



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA

MEDICINA

**AS IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS DOS MACRÓFAGOS ASSOCIADOS AOS
TUMORES NO CÂNCER DE OVÁRIO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Felipe Guedes da Silva

Orientadora: Prof. Dra. Vera Aparecida Saddi

Goiânia-GO

2026

Felipe Guedes da Silva

AS IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS DOS MACRÓFAGOS ASSOCIADOS AOS TUMORES NO CÂNCER DE OVÁRIO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Ciências Médicas e da Vida, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, no curso de Medicina, como requisito parcial para avaliação na disciplina de TCC III, sob a orientação da professora Dra. Vera Aparecida Saddi.

Goiânia - GO 2026

As implicações prognósticas dos macrófagos associados aos tumores no câncer de ovário: revisão sistemática e metanálise

ABSTRACT

Introdução: O câncer de ovário (CO) é uma neoplasia ginecológica altamente prevalente, associada a desfechos clínicos desfavoráveis. O microambiente tumoral (*tumor microenvironment – TME*) desempenha papel fundamental na progressão tumoral e no prognóstico. Os macrófagos associados a tumores (*tumor-associated macrophages – TAMs*) são reconhecidos como fatores prognósticos importantes e estão implicados na invasão e migração de múltiplos tipos de câncer. No entanto, seu impacto nos resultados clínicos do CO ainda não é totalmente compreendido. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de acordo com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), registrada no PROSPERO (CRD420251148586). As buscas foram conduzidas nas bases PubMed e Embase utilizando a seguinte estratégia: (*tumor-associated macrophages OR TAMs*) AND (*prognosis OR prognostic OR survival OR outcome*) AND (*ovarian cancer OR ovarian tumor OR ovarian carcinoma OR ovarian neoplasm*). O modelo PICO incluiu: pacientes diagnosticados com CO; avaliação da infiltração de TAMs, estado de polarização (M1/M2) ou marcadores imunohistoquímicos; comparação de acordo com densidade ou perfil de polarização dos TAMs; e desfechos prognósticos, incluindo OS (*overall survival – OS*) e PFS (*progression-free survival – PFS*). A seleção dos estudos foi realizada utilizando a plataforma Rayyan. **Resultados:** Inicialmente foram identificados 1355 estudos, dos quais restaram 1081 após a remoção de duplicatas. Após a triagem por títulos e resumos, 19 estudos foram submetidos à avaliação de texto completo, sendo 14 incluídos nos critérios de elegibilidade. Uma busca adicional por ancestralidade em revisões relevantes identificou mais quatro estudos elegíveis. Ao todo incluímos 18 estudos, totalizando 4.912 pacientes na análise final. Não foram observadas associações significativas entre os subtipos de TAMs e a OS em nenhuma das análises realizadas. Para PFS, a infiltração por TAMs M2/M2-like apresentou associação significativa com piores desfechos apenas no modelo de efeitos fixos. Não foram identificadas associações consistentes relacionadas às razões de polarização macrofágica. **Discussão:** Os achados sugerem que TAMs do tipo M2-like podem contribuir para pior PFS no CO, reforçando seu possível papel na progressão tumoral e na imunossupressão. Entretanto, a elevada heterogeneidade entre os estudos e as inconsistências metodológicas limitam a robustez das evidências disponíveis. A relevância prognóstica dos TAMs parece depender mais da dinâmica de polarização macrofágica do que de biomarcadores isolados. **Conclusão:** Novos estudos, bem delineados e utilizando marcadores macrofágicos e metodologias padronizadas, são necessários para esclarecer de forma mais consistente o significado prognóstico dos TAMs no CO.

Palavras-chave: Macrófagos associados a tumor, câncer de ovário, OS, sobrevida livre de progressão

Prognostic implications of the tumor-associated macrophages in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis

Felipe Guedes da Silva¹, Vera Aparecida Saddi¹

¹ School of Life and Medical Sciences, Pontifical Catholic University of Goiás

ABSTRACT

Introduction: Tumor-associated macrophages (TAMs) are recognized as key prognostic factors and have been implicated in the invasion and migration of multiple cancer types. However, their impact on clinical outcomes in ovarian cancer remains incompletely understood.

Methodology: This meta-analysis included 18 studies encompassing a total of 4,912 patients with ovarian cancer. The associations between TAMs and overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and clinicopathological characteristics were evaluated. Pooled hazard ratios (HRs) were calculated for survival outcomes, and associations with clinicopathological features were also analyzed. Depending on the degree of heterogeneity, either fixed-effect or random-effects models were applied. All statistical tests were two-sided.

Results: An initial search identified 1,355 records, of which 1,081 remained after duplicate removal. Following title and abstract screening, 19 articles were considered eligible for full-text review. After full-text assessment, 14 studies met the inclusion criteria. An additional ancestry search of relevant meta-analyses identified one pertinent review, from which four further eligible studies were retrieved. In total, 18 studies were included in the final analysis, comprising 4,912 patients. Across all analyses, no significant associations were observed between TAM subtypes and OS. For PFS, M2/M2-like TAMs showed a significant association under the fixed-effect model only. No consistent associations were observed for macrophage polarization ratios.

Discussion: This meta-analysis suggests that M2-like TAMs may be associated with poorer progression-free survival in ovarian cancer, supporting their potential role in tumor progression and immunosuppression. However, substantial heterogeneity and inconsistent findings across studies limit the robustness of the evidence. The prognostic value of TAMs appears to depend more on macrophage polarization dynamics than on isolated biomarkers.

Conclusion: Further studies using standardized macrophage markers and methodologies are needed to clarify the prognostic significance of TAMs in ovarian cancer.

Keywords: Tumor-associated-macrophages, ovarian cancer, overall survival, progression-free survival

1. INTRODUÇÃO

O câncer de ovário (CO) representa a neoplasia ginecológica mais letal e a quinta principal causa de morte por câncer em mulheres (SHAH *et al.*, 2009; MICESKA *et al.*, 2023). O carcinoma seroso de alto grau (*high grade serous carcinoma* - HGSC) é o subtipo mais comum e agressivo, caracterizando-se por uma rápida evolução, metástases peritoneais frequentes e um diagnóstico que, em cerca de 80% dos casos, ocorre em estágios avançados (*International Federation of Gynecology and Obstetrics* - FIGO III ou IV) (CORVIGNO *et al.*, 2020; LIANG *et al.*, 2021; MICESKA *et al.*, 2023). Embora a cirurgia citorrredutora e a quimioterapia baseada em platina sejam os pilares do tratamento, a maioria das pacientes enfrenta recorrências e o desenvolvimento de quimiorresistência, o que mantém a taxa de sobrevida em cinco anos abaixo de 45% (MARTIN DE LA FUENTE *et al.*, 2020; MICESKA *et al.*, 2023).

Nos últimos anos, estudos sobre o CO deixaram de focar exclusivamente nas células neoplásicas para abranger também o microambiente tumoral (*tumor microenvironment* - TME) (HENSLER *et al.*, 2020). O TME é uma rede complexa composta por células epiteliais, endoteliais, fibroblastos e uma abundância de células imunes que podem promover ou inibir o desenvolvimento tumoral (HENSLER *et al.*, 2020; LIANG *et al.*, 2021). Dentre os componentes imunes, os macrófagos associados aos tumores (*tumor-associated macrophages* - TAMs) são particularmente relevantes, representando mais de 50% das células inflamatórias infiltradas no tecido tumoral (WAN *et al.*, 2009; YAFEI *et al.*, 2016).

Os TAMs são caracterizados por uma notável plasticidade funcional, exibindo um espectro de estados de ativação que varia entre dois fenótipos principais: o M1 (ativação clássica) e o M2 (ativação alternativa) (ZHANG *et al.*, 2014; CORVIGNO *et al.*, 2020). Os macrófagos M1, induzidos por citocinas como o IFN- γ , exercem efeitos citotóxicos e pró-inflamatórios, auxiliando na vigilância imunológica (ZHANG *et al.*, 2014; CORVIGNO *et al.*, 2020). Em contrapartida, o fenótipo M2, frequentemente identificado pelo marcador CD163, é induzido por estímulos como IL-4 e IL-10, promovendo a progressão tumoral através da angiogênese, remodelação da matriz extracelular e supressão da resposta imune adaptativa (SHAH *et al.*, 2009; ZHANG *et al.*, 2014; YAFEI *et al.*, 2016). No CO, evidências sugerem que o TME re programe os monócitos recrutados, direcionando-os predominantemente para o fenótipo M2 à medida que a doença progride para estágios avançados (YAFEI *et al.*, 2016; ZHU *et al.*, 2016).

Apesar da abundância de TAMs no CO, seu valor prognóstico ainda é incerto (YAFEI *et al.*, 2016; LIANG *et al.*, 2021). Diversos estudos associam uma alta densidade de TAMs, geralmente identificados pelo marcador pan-macrófago CD68, a um prognóstico desfavorável e menor sobrevida global (*overall survival* – OS) (WAN *et al.*, 2009; ZHANG *et al.*, 2014; OJALVO *et al.*, 2018). No entanto, outras investigações não demonstram uma associação significativa entre a densidade total de TAMs e a sobrevida das pacientes (SHAH *et al.*, 2009; OJALVO *et al.*, 2018; MARTIN DE LA FUENTE *et al.*, 2020; LIANG *et al.*, 2021). Contradições semelhantes aparecem em outros estudos que compararam tais densidades, ora em diferentes localizações anatômicas, como ovário e sítios de metástase, ora em diferentes compartimentos teciduais, como estroma e epitélio (LIANG *et al.*, 2021).

Por outro lado, pesquisas indicam que a razão M1/M2 pode ser um preditor mais preciso do que a densidade isolada de macrófagos (ZHANG *et al.*, 2014; YAFEI *et al.*, 2016). Uma alta proporção de macrófagos M1 em relação aos M2 tem sido correlacionada a uma sobrevida mais favorável e a uma melhor resposta à quimioterapia, sugerindo que a polarização funcional é determinante para o destino clínico da paciente (ZHANG *et al.*, 2014; MACCIÒ *et al.*, 2020).

Considerando os resultados heterogêneos e as discrepâncias metodológicas entre os estudos primários, torna-se imperativa a realização de uma síntese quantitativa das evidências disponíveis. Esta revisão sistemática e metanálise visa combinar os dados atuais disponíveis sobre as implicações prognósticas dos TAMs no CO, avaliando o impacto da densidade total, da localização tecidual e do perfil de polarização na sobrevida das pacientes, com o intuito de esclarecer seu potencial como biomarcadores e alvos terapêuticos.

2. Métodos

2.1. Estratégia de busca

A busca de publicações foi realizada nas bases de dados PUBMED/MEDLINE e EMBASE para identificar todos os estudos relevantes que avaliaram as implicações prognósticas dos TAMs no CO. A busca incluiu estudos publicados até janeiro de 2025, usando os termos descritos a seguir: (*tumor-associated macrophages OR TAMs*) and (*prognosis OR prognostic OR survival OR outcome*) and (*ovarian cancer OR ovarian tumor OR ovarian carcinoma OR ovarian neoplasm*).

Os títulos e resumos foram triados para identificar estudos potencialmente elegíveis, seguidos pela revisão completa dos textos. Além disso, as listas de referências dos estudos incluídos e de revisões/meta-análises relevantes foram examinadas manualmente para identificar artigos adicionais elegíveis. Esta revisão sistemática e meta-análise foi conduzida de acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e registrada no PROSPERO (CRD420251148586).

2.2. Critérios de inclusão e exclusão

De acordo com os critérios de inclusão, os estudos selecionados foram aqueles que: (1) envolvessem pacientes diagnosticados com câncer de ovário; (2) avaliassem TAMs, incluindo fenótipos M1/M1-like, M2/M2-like ou razões de polarização macrofágica; (3) investigassem a associação entre biomarcadores relacionados aos TAMs e desfechos prognósticos, incluindo OS e/ou PFS; e (4) fornecessem dados suficientes para estimar *hazard ratios* (HRs) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (*confidence interval – CI*).

Os critérios de exclusão foram: (1) estudos *in vivo*, *in silico*, *ex vivo*, de cultura celular, genômicos, transcriptômicos ou de expressão gênica; (2) não envolvessem CO; (3) não avaliassem desfechos prognósticos; (4) não investigassem TAMs ou polarização macrofágica; (5) não apresentassem dados suficientes para extração dos HRs e CIs; ou (6) consistissem em revisões, editoriais, cartas, resumos de congresso, relatos de caso ou outras publicações não originais. Nos casos de coortes sobrepostas, foi incluído o estudo mais recente ou mais abrangente.

2.3. Extração de dados

Dois investigadores extraíram independentemente os dados de todos os estudos incluídos. As seguintes variáveis foram coletadas: primeiro autor, ano de publicação, país, tamanho da amostra, subtipo histológico, biomarcadores de TAMs e classificação fenotípica, definições de *cut-off*, características das amostras, desfechos de sobrevida, tempo de seguimento, HRs com seus respectivos CI 95% para OS e PFS e p-valor. Divergências entre os revisores foram resolvidas por discussão e consenso com um terceiro investigador.

2.4. Análise estatística

Os HRs agrupados e seus respectivos CI 95% foram calculados para avaliar o impacto prognóstico dos TAMs sobre OS e PFS no câncer de ovário. As análises foram realizadas utilizando modelos de efeitos fixos e de efeitos aleatórios, com ajuste de Hartung–Knapp aplicado ao modelo de efeitos aleatórios devido à heterogeneidade esperada entre os estudos.

A heterogeneidade estatística foi avaliada utilizando o teste Q de Cochran e a estatística I^2 de Higgins. Considerou-se heterogeneidade significativa quando $p < 0,05$ e/ou $I^2 > 50\%$. Análises de subgrupos foram conduzidas de acordo com os fenótipos dos TAMs e definições dos biomarcadores, incluindo TAMs M1/M1-like, TAMs M2/M2-like e razões de polarização macrofágica (M1/M2 e M2/M1).

Um HR agrupado > 1 indicou pior prognóstico associado à maior expressão de TAMs ou à razão de polarização, enquanto $HR < 1$ sugeriu associação prognóstica favorável. Análises de sensibilidade foram realizadas, quando aplicável, para avaliar a robustez das estimativas agrupadas. Devido ao número limitado de estudos em diversos subgrupos, análises de viés de publicação nem sempre foram viáveis. As análises estatísticas foram conduzidas utilizando o software R versão 2026.01.1+403, empregando pacotes apropriados para meta-análise.

3. RESULTADO

Características dos estudos e abordagem de síntese

A busca por publicações resultou em 1355 estudos que avaliaram TAMs no CO, dos quais permaneceram 1081 após a remoção de duplicatas. Após a triagem por título e resumo, 19 artigos foram considerados elegíveis para revisão do texto completo. Após a avaliação completa, 14 estudos atenderam aos critérios de inclusão. Após uma busca adicional nas referências de meta-análises e revisões relevantes, mais quatro estudos elegíveis foram adicionados. No total, 18 estudos foram incluídos na análise final, compreendendo 4912 pacientes (figura 1).

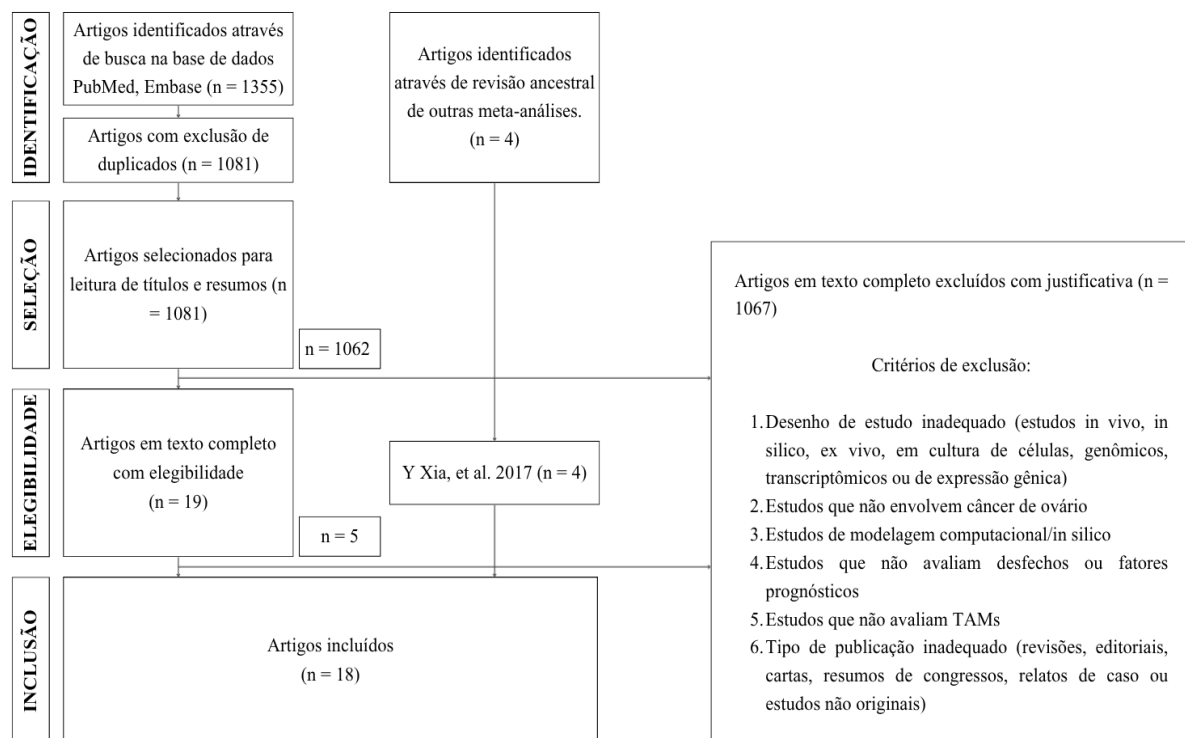


Figura 1. Fluxograma PRISMA do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos na presente revisão sistemática e meta-análise. Os principais motivos de exclusão compreenderam: desenho de estudo inadequado, ausência de câncer de ovário, estudos *in silico*/modelagem computacional, ausência de avaliação prognóstica, não avaliação de TAMs e tipos de publicação não originais.

Os HRs para OS e PFS foram agrupados utilizando modelos de efeitos fixos e efeitos aleatórios (Hartung–Knapp). Os TAMs foram analisados de acordo com a classificação fenotípica (M1/M1-like e M2/M2-like) e pelas razões de polarização macrofágica (M1/M2 e M2/M1). Análises de subgrupos foram conduzidas com base nas definições dos biomarcadores.

Sobrevida global (OS)

A análise combinada dos estudos que avaliaram TAMs M1/M1-like (CD11c, CD206⁻, CD68) não demonstrou associação significativa com OS ($p = 0,29$). O modelo de efeitos fixos apresentou HR de 0,99 (IC95%: 0,97–1,00), enquanto o modelo de efeitos aleatórios mostrou HR de 1,36 (IC95%: 0,77–2,40). Foi observada heterogeneidade substancial para os estudos analisados ($I^2 = 88\%$, $p < 0,01$) (Figura 2A).

A análise dos TAMs M2/M2-like (CD163, CD206⁺, CD80) também não demonstrou associação significativa com OS ($p = 0,654$). O HR combinado foi de 1,01 (IC95%: 0,99–1,02) no modelo de efeitos fixos e 1,01 (IC95%: 0,98–1,03) no modelo de efeitos aleatórios. A heterogeneidade para os estudos analisados foi de moderada a alta ($I^2 = 65\%$, $p < 0,01$) (Figura 2B).

A razão M1/M2, baseada em biomarcadores combinados (CD14CD80/CD163 e CD68⁺/CD163⁺), não apresentou associação significativa com OS ($p = 0,838$). O HR combinado foi de 0,81 (IC95%: 0,59–1,10) no modelo de efeitos fixos e 0,67 (IC95%: 0,14–3,26) no modelo de efeitos aleatórios. Observou-se elevada heterogeneidade para os estudos avaliados ($I^2 = 83\%$, $p < 0,01$) (Figura 2C).

A razão M2/M1 (CD163/CD68) também não apresentou associação significativa com OS ($p = 0,445$). O modelo de efeitos fixos mostrou HR de 0,98 (IC95%: 0,95–1,00), enquanto o modelo de efeitos aleatórios apresentou HR de 1,37 (IC95%: 0,33–5,67). A heterogeneidade foi elevada para os estudos analisados ($I^2 = 80\%$, $p < 0,01$) (Figura 2D).

Tabela 1

Características dos estudos incluídos.

Study	Year	Country	No. of cases	Mean age (year)	Follow-up (year)	Examination methods	Subindicators	Cutt-off	HR	LCI	UCI	Survival Analyses
Cao G	2023	China	33	60	3,4	immunofluorescence	CD163	Median	3,200	1,140	9,010	PFS
Corvigno S	2020	Sweden (Stockholm)	113	64	3	Immunohistochemistry	CD11c	Median	0,680	0,450	1,030	OS
Corvigno S	2020	Sweden (Lund)	121	67	3	Immunohistochemistry	CD11c	Median	0,700	0,460	1,050	PFS
Corvigno S	2020	Sweden (Stockholm)	113	64	3	Immunohistochemistry	CD163	Median	0,720	0,460	1,140	OS
Corvigno S	2020	Sweden (Lund)	121	67	3	Immunohistochemistry	CD163	Median	0,740	0,470	1,150	PFS
Corvigno S	2020	Sweden (Stockholm)	113	64	3	Immunohistochemistry	CD80	Median	0,680	0,440	1,040	OS
Corvigno S	2020	Sweden (Lund)	121	67	3	Immunohistochemistry	CD80	Median	0,670	0,430	1,040	PFS
He YF	2013	China	102	N/A	2	Immunohistochemistry/ immunofluorescence	CD68/CD163	2,4	0,490	0,270	0,890	PFS
He YF	2013	China	102	N/A	2	Immunohistochemistry/ immunofluorescence	CD68/CD163	2,4	0,450	0,230	0,890	OS
Hensler M	2020	Taiwan (Metastasis site)	80	62	10	Immunohistochemistry/ immunofluorescence	CD163	Median	6,740	1,580	28,680	OS
Hensler M	2020	Taiwan (Primary tumor)	80	62	10	Immunohistochemistry/ immunofluorescence	CD163	Median	0,150	0,010	3,200	OS
Lan C	2013	China	110	53	8	Immunohistochemistry	CD163	Median	1,737	1,051	2,926	PFS
Lan C	2013	China	110	53	8	Immunohistochemistry	CD163	Median	2,298	1,259	3,880	OS
Lan C	2013	China	110	53	8	Immunohistochemistry	CD163	Median	2,682	1,372	3,794	PFS
Lan C	2013	China	110	53	8	Immunohistochemistry	CD163/CD68	Median	3,091	1,340	6,068	OS
Lan C	2013	China	110	53	8	Immunohistochemistry	CD163/CD68	Median	3,223	2,014	6,421	PFS
Lan C	2013	China	110	53	8	Immunohistochemistry	CD68	Median	0,633	0,556	1,453	PFS
Lan C	2013	China	110	53	8	Immunohistochemistry	CD68	Median	9,648	0,349	1,203	OS
Li Y	2015	China	50	58	1	Immunohistochemistry	CD163	NA	NA	NA	NA	TNM Stage
Liang Y	2021	Taiwan	116	57	3	Immunohistochemistry	CD163	Median	1,200	0,790	1,830	OS
Liang Y	2021	Taiwan	116	57	3	Immunohistochemistry	CD163	Median	1,230	0,830	1,840	PFS
Liang Y	2021	Taiwan	116	57	3	Immunohistochemistry	CD68	Median	1,020	0,670	1,550	OS
Liang Y	2021	Taiwan	116	57	3	Immunohistochemistry	CD68	Median	1,170	0,780	1,740	PFS
Liang Y	2021	Taiwan	116	57	3	Immunohistochemistry	CD68/CD163	Median	1,190	0,800	1,780	PFS
Liang Y	2021	Taiwan	116	57	3	Immunohistochemistry	CD68/CD163	Median	1,320	0,870	2,020	OS
Macciò A	2020	Italy	140	N/A	5	Flux cytometry	CD14CD80/CD163	Median	2,129	1,046	4,331	PFS
Macciò A	2020	Italy	140	N/A	5	Flux cytometry	CD14CD80/CD163	Median	2,748	1,167	6,474	OS
Macciò A	2020	Italy	140	N/A	5	Flux cytometry	CD14CD80/CD163	Median	3,396	1,247	9,247	PFI
Martin de la Fuente L	2020	Sweden	130	67	3	Immunohistochemistry	CD163	Median	0,700	0,440	1,100	OS
Martin de la Fuente L	2020	Sweden	130	67	3	Immunohistochemistry	CD68	Median	0,740	0,480	1,100	OS
Mhawech-Fauceglia P	2013	USA	67	52	2	Immunohistochemistry	CD163	Median	1,010	0,990	1,020	OS
Mhawech-Fauceglia P	2013	USA	67	52	2	Immunohistochemistry	CD163/CD68	Median	1,140	0,850	1,510	OS
Mhawech-Fauceglia P	2013	USA	67	52	2	Immunohistochemistry	CD68	Median	1,000	0,980	1,020	OS
Miceska S	2023	Slovenia	47	64	3	Flux cytometry	CD206-	Median	0,868	0,224	3,370	PFS
Miceska S	2023	Slovenia	47	64	3	Flux cytometry	CD206-	Median	1,562	0,321	7,604	OS
Miceska S	2023	Slovenia	47	64	3	Flux cytometry	CD206+	Median	2,142	0,553	8,297	PFS
Miceska S	2023	Slovenia	47	64	3	Flux cytometry	CD206+	Median	2,854	1,182	6,889	OS
Morse CB	2019	USA	250	60	16	Immunohistochemistry	CD68	Median	0,970	0,720	1,320	OS
Ojalvo LS	2018	USA	52	58	8	Immunohistochemistry	CD68	Median	NA	NA	NA	OS
Ojalvo LS	2018	USA	52	58	8	Immunohistochemistry	CD68	Median	NA	NA	NA	PFS
Shah CA	2009	China	119	59	9	Immunohistochemistry	CD68	Median	0,820	0,390	1,730	OS
Wan T	2009	China	67	48	7	Immunohistochemistry	CD68	Median	3,710	1,770	7,740	OS
Zhang M	2014	China	112	N/A	5	Immunohistochemistry/ immunofluorescence	CD163	17,991	0,994	0,971	1,019	OS
Zhang M	2014	China	112	N/A	5	Immunohistochemistry/ immunofluorescence	CD68	40,313	0,987	0,972	1,002	OS
Zhang M	2014	China	112	N/A	5	Immunohistochemistry/ immunofluorescence	CD68/CD163	1,371	0,448	0,238	0,842	OS
Zhang W	2014	China	88	55	3	Immunohistochemistry	CD68	Mean	1,520	0,580	3,970	OS
Zhu Y	2016	China	42	N/A	3	Immunohistochemistry	CD163	Median	1,016	0,937	1,102	OS
Zhu Y	2016	China	42	N/A	3	Immunohistochemistry	CD163/CD68	Median	0,975	0,953	0,999	OS
Zhu Y	2016	China	42	N/A	3	Immunohistochemistry	CD68	Median	0,957	0,854	1,073	OS

Progressão livre de doença (PFS)

Não foi observada associação significativa entre TAMs M1/M1-like e PFS ($p = 0,279$). O HR combinado foi de 0,91 (IC95%: 0,67–1,24) no modelo de efeitos fixos e 0,87 (IC95%: 0,02–42,99) no modelo de efeitos aleatórios. Foi detectada heterogeneidade substancial para os estudos analisados ($I^2 = 73\%$, $p = 0,05$) (Figura 3A).

Os TAMs M2/M2-like apresentaram associação significativa com pior PFS no modelo de efeitos fixos (HR = 1,41; IC95%: 1,13–1,76) ($p = 0,196$), porém essa associação não se manteve no modelo de efeitos aleatórios (HR = 1,57; IC95%: 0,77–3,22) ($p = 0,196$). Foi observada elevada heterogeneidade para os estudos analisados ($I^2 = 77\%$, $p < 0,01$) (Figura 3B).

A razão M1/M2 não apresentou associação significativa com PFS ($p = 0,399$). O HR combinado foi de 1,37 (IC95%: 0,97–1,94) no modelo de efeitos fixos e 1,47 (IC95%: 0,04–51,89) ($p = 0,399$), no modelo de efeitos aleatórios. Foi observada heterogeneidade moderada para os estudos analisados ($I^2 = 49\%$, $p = 0,16$) (Figura 3C).

Apenas um estudo avaliou a razão M2/M1 para PFS, demonstrando associação significativa com pior desfecho (HR = 3,22; IC95%: 1,80–5,76) (Figura 3D) ($p < 0,001$). Devido ao número limitado de estudos, não foi realizada análise combinada.

Heterogeneidade

Elevada heterogeneidade ($I^2 > 75\%$) foi observada na maioria das análises, particularmente para TAMs M1/M1-like, razão M1/M2 e razão M2/M1 em OS, assim como para TAMs M1/M1-like e M2/M2-like em PFS. Heterogeneidade moderada foi observada para a razão M1/M2 em PFS ($I^2 = 49\%$).

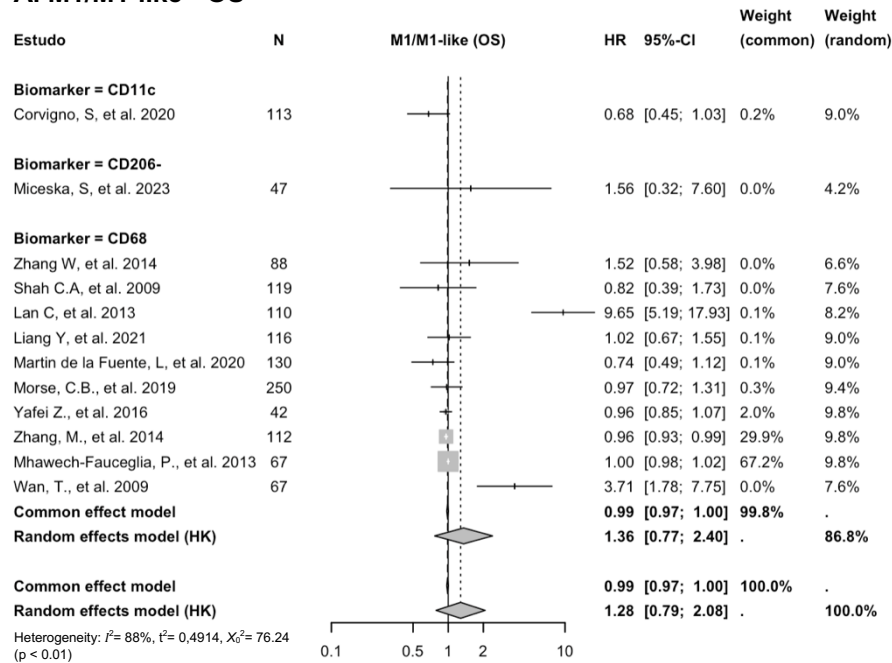
Resumo dos achados quantitativos

Em todas as análises, não foram observadas associações significativas entre os subtipos de TAMs e a OS. Para PFS, os TAMs M2/M2-like demonstraram associação significativa apenas no modelo de efeitos fixos. Não foram observadas associações consistentes para as razões de polarização macrofágica.

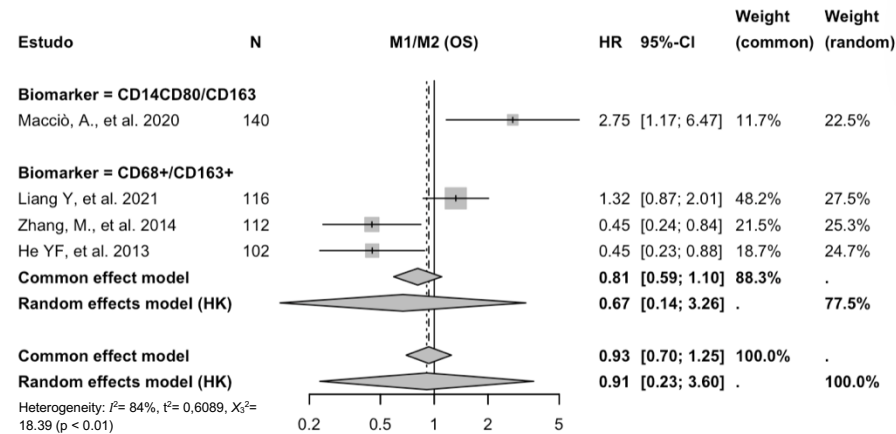
Tabela 2
Distribuição dos TAMs nos estudos.

Study	Indicator	Biomarkers of TAMs		Histologic subtypes of ovarian cancer									Specimen processing			
		M1	M2	Serous	Mucinous	Endometrioid	Clear cell	Undifferentiated	Transitional	Mixed	Others		Imunofluorescência multiplex	Imunohistoquímica	Citometria de fluxo	Paraffin-embedded
Cao G	M2/M2-like	–	CD163	26	1	–	3	–	–	3	–	x	–	–	–	x
Lan C	M1-like	CD68	–	77	6	10	1	–	–	–	–	–	x	–	–	x
Corvigno S	M1/M1-like	CD11c	–	121	–	–	–	–	–	–	–	–	x	–	–	x
Corvigno S	M2/M2-like	–	CD163	121	–	–	–	–	–	–	–	–	x	–	–	x
He YF	M1/M2	CD68	CD163	12	4	9	5	20	–	–	–	x	x	–	–	x
Hensler M	M2/M2-like	–	CD163	80	–	–	–	–	–	–	–	x	x	–	–	x
Corvigno S	M1/M1-like	CD80	–	121	–	–	–	–	–	–	–	–	x	–	–	x
Lan C	M2-like	–	CD163	77	6	10	1	–	–	–	–	–	x	–	–	x
Lan C	M2/M1	CD68	CD163	77	6	10	1	–	–	–	–	–	x	–	–	x
Li Y	M2/M2-like	–	CD163	67	17	9	7	2	–	–	–	–	x	–	–	x
Liang Y	M1/M1-like	CD68	–	116	–	–	–	–	–	–	–	–	x	–	–	x
Liang Y	M1/M2	CD68	CD163	116	–	–	–	–	–	–	–	–	x	–	–	x
Liang Y	M2/M2-like	–	CD163	116	–	–	–	–	–	–	–	–	x	–	–	x
Macciò A	M1/M2	CD14CD80	CD163	95	–	–	–	–	–	–	45	–	–	–	x	x
Martin de la Fuente L	M1/M1-like	CD68	–	130	–	–	–	–	–	–	–	–	x	–	–	x
Martin de la Fuente L	M2/M2-like	–	CD163	130	–	–	–	–	–	–	–	–	x	–	–	x
Mhawech-Fauceglia P	M1/M1-like	CD68	–	44	2	21	3	1	2	–	–	–	x	–	–	x
Mhawech-Fauceglia P	M1/M2	CD68	CD163	44	2	21	3	1	2	–	–	–	x	–	–	x
Mhawech-Fauceglia P	M2/M2-like	–	CD163	44	2	21	3	1	2	–	–	–	x	–	–	x
Miceska S	M1/M1-like	CD206-	–	47	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	x	x
Miceska S	M2/M2-like	–	CD206+	47	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	x	x
Morse CB	M1/M1-like	CD68	–	183	–	17	8	23	–	–	12	–	x	–	–	x
Ojalvo LS	M1/M1-like (primary tumor)	CD68	–	52	–	–	–	–	–	–	–	–	x	–	–	x
Ojalvo LS	M1/M1-like (recurrent tumor)	CD68	–	52	–	–	–	–	–	–	–	–	x	–	–	x
Shah CA	M1/M1-like	CD68	–	97	1	8	4	–	–	–	–	–	x	–	–	x
Wan T	M1/M1-like	CD68	–	36	15	1	–	15	–	–	–	–	x	–	–	x
Yafei Z	M1/M1-like	CD68	–	30	9	–	–	3	–	–	–	x	x	–	–	x
Yafei Z	M2/M1	CD68	CD163	30	9	–	–	3	–	–	–	x	x	–	–	x
Yafei Z	M2/M2-like	–	CD163	30	9	–	–	3	–	–	–	x	x	–	–	x
Zhang M	M1/M1-like	CD68	–	64	14	17	12	5	–	–	–	x	x	–	–	x
Zhang M	M1/M2	CD68	CD163	64	14	17	12	5	–	–	–	x	x	–	–	x
Zhang M	M2/M2-like	–	CD163	64	14	17	12	5	–	–	–	x	x	–	–	x
Zhang W	M1/M1-like	CD68	–	46	6	28	8	–	–	–	–	–	x	–	–	x
Zhu Y	M2/M2-like	–	CD163	30	9	–	–	3	–	–	–	–	x	–	–	x

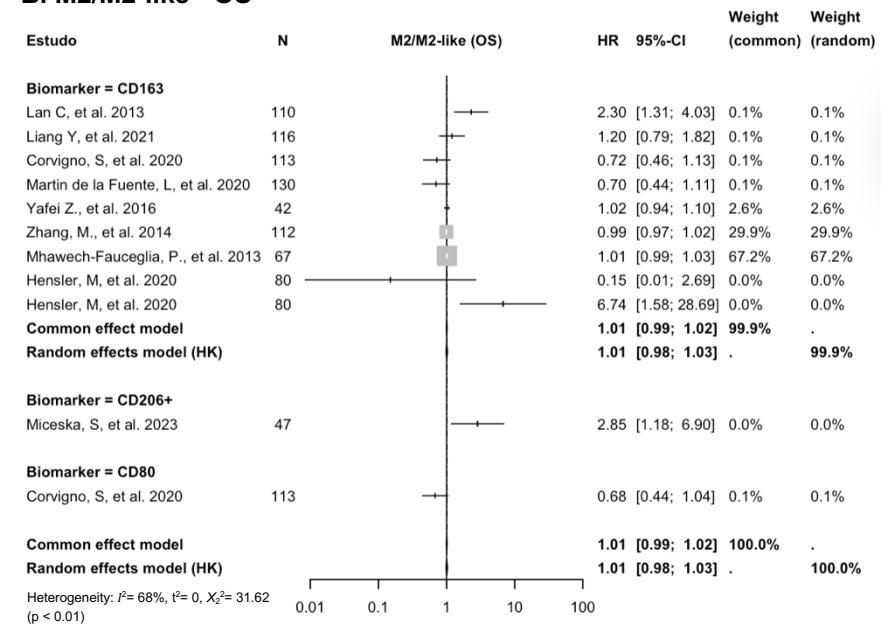
A. M1/M1-like - OS



C. M1/M2 - OS



B. M2/M2-like - OS



D. M2/M1 - OS

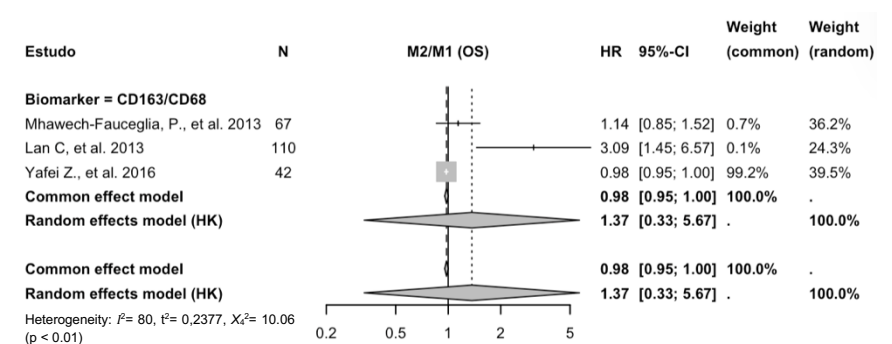
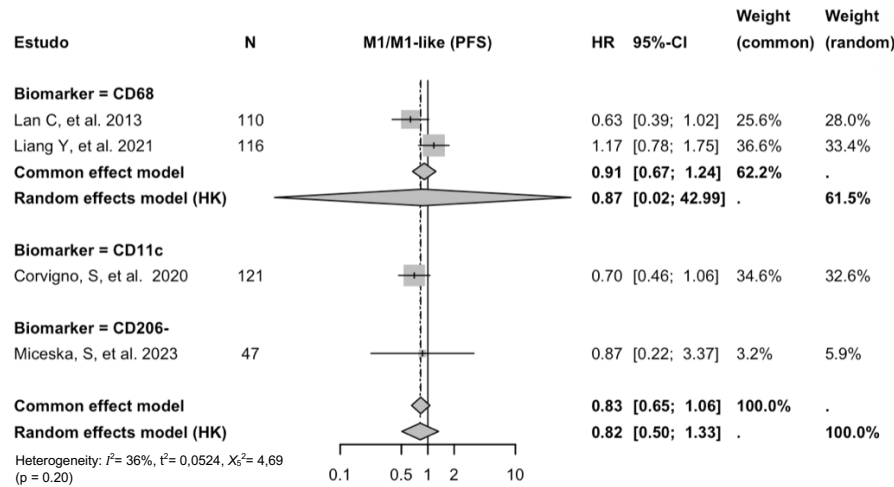
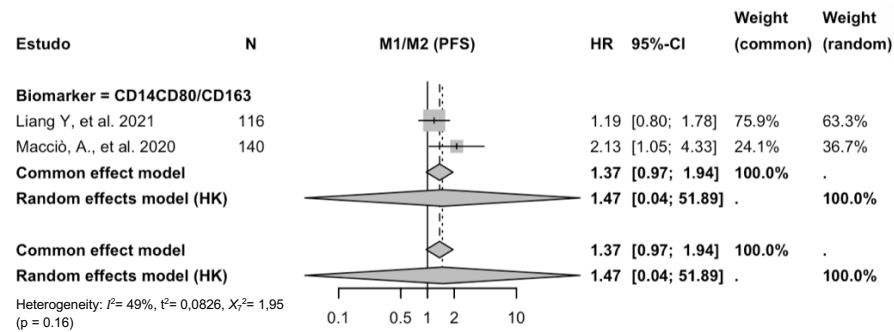


Figure 2. Meta-analysis of the association between the density of TAMs subpopulation and OS (A) M1/M1-like TAMs (CD11c, CD206-, CD68); (B) M2/M2-like TAMs (CD163, CD206+, CD80); (C) M1/M2 ratio based on combined markers (CD14CD80/CD163 and CD68+/CD163+); and (D) M2/M1 ratio (CD163/CD68). Each plot displays individual study estimates and pooled HRs (fixed- and random-effects models), with corresponding 95% CI.

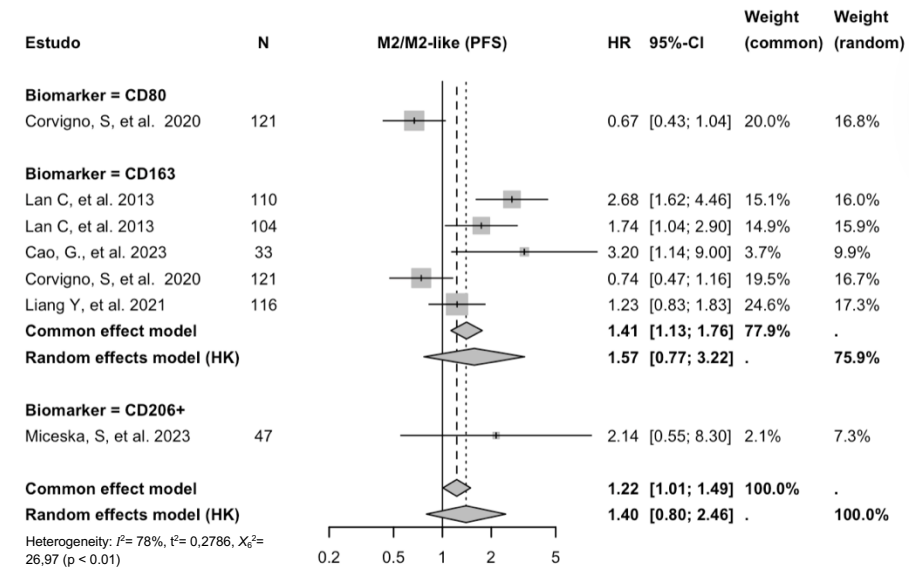
A. M1/M1-like - PFS



C. M1/M2 - PFS



B. M2/M2-like - PFS



D. M2/M1 - PFS

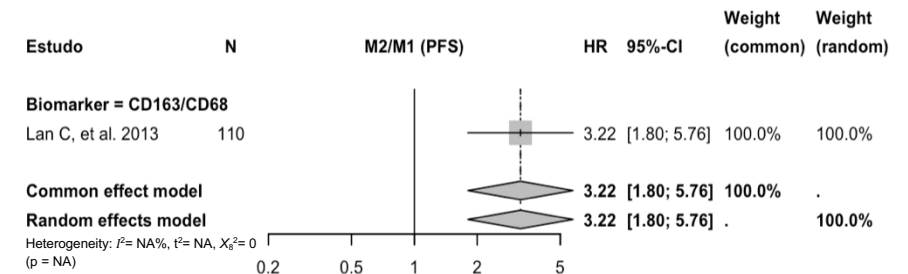


Figure 3. Meta-analysis of the association between the density of TAMs subpopulation and PFS (A) M1/M1-like TAMs (CD11c, CD206-, CD68); (B) M2/M2-like TAMs (CD163, CD206+, CD80); (C) M1/M2 ratio based on combined markers (CD14CD80/CD163); and (D) M2/M1 ratio (CD163/CD68). Each plot displays individual study estimates and pooled HRs (fixed- and random-effects models), with corresponding 95% CI.

4. DISCUSSÃO

A heterogeneidade funcional dos TAMs é um dos fatores que explicam a ambiguidade do valor prognóstico desses biomarcadores em tumores sólidos. Os macrófagos M1 são conhecidos por eliminar patógenos intracelulares e desempenhar um papel crucial na inibição da progressão tumoral. Por outro lado, os TAMs M2 promovem a progressão tumoral por meio da angiogênese, imunossupressão e metástase. Além disso, ocorre o fenômeno da polarização macrofágica, no qual células M1 citotóxicas transformam-se em células M2, que, em última instância, potencialmente favorecem o crescimento tumoral (TANG *et al.* 2017)

Em vistas disso, várias pesquisas foram desenvolvidas com base na hipótese de que o equilíbrio entre macrófagos M1 e M2 estivesse relacionado a um melhor prognóstico da doença. A meta-análise de Yuan *et al.* (2017) reporta que a densidade total de macrófagos M1 (comumente identificados pela expressão de CD68) não apresenta correlação significativa com a OS no CO. Em vez disso, focou na razão M1/M2, na qual uma maior proporção de macrófagos M1 em relação aos M2 atua como um preditor robusto de OS e maior tempo de PFS. Por outro lado, a infiltração predominante de macrófagos do fenótipo M2 (identificados pela CD163+) e uma alta razão CD163+/CD68+ estaria intrinsecamente ligada a um pior PFS, evidenciando o papel dessas células na promoção da angiogênese e na supressão imune. Esta associação não foi confirmada em nosso estudo.

Várias limitações podem ser apontadas na meta-análise de Yuan *et al.* (2017), como uma baixa quantidade de estudos incluídos, totalizando apenas 794 pacientes. Com exceção da análise entre macrófagos CD68+ e OS, a maioria dos resultados foi derivada de apenas um a três estudos, o que limita a capacidade de concluir o papel prognóstico de forma segura. Além disso, oito dos nove estudos incluídos foram realizados na China, o que enfraquece o poder de generalização dos resultados para outras populações. Por fim, além de utilizarem biomarcadores diferentes (CD68, CD163, HLA-DR, VEGF) para categorização dos resultados, o estudo não foi capaz de definir um valor de *cut-off* padrão para definir o que seria uma "alta" ou "baixa" densidade de macrófagos, o que contribuiu para a variabilidade dos resultados.

Nossa meta-análise atualizou o estudo de Yuan *et al.* (2017), incluindo novos estudos prospectivos, resultando em 18 estudos, que culminaram em um total de 4912 pacientes. De modo geral, nossos resultados corroboram a hipótese de que o equilíbrio entre os subtipos M1 e M2, mais do que a densidade absoluta de macrófagos totais, seja determinante para o

prognóstico das pacientes com CO. No entanto, divergências importantes e uma heterogeneidade entre os estudos foi descrita em nosso estudo e esses resultados merecem discussão aprofundada.

Yuan *et al.* (2017) demonstraram que uma maior razão M1/M2 no tecido tumoral estava associada a melhor OS (HR = 0,449; IC95% 0,283–0,712) e PFS (HR = 0,490; IC95% 0,270–0,890). Nossos resultados para o subgrupo M1/M2 em relação à OS mostraram efeito protetor em dois estudos (HE *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2014), com HRs em torno de 0,45, o que replica exatamente os achados de Yuan *et al.* (2017). Contudo, incluímos também o estudo de Macciò *et al.* (2020), que reportou HR = 2,75 (IC95% 1,17–6,47), indicando efeito deletério da maior razão M1/M2. Essa discrepância pode ser atribuída a diferenças na definição dos fenótipos: enquanto Yuan utilizou HLA-DR/CD163 ou iNOS/CD163, Macciò empregou CD14/CD80 versus CD163, além de incluir predominantemente pacientes com caquexia ou doença avançada, nas quais o TME pode apresentar perfil inflamatório distinto ou com macrófagos M1 disfuncionais. A heterogeneidade dos estudos incluído em nossa análise ($I^2 = 83\%$ no nosso agrupamento) reforça a necessidade de padronização dos painéis de marcadores e de estratificação clínica.

No que se refere ao papel isolado dos macrófagos M2, Yuan *et al.* (2017) não encontraram associação significativa com a OS (HR = 1,04; IC95% 0,92–1,16), mas observaram pior PFS (HR = 2,157). Nossa análise para o subgrupo M2/M2-like em OS revelou resultados inconsistentes, com HRs variando de 0,92 a 9,65, além de elevada heterogeneidade ($I^2 = 65\%$) (LAN *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2014; YUAN *et al.*, 2017). Especificamente, o estudo de Lan *et al.* (2013) apresentou um efeito extremo (HR = 9,65) que não foi reproduzido em outros estudos incluídos (MARTIN DE LA FUENTE *et al.*, 2020; YAFEI *et al.*, 2016). Tal disparidade pode decorrer de diferenças no local de contagem dos TAMs (*intra-islet versus estroma*) ou no ponto de corte utilizado. O que corrobora com o alerta de Yuan *et al.* (2017), que a microdistribuição dos TAMs influencia o prognóstico do CO, e que a densidade de CD163+ no compartimento *intra-islet* pode ter significado diferente daquela no estroma. Assim, nossos dados sugerem que a associação entre CD163+ isolado e OS é frágil e dependente do estudo analisado, ao passo que o efeito adverso sobre a PFS parece mais consistente, como originalmente proposto.

Com relação aos macrófagos M1 marcados por CD68, tanto Yuan quanto a maioria dos estudos incluídos na nossa análise mostraram ausência de correlação significativa com a OS, com os

HRs próximos de 1 e com intervalos de confiança cruzando a unidade (MORSE *et al.*, 2019; MARTIN DE LA FUENTE *et al.*, 2020; LIANG *et al.*, 2021). No entanto, o estudo de Lan C. *et al.* (2013) novamente se destacou como outlier, com HR = 9,65 para CD68+.

Quanto à razão CD163/CD68 (M2/M1) e à OS, não houve atualizações, com HRs para OS que variaram de 0,98 a 3,09 e heterogeneidade de 80%. Yuan *et al.* (2017) já reportaram HR não significativo de 1,628 para essa mesma razão. Portanto, nossos resultados confirmam que a razão CD163/CD68 não é um preditor robusto de OS no CO, possivelmente porque a simples proporção entre marcadores não capta a complexidade funcional da polarização macrofágica, especialmente quando avaliada em tecido total sem separação por compartimentos.

Também avaliamos a associação entre os subtipos de TAMs e a PFS, conforme sumarizado na Figura 3. Esses dados permitem uma comparação direta com os achados de Yuan *et al.* (2017), que originalmente reportaram que alta densidade de CD163+ (M2) e alta razão CD163+/CD68+ estavam associadas a pior PFS, enquanto uma elevada razão M1/M2 predizia melhor PFS.

No que tange ao fenótipo M1 (Figura 3A), nossa análise não identificou associação consistente com a PFS. O estudo de Lan C. *et al.* (2013), único estudo incorporado por Yuan *et al.* (2017), utilizando CD68 como marcador de M1-like, apresentou HR = 0,63 (IC95% 0,39–1,02), sugerindo um possível efeito protetor não significativo. Analisamos outros estudos que também reportaram HR próximo à unidade (0,91) (LIANG *et al.*, 2021). O uso de CD11c resultou em HR = 0,87 (IC95% 0,02–42,99), com IC extremamente largo, refletindo baixa precisão (CORVIGNO *et al.*, 2020). A heterogeneidade global nesse subgrupo foi moderada ($I^2 = 36\text{--}73\%$) e, em conjunto, os resultados corroboram a hipótese de que a simples presença de células com marcadores tradicionalmente associados a M1 não é suficiente para prever a PFS, possivelmente porque esses marcadores não discriminam adequadamente a polarização funcional antitumoral.

Por outro lado, a análise dos macrófagos M2/M2-like (Figura 3B) revelou achados mais alinhados com a literatura. O marcador CD163 apresentou efeito deletério sobre a PFS em múltiplos estudos que se somam aos achados de Yuan *et al.* (2017) (LAN *et al.*, 2013; CAO *et al.*, 2023). O estudo de Liang *et al.* (2021), contudo, mostrou um HR de 0,98 (IC95% 0,95–1,00), praticamente nulo. A heterogeneidade entre os estudos foi elevada ($I^2 = 77\text{--}78\%$), possivelmente devido a diferenças nos pontos de corte, localização da contagem (*intra-islet*

versus estroma) e características clínicas das amostras. Apesar disso, o efeito global do modelo de efeitos aleatórios aponta para um aumento no risco de progressão associado à alta densidade de CD163+, o que está em plena concordância com Yuan *et al.* (2017), que reportaram HR = 2,157 para PFS em pacientes com alta densidade de CD163+. Esse achado reforça o papel pró-tumoral dos macrófagos M2 na progressão do câncer de ovário.

Um dado novo em nossa meta-análise é a avaliação da razão M1/M2 (Figura 3C), definida por marcadores combinados como CD14/CD80 *versus* CD163 (MACCIÓ *et al.*, 2020; LIANG *et al.*, 2021). O estudo de Liang *et al.* (2021) mostrou HR = 1,32 (IC95% 0,87–2,01), indicando ausência de associação, enquanto Macciò *et al.* (2020) encontraram HR = 0,46 (IC95% 0,22–0,98), sugerindo efeito protetor de uma maior razão M1/M2. A heterogeneidade entre os dois foi de 49%, considerada moderada. O efeito combinado pelo modelo de efeitos aleatórios não atingiu significância estatística, possivelmente devido ao pequeno número de estudos. Esse resultado contrasta parcialmente com Yuan *et al.* (2017), que relataram HR = 0,490 (IC95% 0,270–0,890) para a razão M1/M2 e PFS (HE *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2014). A inclusão dos trabalhos mais recentes introduziu heterogeneidade que pode diluir o efeito protetor, sugerindo que a razão M1/M2 pode não ser um preditor robusto de PFS em todas as populações, especialmente quando diferentes combinações de marcadores são empregadas.

A elevada heterogeneidade observada em praticamente todos os subgrupos (I^2 frequentemente > 70%) decorre de múltiplos fatores: (a) utilização de diferentes biomarcadores para o mesmo fenótipo (CD68, CD11c, CD80, HLA-DR, iNOS para M1; CD163, CD206, VEGF para M2); (b) ausência de padronização de pontos de corte; (c) falta de distinção sistemática entre localização intra-ilhotas e estromal; (d) variabilidade na composição histológica das amostras (seroso vs. mucinoso vs. endometriode); (e) diferentes regimes de quimioterapia e acompanhamento. O estudo de Lan *et al.* (2013) destaca-se como fonte recorrente de extremos, merecendo reavaliação crítica.

5. CONCLUSÃO

Yuan *et al.* (2017) demonstraram que uma maior razão M1/M2 no tecido tumoral associava-se a melhor OS (HR = 0,45) e melhor PFS (HR = 0,49). Nossos resultados reproduziram esse efeito protetor para a OS (HE *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2014). Contudo, a inclusão do estudo de Macciò *et al.* (2020), que utilizou marcadores distintos (CD14/CD80 vs. CD163) e um perfil clínico mais complexo de pacientes, trouxe um efeito oposto (HR = 2,75), aumentando a heterogeneidade ($I^2 = 83\%$) entre os estudos. Para nossa análise, a razão M1/M2 perdeu consistência, já que os dois estudos mais recentes disponíveis apresentaram HRs conflitantes (1,32 vs. 0,46) e que somados aos demais estudos resultaram em efeito combinado não significativo (MACCIÒ *et al.*, 2020; LIANG *et al.*, 2021).

Embora Yuan *et al.* (2017) tenham encontrado associação significativa entre alta densidade de CD163+ e pior PFS (HR = 2,16), nenhuma associação com OS, nossos resultados confirmaram o efeito global deletério para a PFS, apesar da heterogeneidade ($I^2 \sim 77\%$) (LAN *et al.* 2013; CAO *et al.*, 2020; CORVIGNO *et al.*, 2020; LIANG *et al.*, 2021). Para a OS, entretanto, nossos dados mostraram tanto efeito protetor quanto deletério, sugerindo que o impacto do CD163+ na OS é incerto e provavelmente modificado por fatores como estágio, localização intratumoral e tratamento adjuvante (LAN *et al.*, 2013; MHAWECH-FAUCEGLIA *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2014; MARTIN DE LA FUENTE *et al.*, 2020; HENSLER *et al.*, 2020; LIANG *et al.*, 2021).

Tanto Yuan *et al.* (2017) quanto a maioria dos estudos incluídos na nossa análise demonstraram que a densidade de CD68+ não se associa à OS (HR $\sim 1,0$) (SHAH *et al.*, 2009; MHAWECH-FAUCEGLIA *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2014; YAFEI *et al.*, 2016). Quanto à razão CD163+/CD68+, Yuan *et al.* (2017) a consideraram não significativa para OS (HR = 1,63) e significativa para PFS (HR = 3,22). Nossos resultados para OS mostraram HRs variando de 0,98 a 3,09, com heterogeneidade de 80%, indicando ausência de consistência. Para a PFS, o único estudo disponível apresentou HR = 3,09, o mesmo incluído no levantamento de Yuan *et al.* (2017) (LAN *et al.*, 2013).

A partir deste estudo, recomendamos o uso da razão M1/M2 como biomarcador prognóstico de OS, desde que com pontos de corte validados e análise estratificada por compartimento tumoral. Não recomendamos o uso isolado de CD68+ ou CD163+ para prever OS. Para a PFS, a densidade de CD163+ e a razão CD163+/CD68+ são promissoras, mas exigem

padronização metodológica. Futuros estudos devem: (a) adotar painéis imuno-histoquímicos consensuais; (b) reportar separadamente a contagem em ilhotas tumorais e estroma; (c) fornecer hazard ratios ajustados com intervalos de confiança, preferencialmente oriundos de análise multivariada; (d) realizar estudos multicêntricos prospectivos com tamanho amostral adequado.

Em síntese, nossa meta-análise confirma que o equilíbrio entre macrófagos M1 e M2 no microambiente do câncer de ovário é determinante para o prognóstico, sendo a razão M1/M2 um fator favorável para OS (HE *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2014; YUAN *et al.*, 2017). Os macrófagos M2 (CD163+) estão consistentemente associados a pior PFS, mas não à OS (LAN *et al.*, 2013; YUAN *et al.*, 2017; CAO *et al.*, 2023). A elevada heterogeneidade entre os estudos limita a aplicabilidade clínica imediata e reforça a urgência de padronização metodológica. Os achados estão em ampla concordância com a meta-análise de Yuan *et al.* (2017), com a ressalva de que estudos mais recentes introduziram discrepâncias que apontam para a necessidade de revisão dos critérios de classificação dos TAMs.

REFERÊNCIAS

CAO, G. et al. Tumor immune microenvironment changes are associated with response to neoadjuvant chemotherapy and long-term survival benefits in advanced epithelial ovarian cancer: a pilot study. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 14, art. 1022942, mar. 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1022942.

CORVIGNO, S. et al. High density of stroma-localized CD11c-positive macrophages is associated with longer overall survival in high-grade serous ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, San Diego, v. 159, n. 3, p. 860-868, dez. 2020. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.041.

HE, Y. F. et al. High MUC2 expression in ovarian cancer is inversely associated with the M1/M2 ratio of tumor-associated macrophages and patient survival time. **PLoS One**, San Francisco, v. 8, n. 12, p. e79769, dez. 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0079769.

HENSLER, M. et al. M2-like macrophages dictate clinically relevant immunosuppression in metastatic ovarian cancer. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, London, v. 8, n. 2, p. e000979, ago. 2020. DOI: 10.1136/jitc-2020-000979.

LI, Y.; ZHANG, H.; KANG, S. Expression and significance of IL-17D and CD163 in epithelial ovarian cancer. **Journal of Practical Obstetrics and Gynecology**, [S. l.], v. 31, p. 383-387, 2015.

LIANG, Y. L. et al. Omental macrophagic “crown-like structures” are associated with poor prognosis in advanced-stage serous ovarian cancer. **Current Oncology**, Basel, v. 28, n. 5, p. 4234-4246, out. 2021. DOI: 10.3390/curroncol28050359.

MACCIÒ, A. et al. Role of M1-polarized tumor-associated macrophages in the prognosis of advanced ovarian cancer patients. **Scientific Reports**, London, v. 10, art. 6096, abr. 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-63276-1.

MICESKA, S. et al. The prognostic significance of tumor-immune microenvironment in ascites of patients with high-grade serous carcinoma. **Radiology and Oncology**, Warsaw, v. 57, n. 4, p. 493-506, nov. 2023. DOI: 10.2478/raon-2023-0046.

MORSE, C. B. et al. Tumor infiltrating lymphocytes and homologous recombination deficiency are independently associated with improved survival in ovarian

carcinoma. **Gynecologic Oncology**, San Diego, v. 153, n. 2, p. 217-222, maio 2019. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.02.011.

MARTIN DE LA FUENTE, L. et al. PD-1/PD-L1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes are prognostically favorable in advanced high-grade serous ovarian carcinoma. **Virchows Archiv**, Berlin, v. 477, n. 1, p. 83-91, jul. 2020. DOI: 10.1007/s00428-020-02751-6.

MHAWECH-FAUCEGLIA, P. et al. Intraepithelial T cells and tumor-associated macrophages in ovarian cancer patients. **Cancer Immunity**, New York, v. 13, art. 1, jan. 2013. PMID: 23390372.

OJALVO, L. S. et al. Tumor-associated macrophages and the tumor immune microenvironment of primary and recurrent epithelial ovarian cancer. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 74, p. 135-147, abr. 2018. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.12.010.

SHAH, C. A. et al. Intratumoral T cells, tumor-associated macrophages, and regulatory T cells: association with p53 mutations, circulating tumor DNA and survival in women with ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, San Diego, v. 109, n. 2, p. 215-219, maio 2008. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.01.010.

WAN, T. et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophage infiltration in advanced epithelial ovarian carcinoma. **Ai Zheng**, Guangzhou, v. 28, n. 3, p. 323-327, mar. 2009. PMID: 19619451.

TANG, Y. J. et al. Expression of inflammatory cytokines in ovarian epithelial cancer and their correlation. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, Pavia, v. 31, n. 2, p. 413-418, abr./jun. 2017. PMID: 28685546.

YUAN, X. et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in ovarian cancer: a meta-analysis. **Gynecologic Oncology**, San Diego, v. 147, n. 1, p. 181-187, out. 2017. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.07.007.

ZHANG, M. et al. A high M1/M2 ratio of tumor-associated macrophages is associated with extended survival in ovarian cancer patients. **Journal of Ovarian Research**, London, v. 7, art. 19, 8 fev. 2014. DOI: 10.1186/1757-2215-7-19.

ZHANG, W.; TIAN, J.; HAO, Q. HMGB1 combining with tumor-associated macrophages enhanced lymphangiogenesis in human epithelial ovarian cancer. **Tumor Biology**, Berlin, v. 35, n. 3, p. 2175-2186, mar. 2014. DOI: 10.1007/s13277-013-1288-8.

ZHU, Y.; GAO, J.; GAO, G. Correlation between macrophage infiltration and prognosis of ovarian cancer: a preliminary study. **Biomedical Research**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. [305-312], 2016.