

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO - GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA
O EFEITO DA INFLAMAÇÃO CRÔNICA NA CARCINOGENESE E NA PROGRESSÃO
TUMORAL.

THE EFFECT OF CHRONIC INFLAMMATION ON CARCINOGENESIS AND TUMOR
PROGRESSION.

Daniella Webá Melo Borges¹
Kelly Cristina Rodrigues Simi²

RESUMO

O processo de formação do câncer, chamado de carcinogênese, caracterizado por uma multiplicação desregulada das células, ocorre devido a um conjunto de mutações, decorrentes da ação de fatores genéticos e agentes externos físicos, químicos e biológicos. Condições como a inflamação crônica potencializa a capacidade de proliferação, sustentação, migração e invasão das células cancerígenas, ocasionando a formação de metástase. Nesse contexto, foi identificado que células imunoinflamatórias e imunossupressoras, citocinas pró-inflamatórias, vias de sinalização e checkpoints imunológicos atuam na modulação de um ambiente favorável ao crescimento do tumor e, portanto, o bloqueio da ação desses elementos é essencial no desenvolvimento de terapias anti-tumorais. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, utilizando publicações do período de 2014 a 2024. A presente revisão teve como objetivo descrever a relação entre a inflamação crônica e o processo de desenvolvimento do câncer, além de abordar formas de tratamento utilizadas no combate contra o câncer.

Palavras-chave: câncer, carcinogênese, inflamação, tumor e progressão tumoral.

ABSTRACT

The process of cancer formation, called carcinogenesis, characterized by an unregulated multiplication of cells, occurs due to a set of mutations, resulting from the action of genetic factors and external physical, chemical and biological agents. Conditions such as chronic inflammation enhance the capacity for proliferation, support, migration and invasion of cancer cells, causing the formation of metastasis. In this context, it was identified that immunoinflammatory and immunosuppressive cells, pro-inflammatory cytokines, signaling pathways and immunological checkpoints act in modulating an environment favorable to tumor growth and, therefore, blocking the action of these elements is essential in the development of antitumor therapies. A narrative review of the literature was carried out, using publications from the period 2014 to 2024. The present review aimed to describe the relationship between chronic inflammation and the process of cancer development, in addition to addressing forms of treatment used to combat cancer.

Keywords: cancer, carcinogenesis, inflammation, tumor and tumor progression.

¹Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

² Professora do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é o maior problema de saúde pública no mundo e, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no período entre 2023 a 2025, surgirão 704 mil casos novos de câncer no Brasil. Essa doença é caracterizada por uma alta proliferação de células estressadas, devido a fatores externos que causam um estresse oxidativo prejudicial às células, que podem crescer demasiadamente e afetar outros tecidos e órgãos do corpo humano, sendo este avanço definido como metástase. A ação de agentes externos físicos, químicos e biológicos, juntamente com a influência de fatores genéticos e hábitos pessoais estão relacionados com o desenvolvimento de células cancerígenas e contribuem para o aumento da incidência e da mortalidade da patologia (BRASIL, 2022).

Esses aspectos externos e genéticos associados à potência ilimitada de replicação, autonomia na proliferação sem necessitar de agentes estimulantes, resistência à apoptose e a sinais inibidores de crescimento, formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e a capacidade de invadir outros tecidos do corpo são fundamentais para o desenvolvimento do câncer. Além disso, o processo de formação do câncer, conhecido como carcinogênese, está também relacionado à ação insuficiente dos mecanismos regulatórios, como apoptose e gene supressor, responsáveis pelo controle da multiplicação celular quando necessário (DE SILVA; ALCORN, 2023).

A multiplicação celular é um mecanismo que ocorre em uma condição conhecida como inflamação, a qual é um processo responsável pela reparação tecidual a partir da ação de substâncias vasculares e celulares em resposta a uma lesão. Essa reação de manutenção do tecido lesado envolve mediadores inflamatórios como citocinas, quimiocinas, células imunológicas e moléculas de adesão, entre outras substâncias. Conforme os componentes desse mecanismo são controlados, por meio da regulação negativa da cascata inflamatória, a eliminação do fator desencadeante e restauração tecidual são devidamente efetuadas. Entretanto, caso o processo inflamatório não seja corretamente regulado, resultando em um desequilíbrio dos fatores da homeostasia, pode desencadear uma inflamação crônica, determinada pela persistência do agente agressor e consequente destruição tecidual (BENNETT et. al, 2018).

A persistência do fator nocivo concomitantemente à lesão tecidual nos leva a uma correlação entre inflamação e tumores que foi inicialmente descrita no século XIX pelo patologista Rudolf Virchow, o qual sugeriu que as neoplasias poderiam se desenvolver em regiões de inflamação crônica. Esta relação se estabelece devido à influência da infiltração leucocitária no tecido neoplásico, à presença de substâncias inflamatórias produzidas por estas células e à migração das células cancerígenas para tecidos adjacentes por meio da infiltração nos vasos sanguíneos e linfáticos. Esse processo resulta em proliferação celular, angiogênese e metástase, promovendo a progressão tumoral (FIGUEIREDO, 2019).

No decorrer do processo de progressão tumoral, a inflamação crônica é reconhecida como um fator estimulador para o desenvolvimento do câncer. Ao longo de todo o processo de surgimento e crescimento da neoplasia maligna, é observada a

presença de um perfil inflamatório acentuado no microambiente tumoral. Portanto, é de grande relevância identificar os mecanismos do sistema imunológico que atuam nessa condição patológica, com a finalidade de explorá-los na produção de abordagens terapêuticas eficazes (KNACK, 2022).

O objetivo deste trabalho foi descrever como os mecanismos da inflamação crônica influenciam no processo de carcinogênese e progressão tumoral, bem como determinar formas de bloqueios desses processos por meio de tratamentos.

2. MÉTODO

A metodologia para a realização dessa pesquisa foi baseada na revisão narrativa da literatura, com busca em livros e artigos científicos em português e inglês, publicados no período de 2014 até o ano de 2024. As bases de dados úteis foram: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *U.S. National Library of Medicine and The National Institutes of Health* (PubMed), Google Acadêmico e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). As palavras-chave que foram utilizadas são: câncer, carcinogênese, inflamação, tumor e progressão tumoral, selecionadas por meio do site Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH).

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Desenvolvimento do câncer: uma visão geral

O câncer é uma neoplasia maligna caracterizada pela proliferação celular desregulada e pela capacidade de invadir outros tecidos do organismo. A epidemiologia dessa doença está relacionada a fatores genéticos, idade e a fatores ambientais, como tabagismo, radiação ultravioleta, obesidade e consumo excessivo de álcool. Além disso, infecções patogênicas ocasionadas por alguns vírus, bactérias, fungos ou parasitas, podem estar associadas à carcinogênese (DE SILVA; ALCORN, 2023).

Diferentemente do processo de carcinogênese, em condições normais de desenvolvimento tecidual, existem mecanismos que controlam o ciclo celular, ou seja, todas as fases de crescimento das células são rigorosamente reguladas. Esses mecanismos reguladores são modificados por alterações genéticas e epigenéticas no desenvolvimento do câncer, de modo que todas as células cancerígenas manifestam oito características principais na patologia da doença. São elas: autossuficiência nos sinais de crescimento; insensibilidade aos sinais supressores do crescimento; metabolismo celular alterado; capacidade de escape da apoptose (morte celular programada); potencial de invasão e de produzir metástase; ativação de replicação ilimitada; indução de angiogênese; e capacidade de evasão da resposta imunológica do hospedeiro. Dentre as marcas registradas do câncer, existem outras duas, a instabilidade genômica e a promoção de inflamação pelo tumor, as quais são consideradas características habilitantes, isto é, correspondem a mecanismos moleculares e celulares para que as células tumorais desenvolvam as capacidades funcionais (Figura 1) (HANAHAHAN, 2022).

Figura 1 - The Hallmarks of Cancer (Marcas registradas do câncer) atualmente incorporam dez características celulares marcantes no processo de progressão tumoral.



Fonte: Adaptado de HANAHAN, 2022.

Células normais do organismo humano expressam proto-oncogenes que codificam proteínas envolvidas no controle estrito da proliferação celular. Mutações nesses genes dão origem aos oncogenes, responsáveis pela codificação de oncoproteínas, viabilizando a transdução de sinais para uma proliferação sustentada. Outro recurso que contribui para a regulação da liberação de sinais promotores de crescimento é mediado por genes supressores de tumor (por exemplo o p53). Alterações nesses anti-oncogenes permitem uma incessante replicação de células neoplásicas, uma característica relevante no processo de carcinogênese (LEITE, 2022).

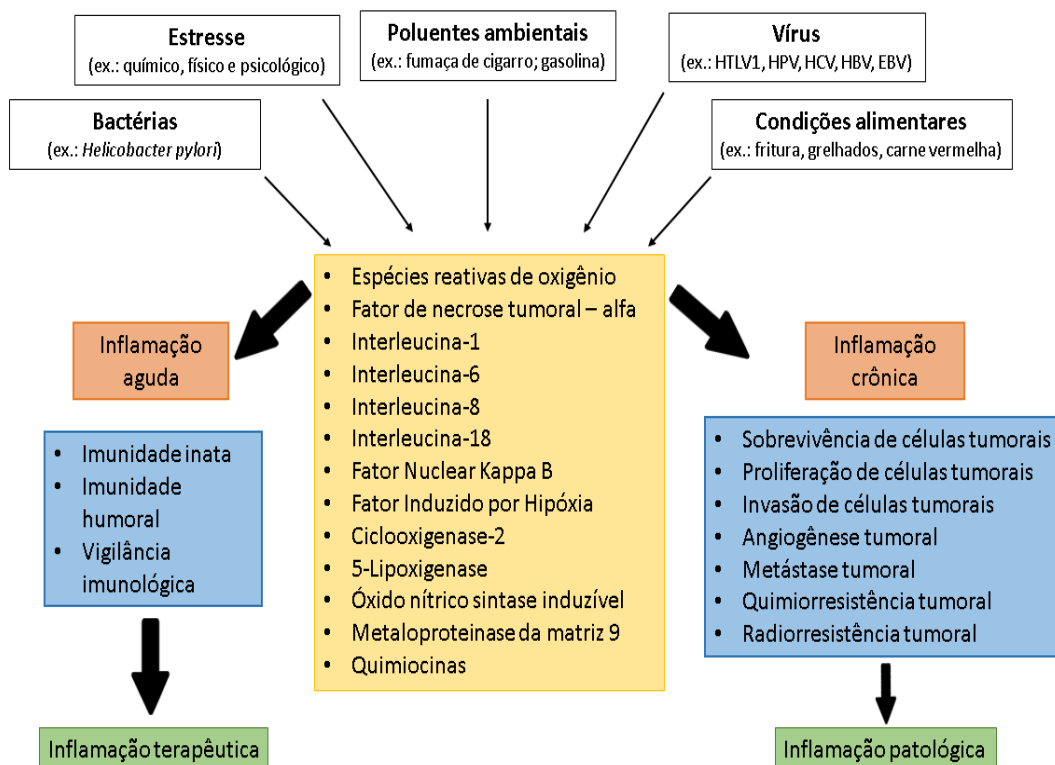
Não obstante a notoriedade do câncer como uma massa de células cancerosas em proliferação, existem também elementos não neoplásicos, como células estromais (fibroblastos e células que constituem os vasos sanguíneos), células imunoinflamatórias e moléculas sinalizadoras produzidas por esses componentes celulares. Por conseguinte, o conjunto dos elementos mencionados interagem entre si e com todo o organismo humano, modificando a homeostasia tecidual, a fim de promover o crescimento tumoral. A totalidade desses fatores forma o microambiente tumoral (MAT), caracterizado pela alta complexidade tecidual, e que, juntamente com o processo inflamatório, atuam na constante remodelação do tumor, na evasão da resposta imunológica e na difusão de metástases (FIGUEIREDO, 2019).

3.2. Inflamação

A inflamação é uma resposta do sistema imunológico inato, isto é, um mecanismo de defesa inicial e não específico do nosso organismo que tem como principais funções combater lesões contra uma série de agentes nocivos e patogênicos, como bactérias, fungos, vírus e parasitas, e reparação de lesão tecidual. Nesse contexto, leucócitos e proteínas plasmáticas são recrutados para o sítio lesionado, onde atuarão contra o patógeno e para a restauração da homeostasia normal (KNACK, 2020).

Com o propósito de eliminar o agente patogênico, durante o processo inflamatório ocorrem alterações como vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, que ocasionará aumento do fluxo sanguíneo e consequente passagem de proteínas do sistema complemento e de células efectoras, e marginalização dos leucócitos favorecendo sua aderência ao endotélio vascular. Esse conjunto de eventos é estimulado pelo reconhecimento de padrões moleculares presentes em microrganismos e em componentes celulares danificados e, na sequência, induzido por mediadores inflamatórios derivados de macrófagos, células dendríticas, células endoteliais e mastócitos, que atuarão juntamente com mediadores anti-inflamatórios para controlar a resposta inflamatória (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2021).

Figura 2 - A inflamação e seus diversos mediadores inflamatórios, liberados pela ação de diferentes fatores externos, assim como sua contribuição para a regressão tumoral ou para a progressão tumoral.



Fonte: Adaptado de SINGH et al., 2019

Comumente, ao final da resposta imune, as substâncias pró-inflamatórias são consumidas ou degradadas e mecanismos reguladores da inflamação são ativados a fim de controlar a reação e limitar os danos ao organismo. Com a completa eliminação do agente desencadeante, o processo de regeneração do tecido é iniciado. Nesse contexto, a inflamação aguda apresenta um começo e um término rápidos com a erradicação total do estímulo inicial. No entanto, se o agente agressor persistir, a resposta pode evoluir para inflamação crônica patológica, caracterizada por uma longa duração, acúmulo de macrófagos predominantemente, destruição tecidual, proliferação celular induzida pelo dano e reparo tecidual promovido, especificamente, pela angiogênese e por fibrose. Diferentes estímulos persistentes provocam a cronificação do processo inflamatório, como por exemplo: infecções causadas por microrganismos, exposição duradoura a fontes potencialmente nocivas, condições alimentares não saudáveis e estresse químico, físico e psicológico (Figura 2) (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2020).

3.3. A influência da inflamação crônica no desenvolvimento tumoral

3.3.1. *Evolução do microambiente tumoral*

A inflamação, na maioria dos casos, é uma resposta protetora do nosso organismo a agentes nocivos, onde células do sistema imunológico, tais como linfócitos T e células *natural killer*, podem desencadear uma resposta inflamatória que suprime o processo tumorigênico. Contudo, paralelamente, a inflamação associada ao tumor pode possibilitar a progressão tumoral devido à instabilidade do genoma, à proliferação celular e à indução de angiogênese, causadas pelo acúmulo de componentes do sistema imunológico e da desregulação da homeostasia tecidual no microambiente tumoral (MAT) (ATSUMI et al., 2014).

A homeostasia tecidual pode ser perturbada por fatores como poluentes ambientais, microrganismos, condições alimentares, estresse físico, químico e psicológico, os quais estimulam o organismo a liberar moléculas pró-inflamatórias. Estas moléculas ativam o processo de inflamação aguda que desempenha um papel crucial na restauração do equilíbrio homeostático. Por outro lado, a persistência desses agentes pró-inflamatórios pode promover a inflamação crônica patológica, fomentando assim, mecanismos relacionados à carcinogênese, como demonstrado na figura 2 (SINGH et al., 2019).

3.3.1.1. *Regressão tumoral*

Na década de 1950, Macfarlane Burnet e Lewis Thomas elaboraram a teoria da imunovigilância, na qual mecanismos relacionados à carcinogênese resultam na expressão de neoantígenos (antígenos específicos do tumor) e de antígenos de transplantes associados ao tumor (TATAs). Esses antígenos tumorais podem desencadear uma resposta imune antitumoral, além de terem a capacidade de provocar a eliminação de neoplasias em seu estágio inicial (SHALAPOUR; KARIN, 2015).

A resposta imunológica antitumoral depende da apresentação dos neoantígenos aos linfócitos T que reconhecem o complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Os linfócitos T, sendo estes T auxiliares (T CD4+) ou T citotóxicos (T CD8+), irão desempenhar suas funções na destruição do patógeno, a partir do reconhecimento de peptídeos antigênicos pelo receptor de superfície TCR, juntamente com a presença do segundo sinal co-estimulador, dado pela interação entre a proteína B7 expressa nas células apresentadoras de antígenos (APCs), principalmente células dendríticas, e o receptor CD28 expresso nos linfócitos T (MACIEL, 2014).

Os linfócitos T CD8+ e as células *natural killer* (NK), identificados como os principais efetores da imunidade celular direcionada ao câncer, reconhecem o antígeno e destroem as células neoplásicas mediante a indução de apoptose, com liberação de granzimas e perforinas, moléculas que participam da destruição das células malignas. Concomitantemente, os linfócitos T CD4+, que coordenam diversas respostas imunológicas, e sua subpopulação Th1 estimulam a resposta inflamatória e atuam na apresentação de antígenos por meio da secreção de citocinas como IFN- γ (*interferon-gama*). Esta citocina, quando liberada, induz a produção de MHC I e II, além de promover a ativação de macrófagos (SILVA et al., 2022).

Os macrófagos de perfil estimulador (M1), ativados por produtos patogênicos e pela presença da citocina IFN- γ , exercem papel importante no processo inflamatório, o qual contribui para a eliminação de células cancerígenas via secreção de mediadores pró-inflamatórios. Entre os principais mediadores estão especialmente o IFN- γ e a IL-12 que é responsável por promover aumento da imunidade mediada por células, incluindo outras funções como influenciar na determinação do perfil 1 das células auxiliares e estimular a ativação das células NK e T citotóxicas (FAGUNDES; MATOS; CERVELATTI, 2022).

3.3.1.2. Evasão Tumoral

No microambiente tumoral, existem mecanismos que inibem os sinais responsáveis por controlar as atividades dos linfócitos T citotóxicos, resultando na evasão das células neoplásicas. Um desses mecanismos corresponde à proteína CTLA-4, expressa na superfície das células T, que inibe sua ativação. O CTLA-4 compete com a molécula coestimuladora CD28 pela ligação à proteína B7 que está presente em células apresentadoras de antígenos (APCs), promovendo a evasão imune do tumor por meio da regulação negativa da ativação das células T efetoras (KIM; CHOI, 2022).

Outro mecanismo de escape da vigilância imunológica consiste na ligação da proteína da morte celular programada-1 (PD-1) ao seu ligante PD-L1, presente em células tumorais ou em APCs. As células T ativadas aumentam a expressão de PD-1 e produzem a citocina IFN- γ que estimula a hiperexpressão de PD-L1 em células neoplásicas. Como resultado, a resposta antitumoral será suprimida, a partir da inibição da ativação dos linfócitos T. Esses efeitos de imunotolerância do tumor estabelecidos pelas proteínas PD-1 e CTLA-4, denominadas *checkpoints* imunológicos, estão relacionados à progressão tumoral e, por esse motivo, essas

moléculas são alvos de terapia imunomoduladora voltada ao câncer (TEIXEIRA, 2019).

3.3.1.3. Crescimento tumoral

Com base em estudos epidemiológicos e clinicopatológicos, foi identificado que certas condições de inflamação crônica estão associadas ao risco de desenvolvimento de neoplasias malignas em diversos tecidos. Entre essas condições, incluem-se infecções, tais como o vírus da hepatite B e C, que estão relacionados ao carcinoma hepatocelular, e as doenças inflamatórias crônicas, como a colite ulcerativa e a Doença de Crohn, associadas ao câncer colorretal (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019). Essas situações, quando persistentes, ocasionarão inflamação e danos ao DNA, resultando em mutações genéticas e epigenéticas, expressão de oncogenes que induzem a proliferação celular excessiva e ação imunossupressora do hospedeiro, permitindo o escape do reconhecimento imunológico e, consequentemente, promovendo o desenvolvimento do câncer (HATTA et al., 2021).

A carcinogênese pode ser estimulada por fatores secundários, como a falta de prática de atividade física, a exposição prolongada a xenobióticos como poluentes atmosféricos, produtos químicos industriais e fumaça de cigarro, o estresse psicológico constante e o consumo de alimentos ricos em sal, açúcar, gordura e aromatizantes. Esses aspectos, quando combinados, estimulam a produção de radicais livres e de espécies reativas de oxigênio, levando a um estresse oxidativo que induz à secreção de mediadores inflamatórios. Em consequência, a promoção de uma resposta inflamatória crônica pode causar danos ao DNA, resultando em instabilidade genética, uma característica significativa na carcinogênese (FURMAN et al., 2019).

Entre as células do sistema imunológico envolvidas no processo de inflamação crônica, os macrófagos predominam. Essas células constituem uma população heterogênea e são submetidas a um processo de polarização, em conformidade com sinais microambientais, resultando na aquisição de diferentes funcionalidades e expressão de diversos fenótipos, com padrões de expressão diferencial de marcadores de superfície, citocinas e enzimas. De acordo com o perfil expresso, os macrófagos são classificados em M1 e M2. Os macrófagos com fenótipo M1 produzem citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6, IL-12 e IL-23, além de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, e expressam moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), essenciais para a apresentação de antígenos ao sistema imune adaptativo. Em vista disso, o perfil M1 desempenha uma função crucial nas respostas inflamatórias e em respostas imunes antitumorais. Em contrapartida, os macrófagos ativados com perfil M2 exercem ação anti-inflamatória e pró-tumoral, expressando arginase 1 e citocinas, como IL-10, em altas quantidades, e reduzindo a expressão de MHC classe II (ARAS; ZAIDI, 2017).

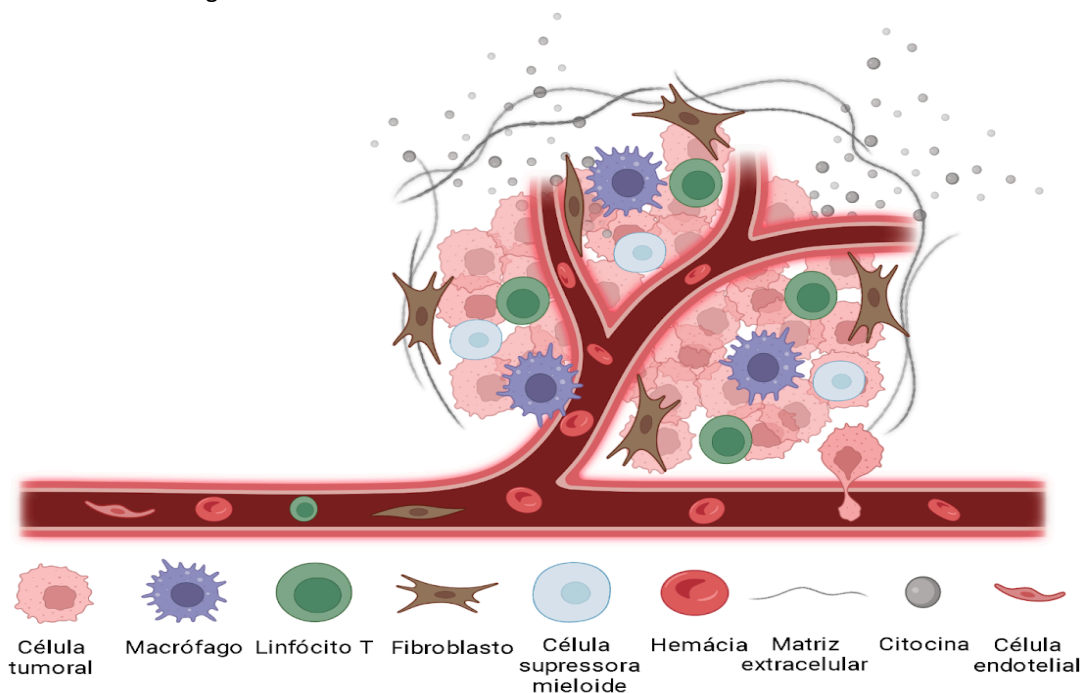
Esses macrófagos, quando encontrados no microambiente tumoral, são denominados macrófagos associados ao tumor (MATs), originados a partir de precursores monocíticos derivados da medula óssea. Além de liberarem citocinas, como IL-4 e IL-13, as células cancerígenas presentes nesse local também secretam CSF-1 (Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos), induzindo a atividade dos

macrófagos, e TGF- β (O Fator de Crescimento Transformador Beta), que estimula o crescimento celular. Isso resulta na polarização dos macrófagos para o fenótipo M2, associado à promoção da remodelação da matriz extracelular (MEC), imunossupressão, angiogênese e evasão da apoptose. Como resultado, estudos clinicopatológicos relatam que densidades elevadas de macrófagos M2 em tumores malignos sólidos estão correlacionadas com prognósticos desfavoráveis para pacientes com câncer (CHANMEE et al., 2014).

Ao redor das células tumorais malignas estão localizados os fibroblastos associados ao câncer (FACs), que desempenham um papel de extrema importância na regulação do microambiente tumoral, seja por meio da interação célula-célula ou via secreção de moléculas, como fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas e fatores estimuladores de colônias. Nesse contexto, os FACs participam ativamente de eventos relacionados ao desenvolvimento tumoral, incluindo recrutamento de células imunoinflamatórias, indução de angiogênese e metástases, remodelação da matriz extracelular, promoção da transição epitélio-mesenquimal e resistência terapêutica (GUNAYDIN, 2021).

É importante ressaltar que os fibroblastos associados ao câncer estão envolvidos em uma relação recíproca com os macrófagos associados ao tumor, de modo que esses fibroblastos podem estimular o recrutamento de monócitos e sua diferenciação em TAMs, além de participarem da polarização dos macrófagos de fenótipo M1 para M2 no microambiente tumoral. Não obstante, os MATs de perfil M2 atuam na ativação dos FACs e também estão envolvidos no processo de TEM, estimulando a progressão tumoral (GOK YAVUZ et al., 2019).

Figura 3 - Explorando o microambiente tumoral (MAT) e seus componentes que impulsionam o crescimento cancerígeno.



Fonte: Adaptado de RAMADAN, 2020.

No processo de progressão tumoral, além da presença de células imunológicas, células estromais e de citocinas pró-inflamatórias, outros dois componentes fundamentais são as células mielóides (granulócitos, fagócitos mononucleares, células dendríticas e mastócitos) imaturas, chamadas de células supressoras derivadas da mioide (MDSC), e as células T reguladoras (Treg), como apresentado na figura 3. Ambas as células possuem perfil imunossupressor e, quando presentes no microambiente tumoral, suprimem a função antitumoral das células T efectoras, além de estimularem a hiperexpressão do *checkpoint* imunológico PD-L1, responsável pela evasão tumoral (BETTENCOURT et al., 2020).

Determinadas vias de sinalização associadas à inflamação e implicadas no processo de desenvolvimento tumoral foram amplamente documentadas, como, por exemplo, a via do NF- κ B (fator nuclear kappa B). O NF- κ B é um fator de transcrição com elevada atividade no microambiente inflamatório crônico, o qual promove a proliferação de células tumorais, a evasão da apoptose e a promoção de angiogênese e de metástases, pela indução de citocinas pró-inflamatórias, substâncias angiogênicas, óxido nítrico, entre outras moléculas promotoras de tumores. Esse fator é ativado por citocinas (IL-6, TNF- α , IL-1 β), produtos bacterianos e virais através dos receptores *toll-like* (TLRs), bem como por espécies reativas de oxigênio (EROs) (XIA; SHEN; VERMA, 2014).

Outra significativa via de sinalização é a via do STAT3 (Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição 3). O STAT3 é um fator de transcrição que intervém na sinalização de diversos mecanismos envolvidos na regulação de oncogenes. Os genes codificados pelo STAT3 em células cancerígenas induzem principalmente a expressão da IL-6 e do fator de crescimento epidérmico (EGF), os quais, por sua vez, também ativam essa mesma via de sinalização, sustentando, assim, a proliferação celular e a sobrevivência. Portanto, a desregulação da via de sinalização STAT3, juntamente com a do NF- κ B, se manifesta em diferentes tipos de tumores, exercendo um papel significativo na progressão tumoral (TOLOMEO; CASCIO, 2021).

Durante o processo de desenvolvimento do tumor, as células presentes no microambiente tumoral podem secretar diversos mediadores pró inflamatórios, como citocinas, quimiocinas e metaloproteinases de matriz (MMPs). As citocinas são proteínas sinalizadoras que intercedem a comunicação entre células estromais e células imunológicas, e são responsáveis por diversos processos biológicos, tais como, crescimento celular, ativação de componentes do sistema imune, migração e morte celular. Em quadros de inflamação crônica, essas moléculas são capazes de induzir a iniciação e a propagação do câncer, uma vez que podem produzir radicais livres com potencial mutagênico, além de possuírem um papel importante na transição epitélio-mesenquimal, favorecendo a disseminação tumoral, como detalhado na tabela 1 (LANDSKRON et al., 2014).

Tabela 1 - Fatores solúveis associados à inflamação e suas funções no microambiente tumoral..

Fatores solúveis	Origem celular	Efeito no Microambiente tumoral
Fator de Necrose Tumoral (TNF-α) e Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF-β)	Macrófagos e células tumorais principalmente	Aumento do potencial invasivo e migratório; estimula TEM; evasão da apoptose; promove angiogênese; induz dano ao DNA com a liberação de EROs; remodelação da matriz extracelular.
IL-6	Células tumorais e células estromais	Amplificação da resposta inflamatória; aumento do potencial invasivo e migratório; estimula TEM; induz apoptose; promove angiogênese; resistência a tratamentos; induz as vias de sinalização STAT3/NF-kB.
IL-1β e IL-8	Células mononucleares e células tumorais	Amplificação da resposta inflamatória; aumento do potencial invasivo e metastático; estimula TEM; promove angiogênese; supressão da imunidade antitumoral; modulação da resposta à terapia.
IL-10	Células imunológicas e células tumorais	Imunossupressão; promoção de tolerância imunológica; estimula a proliferação celular
Ciclooxigenase-2 (COX-2)	FACs, células inflamatórias e células tumorais	Resistência à terapia; evasão da apoptose; aumento do potencial invasivo e metastático; induz angiogênese; promove inflamação.

TEM = Transição epitélio-mesenquimal

STAT3/NF-kB = Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição 3/fator nuclear kappa B

FACs = fibroblastos associados ao câncer

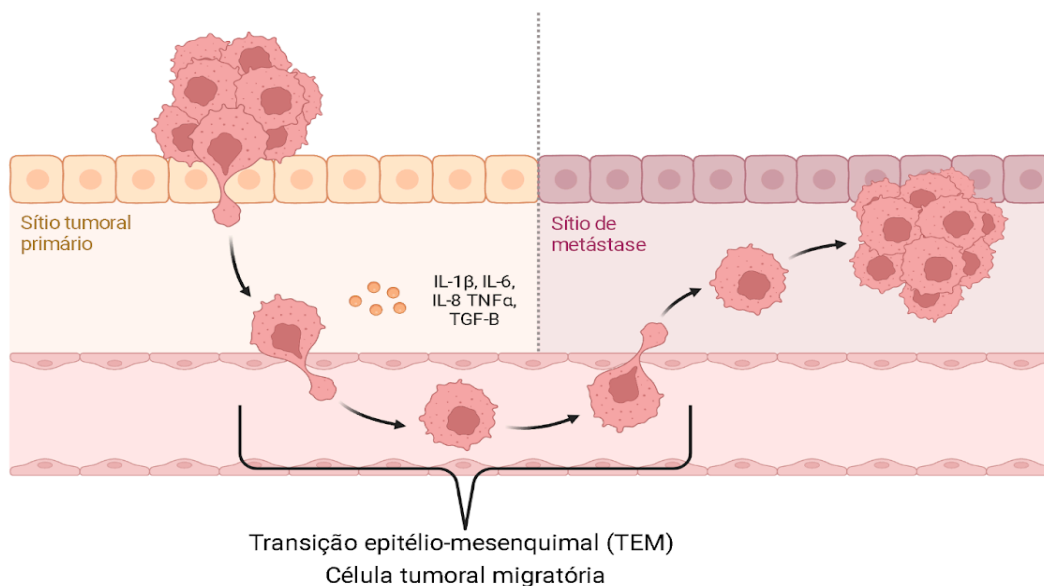
Fonte: Adaptado de LANDSKRON et al., 2014; SINGH et al., 2019; SUAREZ-CARMONA et al., 2017.

3.3.2. Metástase

Uma massa tumoral primária surge após vários estágios de progressão tumoral e representa apenas 10% das mortes relacionadas ao câncer. No entanto, as células dessa neoplasia primária têm a capacidade de migrar através de vasos sanguíneos e linfáticos, invadindo tecidos saudáveis em regiões distantes daquelas de sua origem, onde se estabelecem e se desenvolvem como outra massa tumoral maligna. Esse fenômeno é denominado metástase e é responsável pelos 90% restantes dos óbitos associados a essa doença (WEINBERG, 2014).

Essa metástase é provocada pela transição epitélio-mesenquimal (TEM), um programa embrionário que proporciona às células características invasivas e migratórias, estimuladas por citocinas como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α e TGF- β , como representado na Figura 4. Esse processo é caracterizado pela perda gradual da polaridade de células epiteliais, diferenciando-as em células com fenótipo mesenquimal, em consequência de mutações genéticas e epigenéticas. Desse modo, ocorrem eventos como perda da adesão célula-célula e célula-matriz, remodelação do citoesqueleto e aumento da motilidade celular. Ademais, a E-caderina, um marcador epitelial, é regulada negativamente, enquanto que, marcadores mesenquimais, como N-caderina, vimentina e fibronectina, são regulados positivamente, de forma que expressão dessas moléculas está relacionada à progressão do câncer e ao seu potencial metastático (MEDEIROS; JORDÃO; FIGUEREDO, 2018).

Figura 4 - O processo de transição epitélio-mesenquimal (TEM), estimulado por várias citocinas, no qual a célula tumoral adquire potencial migratório e invasivo, é o caminho para a metástase.



Fonte: Adaptado de TEAM, 2020.

Diversos estudos relatam que a matriz extracelular (MEC) é um importante componente no desenvolvimento do câncer, desde o início da neoplasia até a formação de metástase. A MEC funciona como um suporte estrutural para as células e facilita as interações célula-célula e célula-matriz, compartilhando sinais fundamentais na regulação de sua expressão. Nesse aspecto, as enzimas conhecidas como metaloproteínases de matriz (MMPs), destacando a MMP-9 e a MMP-2, são responsáveis por degradar e remodelar a matriz extracelular, facilitando a migração de células tumorais e promovendo a disseminação do câncer para diferentes tecidos (LI et al., 2016).

A disseminação do tumor é facilitada pela angiogênese, um processo que leva à formação de novos vasos sanguíneos, recorrendo a vasos preexistentes como ponto de origem. Esse mecanismo possui grande relevância no desenvolvimento tumoral,

pois proporciona um aumento na oxigenação e na nutrição das células neoplásicas. Com esse propósito, o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) é estimulado por hipóxia, estresse oxidativo e citocinas como TNF- α e TGF- β , possibilitando o crescimento de células epiteliais provenientes de artérias e veias (LI et al., 2016).

A hipóxia é um significativo potencializador da progressão tumoral, a qual circunda células tumorais devido ao alto consumo de oxigênio por estas células durante seu crescimento. O ambiente tumoral hipóxico estimula a expressão do fator induzido por hipóxia 1 α (HIF-1 α) que possui grande influência na transição epitélio-mesenquimal, pois atua na proliferação, invasão, angiogênese, metástase, quimiorresistência e radorresistência. A baixa concentração de oxigênio resulta na geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) capazes de provocar danos ao DNA. De modo consequente, a instabilidade genômica contribui adicionalmente para o acúmulo de oncogenes, impulsionando assim a evolução maligna. Portanto, o redirecionamento de fatores regulados pela hipóxia, como o VEGF, podem ser empregados como estratégia terapêutica no tratamento oncológico (HENZE; MAZONNE, 2016).

3.4. Tratamento

3.4.1. Tratamento convencional

O tratamento convencional refere-se às abordagens terapêuticas mais utilizadas no tratamento de câncer. Apesar de ser muito empregado na erradicação de tumores primários, bem como em problemas relacionados a recaídas da doença e metástases, é um método incapaz de curar o câncer. As terapias convencionais são baseadas em atividades inespecíficas e por isso afetam células saudáveis do organismo, além de serem identificadas diversas reações adversas nos pacientes. Neste caso, podem ser divididas em quimioterapia, radioterapia, anti-inflamatórios não esteroides e suas associações (DE SILVA; ALCORN, 2023).

A quimioterapia é um método químico e sistêmico utilizado para gerenciar e combater o câncer, mediante o uso de medicamentos. No entanto, essa terapia consiste em uma intensa agressão às células do paciente, resultando na redução da capacidade funcional devido à alta toxicidade associada. Como consequência, os pacientes em tratamento apresentam muitas dificuldades nas atividades do cotidiano, manifestando diversos sinais clínicos como fadiga, náusea, dor, diminuição da força e resistência do sistema musculoesquelético, bem como alterações cognitivas e sensoriais (PEDROSO et al., 2021).

A radioterapia é determinada pelo uso de radiações ionizantes direcionadas às células tumorais com finalidade de destruí-las, interromper sua proliferação ou diminuir o tamanho dessas células. Como resultado, ocorre a redução do tumor que alivia a pressão e a dor relacionada, proporcionando uma melhora na qualidade de vida do paciente, com capacidade de eventualmente levar à cura. Nestes casos, a identificação de um prognóstico promissor é sucedido pelo diagnóstico do câncer em estágio inicial ou intermediário (BRASIL, 2023).

Em cenários onde as neoplasias malignas estão em estágio avançado, a radioterapia pode ser realizada associadamente com a quimioterapia. Apesar de a radioterapia ser um procedimento mais direcionado às células tumorais, observa-se também danos nas células saudáveis adjacentes, os quais podem ser classificados como direto ou indireto. O dano direto está relacionado ao efeito causado diretamente à molécula de DNA, ocasionando mutação genética ou até mesmo morte celular. Por outro lado, o dano indireto é determinado pela interação da radiação com moléculas de água intracelulares, gerando radicais livres que danificam o material genético, indispensável para a preservação da integridade da célula (SANTOS, 2015; DINIZ, 2022).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são usados frequentemente para o tratamento de processos inflamatórios, nos quais são manifestados sinais clínicos característicos como dor, rubor, edema, calor e prejuízo funcional. Estes fármacos incluem a aspirina e aqueles que bloqueiam a atividade da ciclo-oxigenase (COX), podendo ser seletivos ou não. Os AINEs inibidores seletivos para a COX-2 não só são utilizados para tratar inflamação, mas também atuam na inibição de angiogênese, por meio do bloqueio da via de sinalização NF-κB e da produção de metaloproteinases de matriz (MMP-2 e MMP-9), destinados principalmente ao tratamento de câncer de cólon (FISHBEIN et al., 2021).

3.4.2. Imunobiológicos

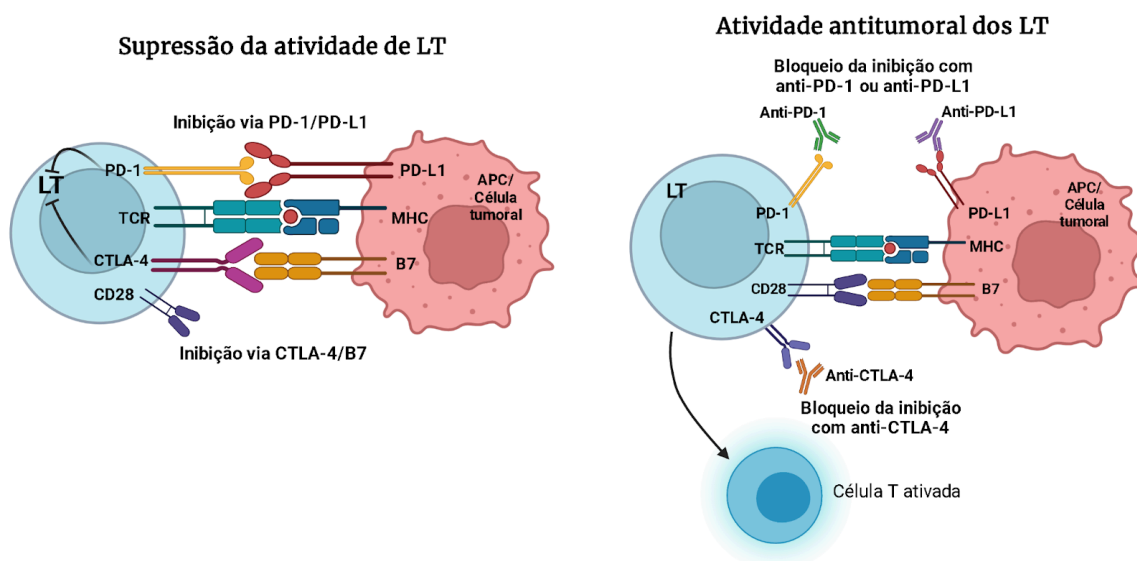
Os imunobiológicos são fontes terapêuticas empregadas na imunoterapia, uma área em constante crescimento no que se refere a métodos de tratamento para neoplasias, fundamentados em intervenções imunológicas mais específicas. Seu objetivo é regular e potencializar o sistema imunológico quanto à resposta antitumoral, ativando as células imunes efectoras que destroem as células cancerígenas. Desse modo, a resposta estabelecida é mais duradoura e diminui tanto a manifestação de efeitos colaterais quanto os casos de formação de metástases e recorrências. Essa terapia pode ser categorizada como: anticorpos monoclonais, inibidores de *checkpoint* e vacinas (SILVA et al., 2021).

Os anticorpos monoclonais se ligam a um antígeno específico e representam uma importante classe da imunoterapia devido à sua ação antitumoral mediada por citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) e citotoxicidade mediada por complemento, além de alterarem as comunicações entre células cancerígenas. A título de exemplo, temos o bevacizumab, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que atua diretamente contra o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o que leva à limitação da angiogênese. Ele é utilizado no tratamento de neoplasias avançadas, especificamente no câncer colorretal metastático, associado à quimioterapia, e no câncer de pulmão de não pequenas células, apresentando eficácia e segurança clínica (JORGE, 2019).

Uma outra possibilidade de imunobiológico com grande eficácia são os inibidores de *checkpoint*, que apresentaram grande destaque na luta contra o câncer, especialmente em pacientes com câncer de pele, de pulmão, entre outras neoplasias. Conforme apresentado na Figura 5 os linfócitos T são inativados pelas vias

PD-1/PD-L1 e CTLA-4/B7 e, quando utilizados anticorpos específicos aos *checkpoints* imunológicos, verifica-se um aumento da atividade das células T efetoras que são responsáveis pela destruição das células tumorais. Um exemplo relevante é o anticorpo Anti-CTLA-4 ipilimumabe, o qual atua contra o co-receptor inibitório CTLA-4 e foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) destinado ao tratamento de melanoma metastático, uma forma avançada do câncer de pele (TEIXEIRA, 2019).

Figura 5 - A inibição da ativação das células T, pela expressão de CTLA-4 e pela interação PD-1/PD-L1, juntamente com o seu bloqueio a partir de anticorpos específicos aos *checkpoints* imunológicos.



Fonte: Adaptado de BioRender, 2020; TEIXEIRA et al., 2019.

Outra opção de inibidores de *checkpoint* inclui o uso de anti-PD-1/ PD-L1, com destaque para o anticorpo Cemiplimab (anti-PD-1), que é manipulado em indivíduos com carcinoma avançado de células escamosas cutâneas, o segundo câncer de pele mais comum. Apesar de reações advejsas, como diarreia e náusea, observou-se uma resposta antitumoral eficiente na reativação de células T, em aproximadamente metade dos casos de carcinoma de células escamosas cutâneo metastático, evidenciando a eficácia desse tratamento imunoterápico (SILVA et al., 2021).

Um dos tratamentos imunoterápicos envolve a aplicação de vacinas atribuídas à prevenção de infecções que podem desencadear o câncer, como por exemplo, infecções causadas pelo vírus do papiloma humano (HPV) que aumentam o risco de desenvolvimento do câncer de colo do útero. As vacinas desenvolvidas a partir de antígenos tumorais, peptídeos ou células tumorais inteiras interagem com as células dendríticas responsáveis pela apresentação dos antígenos às células T efetoras, que atuam na atividade citotóxica, impedindo, assim, o crescimento da neoplasia, e são destinadas principalmente ao tratamento de câncer de próstata (MAKKOUK; WEINER, 2014).

Ainda que essas vacinas sejam reconhecidas por sua facilidade de uso e preparação, elas possuem ação inespecífica do sistema imune e são capazes de

provocar uma intensa resposta inflamatória no organismo. Portanto, esse método de imunoterapia tem eficácia limitada, sendo necessário mais pesquisas que visem a elaboração de produtos, com capacidade de promover uma resposta imunológica mais específica e de desempenhar suas funções antitumorais em diversos tipos de câncer (SILVA et al., 2021).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer se desenvolve mediante a manifestação de uma sucessão de mutações e transformações no material genético, desencadeadas por hábitos de vida prejudiciais à saúde, herança genética ou exposição à carcinógenos biológicos, físicos e químicos que induzem a carcinogênese. Nesse processo, as células adquirem um fenótipo neoplásico com características malignas, responsáveis por mecanismos de proliferação e sobrevivência das células cancerígenas que adquirem potencial migratório e invasivo em outros tecidos do corpo, representando assim um fenômeno denominado metástase, considerado o maior problema para pacientes em tratamento. Essa promoção das células neoplásicas com características proliferativas e de resistência é exercida pela presença de inflamação crônica, que participa ativamente na modulação do microambiente tumoral.

A inflamação é uma resposta imunológica do nosso organismo que pode combater a evolução das células cancerígenas, por meio da ação de linfócitos T citotóxicos e células *natural killer* principalmente. Entretanto, se a resposta inflamatória persistir, ocorrerá a desregulação de células e moléculas do sistema imune, e consequentemente, esses componentes obtêm um perfil pró-tumoral, caracterizado por uma atividade imunossupressora e pela liberação de mediadores inflamatórios que estimulam a proliferação celular, resultando na progressão tumoral.

É amplamente reconhecido que a inflamação crônica está estritamente relacionada ao processo de carcinogênese e progressão tumoral, por meio da interação entre as células tumorais, as células do sistema imunológico e as células do estroma presentes no microambiente tumoral. Em vista disso, como o câncer é uma doença extremamente complexa que envolve diversos elementos, o papel do biomédico é realizar pesquisas direcionadas à identificação desses componentes inflamatórios e suas funções associadas ao tumor, assim como, desenvolver novas terapias e aperfeiçoar as já existentes. Nesse contexto, a imunoterapia ganha destaque no combate contra o câncer, por apresentar uma abordagem terapêutica mais específica, bloqueando os mecanismos da célula neoplásica que permitem a sua proliferação e a sua sobrevivência, além de ser identificado menos reações adversas no paciente.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, Shiv. **Cellular and Molecular Immunology**. 10. ed. Filadélfia: Elsevier Inc., 2021. 1735 p. *E-book*. Disponível em: <https://pulmo-ua.com/wp-content/uploads/2021/12/Abul-K.-Abbas-MBBS-Andrew-H.-Lichtman-MD-PhD-Shiv-Pillai-MBBS-PhD-Cellular-and-Molecular-Immunology-Elsevier-2021.pdf>. Acesso em: mar. 2024.

ARAS, S.; ZAIDI, M. R. TAMEless traitors: macrophages in cancer progression and metastasis. **British Journal of Cancer**, Londres, v. 117, n. 11, out. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5729447/>. Acesso em: mar. 2024.

ATSUMI, T. et al. Inflammation Amplifier, a New Paradigm in Cancer Biology. **Cancer Research**, Filadélfia, v. 74, n. 1, jan. 2014. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/74/1/8/592656/Inflammation-Amplifier-a-New-Paradigm-in-Cancer>. Acesso em: mar. 2024.

BENNETT, J. M. et al. Inflammation–Nature’s Way to Efficiently Respond to All Types of Challenges: Implications for Understanding and Managing “the Epidemic” of Chronic Diseases. **Frontiers in Medicine**, Lausanne, v. 5, n. 316, nov. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6277637/> . Acesso em: abr. 2024.

BETTENCOURT, J. C. et al. Papel das células não tumorais no microambiente tumoral (TME) do câncer de cabeça e pescoço (HNC). **Brazilian Journal of Global Health**, São Paulo, v. 01, n. 01, nov. 2020. Disponível em: [file:///C:/Users/Dell/Downloads/181-Manuscrito_Manuscript-1261-2-10-20230925%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Dell/Downloads/181-Manuscrito_Manuscript-1261-2-10-20230925%20(1).pdf). Acesso em: maio 2024.

BRASIL, Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: fev. 2024.

BRASIL, Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Radioterapia**. Rio de Janeiro, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/radioterapia>. Acesso em: maio 2024.

CHANMEE, T. et al. Tumor-Associated Macrophages as Major Players in the Tumor Microenvironment. **Cancers (Basel)**, Lausanne, v. 6, n. 3, ago. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25125485/>. Acesso em: mar. 2024.

DE SILVA, F.; ALCORN, J. **The elusive road towards effective cancer prevention and treatment**. 1. ed. Canadá: CRC Press, 2023. n. p. *E-book*. Disponível em:

<https://www.amazon.com/Elusive-Towards-Effective-Prevention-Treatment-ebook/dp/B0BDQZD442>. Acesso em: abr. 2024.

DINIZ, E. C. Revisão narrativa: radiosensibilidade, radioterapia e potenciais biomarcadores. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação - REASE**, São Paulo, v. 8, n. 01, jan. 2022. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/3770>. Acesso em: maio 2024.

FAGUNDES, I. S.; MATOS, D. J.; CERVELATTI, E. P. O papel dos macrófagos de perfil M2 no processo de metástase tumoral associado à inflamação crônica. **Brazilian Journal of Health Review**, São José dos Pinhais, v. 5, n. 6, nov. 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/54845> . Acesso em: maio 2024.

FIGUEIREDO, C. R. L. V. O intrigante paradoxo da inflamação associada ao câncer: uma atualização. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 55, n. 3, maio/jun. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/VMYQKJVgBcZttVNBGXMRmMs/?lang=pt#>. Acesso em: mar. 2024.

FISHBEIN, A. et al. Carcinogenesis: Failure of resolution of inflammation? **Pharmacology & Therapeutics**, London, v. 218, fev. 2021. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016372582030200X?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=87c25cd74b065219. Acesso em: abr. 2024.

FURMAN, D. et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. **Nature Medicine**, Washington, v. 25, n. 12, dez. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147972/>. Acesso em: maio 2024.

GOK YAVUZ, B. et al. Cancer associated fibroblasts sculpt tumour microenvironment by recruiting monocytes and inducing immunosuppressive PD-1+ TAMs. **Scientific Reports**, Londres, v. 9, n. 1, fev. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6395633/>. Acesso em: mar. 2024.

GUNAYDIN, G. CAFs Interacting With TAMs in Tumor Microenvironment to Enhance Tumorigenesis and Immune Evasion. **Frontiers in Oncology**, v. 11, jul. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8317617/> . Acesso em: mar. 2024.

HANAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. **Cancer Discov**, Filadélfia, v. 12, n. 1, jan. 2022. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/12/1/31/675608/Hallmarks-of-Cancer-New-DimensionsHallmarks-of>. Acesso em: mar. 2024.

HASHEMI GORADEL, N. et al. Cyclooxygenase-2 in cancer: A review. **Journal of**

Cellular Physiology, Londres, v. 234, n. 5, out. 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jcp.27411> . Acesso em: mar. 2024.

HATTA, M. N. A. et al. Pathogens and Carcinogenesis: A Review. **Biology (BASEL)**, Lausanne, v. 10, n. 6, jun. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8232153/>. Acesso em: 8 mar. 2024.

HENZE, A.-T.; MAZZONE, M. The impact of hypoxia on tumor-associated macrophages. **Journal of Clinical Investigation**, Michigan, v. 126, n. 10, ago. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5096805/>. Acesso em: mar. 2024.

JORGE, J. J. Imunoterapia no tratamento do câncer. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia (ASBAI)**, Maringá, v. 3, n. 2, 2019. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/08/1381182/v3n2a06.pdf>. Acesso em: maio 2024.

KIM, G.-R.; CHOI, J.-M. Current Understanding of Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) Signaling in T-Cell Biology and Disease Therapy. **Molecules and Cells**, v. 45, n. 8, jul. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9385567/> . Acesso em: maio 2024.

KNACK, R. S.; KNACK, R. S. **A inflamação está matando você: da genética ao ambiente - como a inflamação subclínica contribui para a doença**. 2. ed. [s.l: s.n.] 2020. 148 p. *E-book*. Disponível em: https://www.amazon.com.br/INFLAMA%C3%87%C3%83O-EST%C3%81-MATANDO-VO-C%C3%8A-inflama%C3%A7%C3%A3o-ebook/dp/B084F7912Q/ref=sr_1_1?dib=eyJ2IjoiMSJ9.sN6tu-GrlEgbPYECBYx_WF4qj0zkt46zugtMp7EZr2TGjHj071QN20LucGBJIEps.kJkMO2NliF5altLUM05E0pYp9T4Wm-8s4_nVoIN6iEw&dib_tag=se&keywords=a+inflama%C3%A7%C3%A3o+est%C3%A1+matando&qid=1717555693&sr=8-1. Acesso em: abr. 2024.

KUMAR, Vinay; ABBAS, A.K.; ASTER, J.C. **Robbins and Cotran - Pathologic Basis of Disease**. 10. ed. Filadélfia: Elsevier Inc., 2020. 1377 p. *E-book*. Disponível em: <https://archive.org/details/robbins-cotran-pathologic-basis-of-disease-10th-ed-2>. Acesso em: abr. 2024.

LANDSKRON, G. et al. Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment. **Journal of Immunology Research**, Londres, v. 2014, maio 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036716/>. Acesso em: mar. 2024.

LEITE, K. R. M. Bases patológicas das neoplasias. *In*: COSTA, F. D. A.; LEITE, K. R. M. **Patologia geral**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia, 2022. Disponível em:

<https://www.sbp.org.br/livro-patologia-geral-capitulo-03-bases-patologicas-das-neoplasias/>. Acesso em: mar. 2024.

LI, H. et al. The tumor microenvironment: An irreplaceable element of tumor budding and epithelial-mesenchymal transition-mediated cancer metastasis. **Cell Adhesion & Migration**, Londres, v. 10, n. 4, mar. 2016. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19336918.2015.1129481>. Acesso em: mar. 2024.

MACIEL, T. A.O. **Estudo da influência de linfócitos T CD8 e das células NK em caso de carcinoma epidermoide de lábio inferior e sua relação com a progressão da lesão**. Dissertação (Mestrado) do Programa de pós-graduação em Patologia Oral do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal (RN), fev. 2014. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/17133>. Acesso em: maio 2024.

MAKKOUK, A.; WEINER, G. J. Cancer Immunotherapy and Breaking Immune Tolerance: New Approaches to an Old Challenge. **Cancer Research**, Filadélfia, v. 75, n. 1, dez. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4286422/>. Acesso em: maio 2024.

MEDEIROS, A. S.; JORDÃO, L. A. A. R.; FIGUEREDO, C. R. L. V. O papel da transição epitélio-mesenquimal no potencial metastático de tumores malignos. **Revista saúde & ciência**, Campina Grande, v. 7, n. 2, maio/ago. 2018. Disponível em: <https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/97/93>. Acesso em: mar. 2024.

PEDROSO, A. et al. Saúde e deficiência em pacientes em tratamento com quimioterapia. **Fisioterapia e Pesquisa**, Guarapuava, v. 28, n. 4, out. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/fp/a/fTFnPd9sscSBYb7q5TYfBJG/#>. Acesso em: maio 2024.

RAMADAN, F. (2020). **The Tumor Microenvironment: Overview of Cancer-Associated Changes**. Disponível em: <https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/all/t-5f9834cd023b8300a2284c9b-the-tumor-microenvironment-overview-of-cancer-associated-cha>. Acesso em: maio 2024.

SANTOS, R. D. et al. Osteorradionecrose em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço: relato de caso. **Revista da Faculdade de Odontologia - UPF**, v. 20, n. 2, dez. 2015. Disponível em: <https://seer.upf.br/index.php/rfo/article/view/4497>. Acesso em: maio 2024.

SHALAPOUR, S.; KARIN, M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. **Journal of Clinical Investigation**, Michigan, v. 125, n. 9, set.

2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4588298/>. Acesso em: abr. 2024.

SILVA, E. V. DE S. et al. Elucidating tumor immunosurveillance and immunoediting: a comprehensive review. **Ciência Animal Brasileira**, Goiás, v. 22, jul. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cab/a/3FtDMTnSPm3Z3KcvntWC3xr/?lang=pt#>. Acesso em: maio 2024.

SILVA, P. M. do N. et al. Mecanismos antitumorais de moléculas secretadas pelo *Trypanosoma cruzi*. **Brazilian Journal of Health Review**, São José dos Pinhais, v. 5, n. 1, jan. 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/43189>. Acesso em: maio 2024.

SINGH, N. et al. Inflammation and Cancer. **Annals of African Medicine**, v. 18, n. 3, p. 121–126, jul./set. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6704802/>. Acesso em: mar. 2024.

SUAREZ-CARMONA, M. et al. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression. **Molecular Oncology**, Heidelberg, v. 11, n. 7, jun. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5496491/>. Acesso em: mar. 2024.

TEAM, B. (2020). **Overview of Metastatic Cascade**. Disponível em: <https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/all/t-5f46e7082c321c00b3f65e38-overview-of-metastatic-cascade>. Acesso em: maio 2024.

TEIXEIRA, H. C. et al. Proteínas de checkpoint imunológico como novo alvo da imunoterapia contra o câncer: revisão da literatura. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 45, n. 3, nov. 2019. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/28820>. Acesso em: maio 2024.

TOLOMEO, M.; CASCIO, A. The Multifaced Role of STAT3 in Cancer and Its Implication for Anticancer Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, Lausanne, v. 22, n. 2, jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826746/pdf/ijms-22-00603.pdf>. Acesso em: mar. 2024.

WEINBERG, R. A. **The Biology of Cancer**. 2. ed. Nova Iorque: Garland Science, Taylor & Francis Group, 2014. 960 p. *E-book*. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=MzMmAgAAQBAJ&printsec=copyright&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. Acesso em: abr. 2024.

XIA, Y.; SHEN, S.; VERMA, I. M. NF- κ B, an Active Player in Human Cancers. **Cancer Immunology Research**, Filadélfia, v. 2, n. 9, set. 2014. Disponível em:

<https://aacrjournals.org/cancerimmunolres/article/2/9/823/467623/NF-B-an-Active-P-layer-in-Human-CancersNF-B-an>. Acesso em: mar. 2024.