizada uma compilação acompanhada por uma divisão dos carcinomas de células escamosas com base na localização anatómica definida por cada artigo e analisando os níveis de Th17 e IL-17 detetados. Além disso, foi apontado para cada artigo onde foi realizado o estudo (sangue/TME) e o efeito da variação dos níveis de Th17 e IL-17 como pro ou antitumoral. No final desta compilação, foram identificados 4 artigos relativos ao CCECP, 8 artigos relativos ao COCE, 5 artigos para CCEL, 3 artigos para CCEN, 1 artigo para CCEO, 1 artigo para o TGS e 2 artigos para o CCE da língua (Tabela 4).

Tabela 4: Compilação dos resultados dos estudos incluídos

LOCALIZAÇÃO ANATÓMICA	TH17	IL-17	AUTOR
<u>CCECP</u>	S ↑ (Protumoral) TME ↑ (Protumoral)	S ↑ (Protumoral) TME ↑ IL-17r (Protumoral)	(Kesselring et al., 2010)
	S ↑ (Protumoral)	S ↑ (Protumoral) TME ↑ (Protumoral)	(C. Li et al., 2011) (Tsai et al., 2012)
	S ↑ (Protumoral)	S ↑ (Protumoral)	(M.-H. Lee et al., 2018)
	S ≈ TME ↑ (Protumoral)	S ≈ TME ↑ (Protumoral)	(J.-J. Lee et al., 2011)
<u>COCE</u>	S ↑ (Protumoral) TME ↑ (Protumoral)	S ↑ (Protumoral) TME ↑ (Protumoral)	(Gaur et al., 2012) (Avadhani et al., 2017)
	S ↑ (Antitumoral) TME ↑ (Antitumoral)	S ↑ (Antitumoral) TME ↑ (Antitumoral)	(Ren et al., 2018)
		TME ↑ (Protumoral)	(Silva et al., 2018)
		↑ (Protumoral) S IL-17F↓	(Xiaonan, 2019)
		SL IL-17F/A ↑ (Protumoral)	(Zielińska et al., 2020)
	S ↑ (Protumoral)	S ↑ (Protumoral)	(Garley et al., 2021)
		S ≈ TME ↑ (Protumoral)	(Meng et al., 2012)
<u>CCEL</u>	S ↑ (Protumoral) TME ↑ (Antitumoral)	S ↑ (Protumoral) TME ↑ (Protumoral)	(F.-J. Li et al., 2016)
	TME ↑ (Antitumoral)	TME ↑IL-17A (Antitumoral)	(Xu et al., 2016)
	S ↑ (Protumoral) TME ↑ (Protumoral)	S ↑ (Protumoral) TME ↑ (Protumoral)	(Tang et al., 2017)
		TME ↑ (Protumoral)	(Song et al., 2020)

		S	↑ (Protumoral)	(J. Li et al., 2011)
CCEN		S	↑ (Antitumoral)	
		TME	↑ (Antitumoral)	(J. Li et al., 2012)
		S	↑ (Protumoral)	(Wang et al., 2018)
CCEO	HPV+(Antitumoral)	HPV+	↑↑(Antitumoral)	
	TME	TME		(Punt et al., 2016)
	HPV- (Protumoral)	HPV-	↑ IL-17 não T (Protumoral)	
TGS	S		↓ (Protumoral)	(Haghshenas et al., 2015)
CCE lingua		S	↑ IL-17A (Protumoral)	(Wei et al., 2017)
		TME	↑ (Protumoral)	
		TME	IL-17F ↓(Antitumoral)	(Almahmoudi et al., 2018)

Legenda: ↑ (Aumentada), ↓ (Diminuída), ≈ (Semelhante), S (Sangue), SL (Saliva), IL17r (Recetor da IL-17), TME (Microambiente tumoral)

2.7. Discussão

As células Th17, associadas anteriormente a doenças autoimunes e inflamatórias possuem um papel pouco claro na carcinogénese tendo sido associadas a efeitos protumorais e antitumorais. O seu papel protumoral advém da indução da proliferação, angiogénese e metastização assim como da sua atividade imunossupressora. O seu papel antitumoral está ligado à indução da migração de células Tc, células NK e neutrófilos para o TME. Esta dualidade das células Th17 no contexto do TME é potenciada pela sua plasticidade, uma vez que são células capazes de mudar para um fenótipo Th1, exercendo atividades antitumorais, e também são capazes de mudar para um fenótipo Treg atuando como protumorais.

O aumento do número de células Th17 nos tecidos tumorais é uma característica comum a muitos tipos de cancro, ainda que o mesmo nem sempre tenha reflexo no sangue periférico dos indivíduos doentes. Esta subpopulação é caracterizada pela produção de citocinas, principalmente IL- 17 A e F, IL-23 e IL-22 e é diferenciada pela presença de

TGF- β , IL-1 β e IL-6. A IL-17 induz a produção, pelas células vizinhas- fibroblastos, macrófagos, células endoteliais e epiteliais, de citocinas como GM-CSF, quimiocinas como CXCL1/CXCL5, metaloproteínas e péptidos antimicrobianos como a β -defensina. Assim sendo vai contribuir ainda mais para a resposta inflamatória do organismo e o recrutamento de neutrófilos e macrófagos para o TME. Nesta revisão sistemática pretendeu-se avaliar o papel da IL-17 em pacientes com CCP e correlacionar a expressão da IL-17 dentro e fora do TME com a progressão da doença.

No que diz respeito ao CCECP, podemos ver que os estudos realizados por Lee et al. 2018 e C. Li et al. 2011 ambos em sangue periférico de pacientes com CCECP, detetam um aumento das células Th17 e da IL-17 correlacionando-o negativamente com a sobrevivência. No estudo de Tsai et al. 2012, deteta-se também o aumento da expressão de IL-17 mRNA dentro do TME. Já Kesselring et al. 2010 detetou o aumento de células Th17, no sangue periférico e no TME e do recetor da IL-17 no TME, correlacionando também, ambos, com o crescimento tumoral. Para além de confirmar a hipótese dos estudos previamente analisados, ou seja, que o aumento de Th17 e IL-17 induzem o crescimento tumoral associam este aumento à angiogénese e metastização no CCECP (Lücke et al., 2021).

Também no COCE estudos como os de Lee et al. 2011, Avadhani et al. 2017 e Garley et al. 2021 detetaram um aumento células Th17 no ambiente tumoral; no entanto apenas Garley e colegas observaram o mesmo no sangue periférico. Este último resultado foi também visto por Gaur et al. 2012. Como relatado em estudos anteriores para tumores do trato respiratório, gastrointestinal e sangue este aumento de células Th17 associa-se a progressão tumoral (Marques et al., 2021).

Quanto à citocina IL-17, os seus níveis aumentados associaram-se sempre à progressão tumoral quer no TME (Lee et al., 2011; Avadhani et al., 2017; Silva et al., 2018) quer no sangue periférico (Avadhani et al., 2017; Silva et al., 2018; Garley et al., 2021). Estudos anteriores em cancro do ovário, fígado, próstata e pâncreas, de maneira similar, reportaram este aumento na concentração da IL-17 associando-o a um pior prognóstico (Sun et al., 2014). Garley et al. 2021 e Silva et al. 2018 associaram também este aumento com a angiogénese e metastização tumoral no COCE.

As células que produziam ativamente esta IL-17 também foram identificadas e Garley et al. 2021 observou que eram maioritariamente neutrófilos pró-inflamatórios dos pacientes

com COCE. Em concordância com estes estudos Avadhani et al. 2017 detetou uma grande variedade celular produtora de IL-17 desde células Th, Tc, macrófagos e mastócitos, mas curiosamente não as próprias células tumorais.

O efeito pró-tumoral foi ainda confirmado por Zielinska et al. 2020, que realizou um estudo sobre a saliva, verificando que valores elevados de IL-17A, IL-17F e TNF- α estão associados à progressão tumoral e a estadios mais avançados da doença. Também Xianon, 2019 detetou concentrações elevadas do IL-17 no sangue periférico associando-as à migração das células vasculo-endoteliais através de VEGF e TNF- α , promovendo a microvascularização das lesões tumorais e como tal a progressão e metastização linfática. Ainda no sangue, Xianon, 2019 detetou muito baixas concentrações de IL-17 F em oposição ao estudo de Zielinska et al. 2020. Tal pode ser explicado pela amostra biológica usada neste último estudo – saliva ou também pela ausência de controlo dos fatores de confusão.

Em oposição a este efeito pró-tumoral o estudo realizado por Ren et al. 2018 deteta níveis elevados de células Th17 e de IL-17 no TME e sangue, e afirma que um aumento da produção de IL-17 é capaz de induzir as Th17 a produzir IL-6, e induzir citotoxicidade, inibindo o crescimento tumoral no COCE. Tal está de acordo com Seif et al. 2023 em que refere que, na presença de IL-6 é induzido um estado pro-inflamatório e supressor tumoral (Seif et al., 2023).

No caso do CCEL, também foram identificados níveis aumentados de Th17 e IL-17 no sangue e no TME, correlacionados com uma atividade protumoral, conforme observado também por Tang et al. 2017 e J. Li et al. 2016. Além disso, este último afirma que a concentração sérica de IL-17 está associada a estádios mais avançados da carcinogénese. Outros estudos realizaram medições apenas de IL-17 no TME, como Meng et al. 2012, que encontrou valores aumentados de IL-17 nos TAMs, e Song et al. 2020, que relacionou os valores aumentados de IL-17 com a progressão, estadio, recorrência e metastização. Apenas o estudo conduzido por Xu et al. 2016 detetou níveis aumentados de Th17 no TME, bem como de IL-17A, mas valores estes, ainda mais elevados em estadios iniciais do cancro. Em contraste com outros estudos, Xu et al. 2016 afirma que o aumento de células Th17 e de IL-17 A, observados no TME, tem um efeito antitumoral, associado a um melhor prognóstico. Isto também foi observado por outros autores como Marques et al, que encontrou efeitos anti-tumorais no cancro da mama, e por Chang 2019 para o melanoma e o cancro do cólon (Chang, 2019; Marques et al., 2021).

Neste estudo esta predominância de células Th17 foi acompanhada de um grande número de células Th1, produtoras de IFN- γ e IL-2. Sendo assim percebe-se que havendo a supressão do perfil Th2, as citocinas Th1 tenham uma função protetora. Por outro lado, esta co-expressão Th1/Th17 foi detetada apenas nos pacientes em estadios iniciais da doença e não nos estádios mais avançados onde poderá acontecer um shift desta resposta.

No CCEN, enquanto o estudo de Wang et al. 2018 no sangue periférico e J. Li et al. 2011 no sangue periférico e TME encontraram um aumento de IL-17 relacionando-o a um efeito protumoral, o estudo de J. Li et al. 2012 teve resultados opostos. Este, analisando o sangue periférico e o TME detetou um aumento de células Th17 induzido pelo fator inibidor de macrófagos (MIF) expresso pelos TIL, que associou a um melhor desfecho clínico. Também detetou no TME a produção de IFN- γ , citocina Th1, reforçando o efeito antitumoral destas células no CCEN. Este aumento não se traduziu no sangue periférico destes pacientes e também se registou que a maioria dos pacientes se encontravam em estadios avançados de doença.

No que diz respeito ao CCEO, o autor Punt et al. 2016 mede os níveis de Th17 e IL-17 em pacientes com HPV- ou HPV+. Detetaram que o aumento de células Th17 no TME, no caso dos HPV+, desempenhava um papel antitumoral, enquanto nos HPV- um efeito protumoral. O mesmo padrão foi observado para IL-17, onde são encontrados valores significativamente aumentados nos HPV+, associando-os à maior atividade dos TIL e melhor prognóstico. Nos HPV- foi relatado um aumento de IL-17 produzido por células não T, associando-o a um pior prognóstico. Nos tumores da orofaringe em concordância com outros autores a presença de HPV associa-se a um melhor prognóstico devido à aumentada atividade anti tumoral e/ou devido à maior sensibilidade destes tumores à radioterapia (Ang et al., 2010; Elrefaey et al., 2014). Em oposição, as propriedades pró-tumorogénicas da IL-17 também foram descritas nos tumores malignos induzidos pelo HPV (Sahu & Khare, 2021).

À diferença de outras localizações, no estudo realizado por Haghshenas et al. 2015 nos TGS, foi observada uma diminuição das células Th17 no sangue, acompanhada pelo aumento das células Treg o que parece estar relacionado com o aumento do tamanho do tumor, caracterizando uma ação protumoral. A mesma tendência foi observada anteriormente por outros autores (Sun et al., 2014).

No estudo da CCE da língua de Wei et al. 2017, foi analisado um aumento de IL-17 no TME e de IL-17A no soro dos pacientes, positivamente associado ao estadio clínico e à metastização. Por outro lado, no estudo de Almahmoudi et al. 2018, foi observada uma diminuição de IL-17F no TME, ligada a um efeito antitumoral. Este comportamento diferente entre IL-17A, com efeitos protumorais, e IL-17F, que parece ter um efeito antitumoral, quando diminuído, está de acordo com outros estudos anteriores (Kopta et al., 2015).

Em síntese e de uma forma generalizada no COCE a concentração elevada de IL-17 associa-se definitivamente ao crescimento tumoral, mas, nem sempre à angiogénese e metastização. Também, não é uma associação transversalmente detetada no TME e sangue periférico. No CCEL, este comportamento não é idêntico estando talvez associado ao facto dos pacientes se encontrarem em estadios iniciais do cancro. Também no CCEN e no CCEO a concentração de IL-17 associa-se á progressão tumoral ainda que, neste último essa ação possa ser contrariada pela presença de HPV. No CCE da língua os resultados são paralelos aqueles obtidos no COCE em que a presença de IL-17 é protumoral mas, apenas, se produzida por células T. No único estudo incluído para as glândulas salivares a concentração de IL-17, produzida por células Tc também estava aumentada nos tumores malignos.

Desta revisão extraímos que, para todas as localizações anatómicas observadas a IL-17, citocina pro inflamatória, promove a tumorigénese, mas não há dados robustos sobre angiogénese e metastização. Por outro lado, os estudos incluídos apresentam limitações: o número de pacientes não é elevado, o número de controlos nem sempre é idêntico e em alguns estudos os pacientes são pouco homogéneos em termos de estadiamento da doença. Ainda, os métodos de medição da citocina, efetuadas nos diversos estudos não são totalmente comparativos- ELISA, RT-PCR; Western-Blot e expressão imunohistoquímica.

3. CONCLUSÃO

Estudos realizados em vários tipos de cancro mostraram, em geral, que níveis elevados de células Th17 e IL-17 estão correlacionados com a progressão do tumor, a angiogénese e a metastização, embora em alguns contextos específicos, como os carcinomas associados ao HPV, as células Th17 e a IL-17 pareçam desempenhar um papel protetor.

No CCP, nas suas variadas regiões anatómicas observamos o aumento da IL-17 correlacionado positivamente com a progressão tumoral, embora o mesmo não seja evidente em termos de angiogénese e metastização o que deixa espaço para mais estudos em diferentes contextos tumorais. Também observamos que esta tendência nem sempre é observada no sangue periférico dos pacientes. A compreensão desta dinâmica é crucial para o desenvolvimento de tratamentos específicos e personalizados que possam utilizar a IL-17 como biomarcador no CCP.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almahmoudi, R., Salem, A., Sieviläinen, M., Sundquist, E., Almangush, A., Toppila-Salmi, S., Paavonen, T., Salo, T., & Al-Samadi, A. (2018). Extracellular interleukin-17F has a protective effect in oral tongue squamous cell carcinoma. *Head and Neck*, *40*(10), 2155–2165. <https://doi.org/10.1002/hed.25207>
- Ang, K. K., Harris, J., Wheeler, R., Weber, R., Rosenthal, D. I., Nguyen-Tân, P. F., Westra, W. H., Chung, C. H., Jordan, R. C., Lu, C., Kim, H., Axelrod, R., Silverman, C. C., Redmond, K. P., & Gillison, M. L. (2010). Human Papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *New England Journal of Medicine*, *363*(1), 24–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912217>
- Aromataris, E., Lockwood, C., Porritt, K., Pilla, B., & Jordan, Z. (Eds.). (2024). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-24-01>
- Avadhani, A. V., Parachuru, V. P. B., Milne, T., Seymour, G. J., & Rich, A. M. (2017). Multiple cells express interleukin 17 in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine : Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, *46*(1), 39–45. <https://doi.org/10.1111/jop.12465>
- Chang, S. H. (2019). T helper 17 (Th17) cells and interleukin-17 (IL-17) in cancer. In *Archives of Pharmacal Research* (Vol. 42, Issue 7, pp. 549–559). Pharmaceutical Society of Korea. <https://doi.org/10.1007/s12272-019-01146-9>
- De Moraes, F. P. P., Lourenço, S. V., Ianez, R. C. F., de Sousa, E. A., Silva, M. M. da C., Damascena, A. S., Kowalski, L. P., Soares, F. A., & Coutinho-Camillo, C. M. (2017). Expression of stem cell markers in oral cavity and oropharynx squamous cell carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *123*(1), 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.09.009>
- Elrefaey, S., Massaro, M. A., Chiocca, S., Chiesa, F., & Ansarin, M. (2014). HPV in oropharyngeal cancer: the basics to know in clinical practice. *Acta Otorhinolaryngologica Italica : Organo Ufficiale Della Societa Italiana Di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale*, *34*(5), 299–309.
- Garley, M., Jabłońska, E., Dziemiańczyk-Pakieła, D., Milyk, W., Ratajczak-Wrona, W., Borys, J., Moniuszko, M., & Grubczak, K. (2021). LDGs versus NDGs in patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC). *Cytokine*, *137*, 155311. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155311>
- Gaur, P., Qadir, G. A., Upadhyay, S., Singh, A. K., Shukla, N. K., & Das, S. N. (2012). Skewed immunological balance between Th17 (CD4+IL17A+) and Treg (CD4+CD25+FOXP3+) cells in human oral squamous cell carcinoma. *Cellular Oncology*, *35*(5), 335–343. <https://doi.org/10.1007/s13402-012-0093-5>
- Gormley, M., Creaney, G., Schache, A., Ingarfield, K., & Conway, D. I. (2022). Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *British Dental Journal*, *233*(9), 780–786. <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5166-x>
- Guéry, L., & Hugues, S. (2015). Th17 cell plasticity and functions in cancer immunity. *BioMed Research International*, *2015*, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/314620>
- Haghshenas, M. R., Khademi, B., Faghieh, Z., Ghaderi, A., & Erfani, N. (2015). Immune regulatory cells and IL17-producing lymphocytes in patients with benign and

- malignant salivary gland tumors. *Immunology Letters*, 164(2), 109–116.
<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.02.008>
- Johnson, D. E., Burtness, B., Leemans, C. R., Lui, V. W. Y., Bauman, J. E., & Grandis, J. R. (2020). Head and neck squamous cell carcinoma. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 6, Issue 1). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>
- Kesselring, R., Thiel, A., Pries, R., Trenkle, T., & Wollenberg, B. (2010). Human Th17 cells can be induced through head and neck cancer and have a functional impact on HNSCC development. *British Journal of Cancer*, 103(8), 1245–1254.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605891>
- Kopta, R., Mochocki, M., Morawski, P., Brzezińska-Błaszczyk, E., Lewy-Trenda, I., Circle, S. S., & Starska, K. (2015). Expression of Th17 cell population regulatory cytokines in laryngeal carcinoma – Preliminary study. *Współczesna Onkologia*, 3, 195–200. <https://doi.org/10.5114/wo.2015.51612>
- Ladjevac, N., Milovanovic, M., Jevtovic, A., Arsenijevic, D., Stojanovic, B., Dimitrijevic Stojanovic, M., Stojanovic, B., Arsenijevic, N., Arsenijevic, A., & Milovanovic, J. (2023). The role of IL-17 in the pathogenesis of oral squamous cell carcinoma. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 12). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).
<https://doi.org/10.3390/ijms24129874>
- Lee, J.-J., Chang, Y.-L., Lai, W.-L., Ko, J.-Y., Kuo, M. Y.-P., Chiang, C.-P., Azuma, M., Chen, C.-W., & Chia, J.-S. (2011). Increased prevalence of interleukin-17-producing CD4(+) tumor infiltrating lymphocytes in human oral squamous cell carcinoma. *Head & Neck*, 33(9), 1301–1308. <https://doi.org/10.1002/hed.21607>
- Lee, M.-H., Tung-Chieh Chang, J., Liao, C.-T., Chen, Y.-S., Kuo, M.-L., & Shen, C.-R. (2018). Oncotarget 9825 www.impactjournals.com/oncotarget Interleukin 17 and peripheral IL-17-expressing T cells are negatively correlated with the overall survival of head and neck cancer patients. In *Oncotarget* (Vol. 9, Issue 11). www.impactjournals.com/oncotarget/
- Li, C., Zhao, Y., Zhang, W., & Zhang, W. (2011). Increased prevalence of TH17 cells in the peripheral blood of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 112(1), 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.11.032>
- Li, F.-J., Cai, Z.-J., Yang, F., Zhang, S.-D., & Chen, M. (2016). Th17 expression and IL-17 levels in laryngeal squamous cell carcinoma patients. *Acta Oto-Laryngologica*, 136(5), 484–490. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1126857>
- Li, J., Huang, Z.-F., Xiong, G., Mo, H.-Y., Mai, H.-Q., Chen, Q.-Y., He, J., Chen, S.-P., Zheng, L.-M., Qian, C.-N., & Zeng, Y.-X. (2011). *Distribution, characterization, and induction of CD8 + regulatory T cells and IL-17-producing CD8 + T cells in nasopharyngeal carcinoma*. <http://www.translational-medicine.com/content/9/1/189>
- Li, J., Mo, H. Y., Xiong, G., Zhang, L., He, J., Huang, Z. F., Liu, Z. W., Chen, Q. Y., Du, Z. M., Zheng, L. M., Qian, C. N., & Zeng, Y. X. (2012). Tumor microenvironment macrophage inhibitory factor directs the accumulation of interleukin-17-producing tumor-infiltrating lymphocytes and predicts favorable survival in

- nasopharyngeal carcinoma patients. *Journal of Biological Chemistry*, 287(42), 35484–35495. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.367532>
- Liu, L., Liu, R., Wei, C., Li, D., & Gao, X. (2023). The role of IL-17 in lung cancer growth. In *Cytokine* (Vol. 169). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156265>
- Lücke, J., Shiri, A. M., Zhang, T., Kempinski, J., Giannou, A. D., & Huber, S. (2021). Rationalizing heptadecaphobia: TH17 cells and associated cytokines in cancer and metastasis. In *FEBS Journal* (Vol. 288, Issue 24, pp. 6942–6971). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/febs.15711>
- Lydiatt, W. M., Patel, S. G., O'Sullivan, B., Brandwein, M. S., Ridge, J. A., Migliacci, J. C., Loomis, A. M., & Shah, J. P. (2017). Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 122–137. <https://doi.org/10.3322/caac.21389>
- Marques, H. S., de Brito, B. B., da Silva, F. A. F., Santos, M. L. C., de Souza, J. C. B., Correia, T. M. L., Lopes, L. W., Neres, N. S. de M., Dórea, R. S. D. M., Dantas, A. C. S., Morbeck, L. L. B., Lima, I. S., de Almeida, A. A., Dias, M. R. de J., & de Melo, F. F. (2021b). Relationship between Th17 immune response and cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 12(10), 845–867. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i10.845>
- Meng, C., Zhu, D.-D., Jiang, X.-D., Li, L., Sha, J.-C., Dong, Z., & Kong, H. (2012). Overexpression of interleukin-17 in tumor-associated macrophages is correlated with the differentiation and angiogenesis of laryngeal squamous cell carcinoma. *Chinese Medical Journal*, 125(9), 1603–1607.
- Punt, S., Dronkers, E. A. C., Welters, M. J. P., Goedemans, R., Koljenović, S., Bloemena, E., Snijders, P. J. F., Gorter, A., van der Burg, S. H., Baatenburg de Jong, R. J., & Jordanova, E. S. (2016a). A beneficial tumor microenvironment in oropharyngeal squamous cell carcinoma is characterized by a high T cell and low IL-17(+) cell frequency. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*, 65(4), 393–403. <https://doi.org/10.1007/s00262-016-1805-x>
- Ren, Y., Ma, J., Wang, T., Bu, R., Kong, X., Shi, Y., & Zhang, L. (2018). Interleukin-17 inhibits the growth of oral squamous cell carcinoma by promoting the differentiation of T helper 17 cells. *Translational Cancer Research*, 7(4), 839–848. <https://doi.org/10.21037/tcr.2018.06.05>
- Rivera, C., Oliveira, A. K., Costa, R. A. P., De Rossi, T., & Paes Leme, A. F. (2017). Prognostic biomarkers in oral squamous cell carcinoma: A systematic review. *Oral Oncology*, 72, 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.07.003>
- Sahu, U., & Khare, P. (2021). Role of interleukin-17 in human papillomavirus infection and associated malignancies. *Microbial Pathogenesis*, 161, 105294. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105294>
- Santos, L. L. (2015). Avaliação do perfil de referenciação dos doentes com neoplasia oral para o Instituto Português de Oncologia do Porto no ano de 2013. <http://hdl.handle.net/10284/5236>
- Seif, F., Torki, Z., Zalpoor, H., Habibi, M., & Pornour, M. (2023). Breast cancer tumor microenvironment affects Treg/IL-17-producing Treg/Th17 cell axis: Molecular

- and therapeutic perspectives. In *Molecular Therapy Oncolytics* (Vol. 28, pp. 132–157). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2023.01.001>
- Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Gherzi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., & Stewart, L. A. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*, *349*(jan02 1), g7647–g7647. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>
- Silva, R. N. F., Dallarmi, L. B., Araujo, A. K. C., Alencar, R. C. G., Mendonça, E. F., Silva, T. A., Batista, A. C., & Costa, N. L. (2018). Immunohistochemical analysis of neutrophils, interleukin-17, matrix metalloproteinase-9, and neoformed vessels in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, *47*(9), 856–863. <https://doi.org/10.1111/jop.12762>
- Song, Y., Yang, M., Zhang, H., Sun, Y., Tao, Y., Li, H., Zhang, J., Li, Y., & Yang, J. (2020). IL-17 affects the progression, metastasis, and recurrence of laryngeal cancer via the inhibition of apoptosis through activation of the PI3K/AKT/FAS/FASL pathways. *Journal of Immunology Research*, *2020*, 2953191. <https://doi.org/10.1155/2020/2953191>
- Sun, W., Li, W.-J., Wu, C.-Y., Zhong, H., & Wen, W.-P. (2014). CD45RA-Foxp3high but not CD45RA+Foxp3low suppressive T regulatory cells increased in the peripheral circulation of patients with head and neck squamous cell carcinoma and correlated with tumor progression. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, *33*(1), 35. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-35>
- Tang, W. J., Tao, L., Lu, L. M., Tang, D., & Shi, X. L. (2017). Role of t helper 17 cytokines in the tumour immune inflammation response of patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Oncology Letters*, *14*(1), 561–568. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6253>
- Tsai, J.-P., Lee, M.-H., Hsu, S.-C., Chen, M.-Y., Liu, S.-J., Chang, J. T., Liao, C.-T., Cheng, A.-J., Chong, P., Chu, C.-L., Shen, C.-R., & Chen, H.-W. (2012). CD4+ T cells disarm or delete cytotoxic T lymphocytes under IL-17–Polarizing conditions. *The Journal of Immunology*, *189*(4), 1671–1679. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103447>
- Wang, L. X., Kang, Z. P., Yang, Z. C., Ma, R. X., Tan, Y., Peng, X. B., Dai, R. Z., Li, J., Yu, Y., & Xu, M. (2018). MicroRNA-135a inhibits nasopharyngeal carcinoma cell proliferation through targeting interleukin-17. *Cellular Physiology and Biochemistry*, *46*(6), 2232–2238. <https://doi.org/10.1159/000489591>
- Wei, T., Cong, X., Wang, X.-T., Xu, X.-J., Min, S.-N., Ye, P., Peng, X., Wu, L.-L., & Yu, G.-Y. (2017). Oncotarget 6663 www.impactjournals.com/oncotarget Interleukin-17A promotes tongue squamous cell carcinoma metastasis through activating miR-23b/versican pathway. In *Oncotarget* (Vol. 8, Issue 4). www.impactjournals.com/oncotarget/
- Xiaonan, H. (2019). Expression levels of BDNF, VEGF, IL-17 and IL-17F in oral and maxillofacial squamous cell carcinoma and their clinicopathological features. *Acta Medica Mediterranea*, *35*(3), 1225–1231. https://doi.org/10.19193/0393-6384_2019_3_187
- Xu, X., Wang, R., Su, Q., Huang, H., Zhou, P., Luan, J., Liu, J., Wang, J., & Chen, X. (2016). Expression of Th1- Th2- and Th17-associated cytokines in laryngeal

carcinoma. *Oncology Letters*, 12(3), 1941–1948.
<https://doi.org/10.3892/ol.2016.4854>

Zielińska, K., Karczmarek-Borowska, B., Kwaśniak, K., Czarnik-Kwaśniak, J., Ludwin, A., Lewandowski, B., & Tabarkiewicz, J. (2020). Salivary IL-17A, IL-17F, and TNF- α are associated with disease advancement in patients with oral and oropharyngeal cancer. *Journal of Immunology Research*, 2020.
<https://doi.org/10.1155/2020/3928504>