Oncologia e Hematologia
Edição XX

Capítulo 1

CÂNCER: PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO GLOBAL, BASES DA CARCINOGÊNESE, METÁSTASE E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

HELDER FREITAS DOS SANTOS[1]
ALEX SANTOS OLIVEIRA[1]
DÉBORA DA SILVA BALDIVIA[1]
PAOLA DOS SANTOS DA ROCHA[1]
JAQUELINE FERREIRA CAMPOS[1]

[1]Docente – Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD).

Palavras-chave: *Neoplasias, Carcinogênese, Metástase.*

DOI: 10.59290/0221260122

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O câncer constitui um importante problema de saúde pública mundial, em razão de sua elevada incidência, mortalidade e impacto sobre diferentes populações e sistemas de saúde. Em 2024, foram estimados globalmente cerca de 20,6 milhões de novos casos e 9,8 milhões de mortes pela doença, demonstrando a magnitude de sua ocorrência e a necessidade contínua de avanços na prevenção, diagnóstico e tratamento (SUNG *et al*., 2026).

De maneira geral, o câncer compreende um conjunto de doenças caracterizadas pela proliferação descontrolada de células anormais, que podem adquirir capacidade de invadir tecidos adjacentes e disseminar-se para outras regiões do organismo. Seu desenvolvimento envolve alterações moleculares e celulares que modificam processos fundamentais, como proliferação, morte celular, reparo do DNA, metabolismo, interação com o microambiente e capacidade invasiva. Essas alterações contribuem para a aquisição progressiva de características associadas à transformação maligna, ao crescimento tumoral e à progressão da doença (HANAHAN, 2022; ZHANG *et al*., 2024).

A compreensão desses processos é particularmente relevante para a formação e a prática dos profissionais da saúde, pois permite relacionar as bases biológicas da doença com sua evolução clínica, disseminação e possibilidades de tratamento. Além disso, a apresentação dessas informações de maneira integrada e acessível pode contribuir para ampliar o entendimento sobre o câncer entre profissionais, estudantes e pacientes, favorecendo uma melhor compreensão de conceitos frequentemente presentes em campanhas de prevenção, consultas e discussões relacionadas à doença. Atualmente, o tratamento do câncer pode envolver cirurgia, radioterapia, quimioterapia, transplante de células-tronco hematopoéticas, imunoterapia e terapia-alvo, que podem ser utilizadas isoladamente ou de forma combinada, de acordo com as características de cada caso (ABBAS; REHMAN, 2018; MAJHAIL, 2021; MIN; LEE, 2022; HAN *et al*., 2024; ZAFAR *et al*., 2025).

O objetivo deste estudo foi apresentar uma visão integrada sobre o câncer, abordando seu panorama epidemiológico global e nacional, as bases biológicas envolvidas na carcinogênese, os mecanismos relacionados à progressão e à disseminação metastática e as principais modalidades terapêuticas empregadas no tratamento da doença, contribuindo para a formação de profissionais da saúde e para a ampliação do conhecimento sobre o tema.

MÉTODO

Este capítulo foi elaborado por meio de uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de reunir e atualizar informações sobre a epidemiologia do câncer, as bases biológicas da carcinogênese, o processo metastático e as principais estratégias terapêuticas. Foram consultadas as bases PubMed e Google Acadêmico, além de documentos e bases de dados de instituições nacionais e internacionais, como Instituto Nacional de Câncer (INCA), Organização Mundial da Saúde (OMS) e *International Agency for Research on Cancer* (IARC). As buscas incluíram termos relacionados a *cancer, cancer epidemiology, carcinogenesis, hallmarks of cancer, metastasis, cancer treatment, immunotherapy* e *targeted therapy*. Foram priorizados artigos científicos e documentos institucionais recentes e relevantes para a temática, mantendo-se estudos clássicos quando necessários para a fundamentação de conceitos e mecanismos biológicos consolidados. As informações selecionadas foram organizadas de forma integrada, contemplando aspectos epidemiológicos, mecanismos envolvidos no desenvolvimento e progressão

tumoral e abordagens terapêuticas tradicionais e recentes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Câncer: Panorama epidemiológico no mundo

Considerado um dos principais problemas de saúde pública mundial, o câncer compreende um conjunto de doenças caracterizadas pela proliferação descontrolada de células anormais, com potencial para invadir tecidos adjacentes e disseminar-se para outras regiões do organismo. A doença figura entre as principais causas de mortalidade no mundo, ocupando a segunda posição, atrás apenas das doenças cardiovasculares (DATTANI *et al*., 2023). Em escala global, estima-se que aproximadamente uma em cada seis mortes esteja relacionada ao câncer, que foi responsável por cerca de 9,6 milhões de óbitos em 2018 (OMS, 2021).

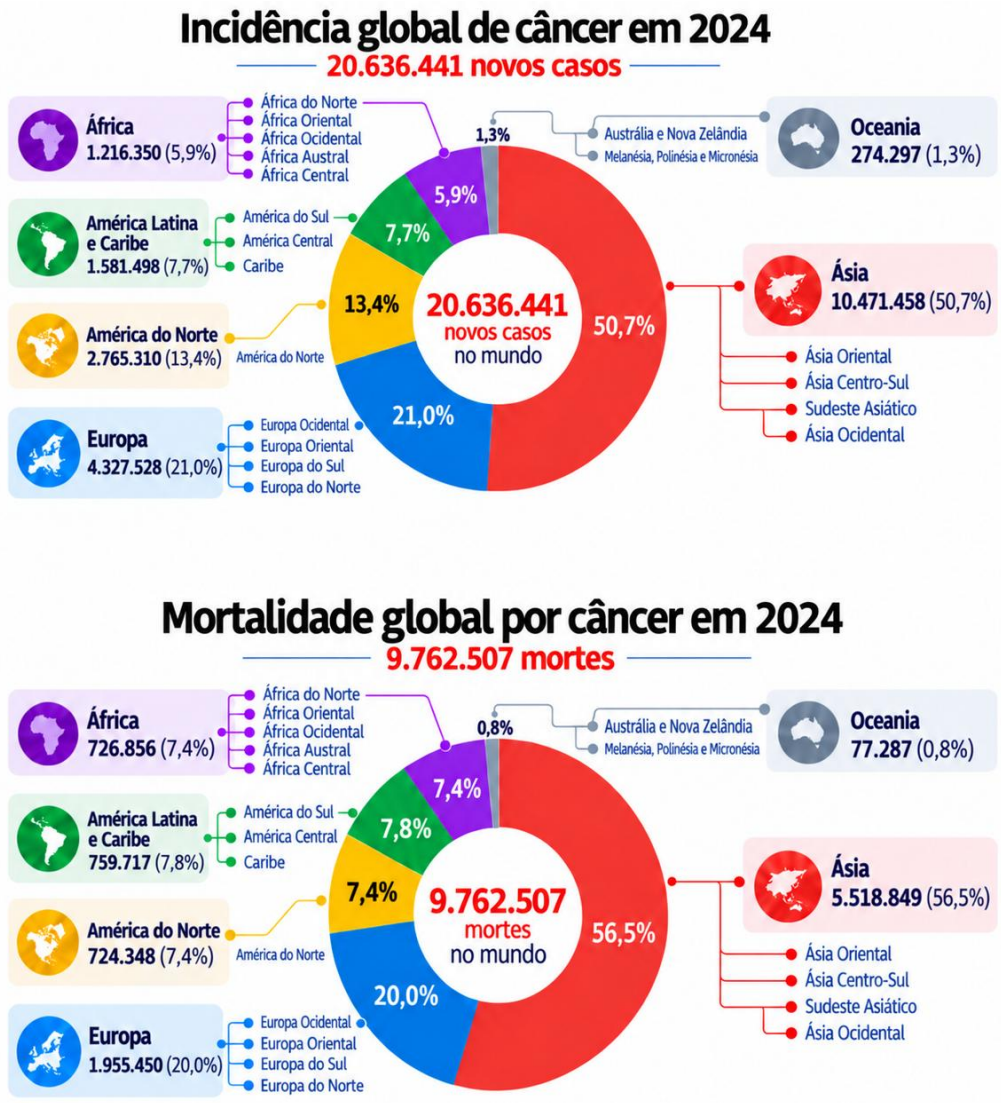
Em 2024, foram estimados globalmente cerca de 20,6 milhões de novos casos de câncer e 9,8 milhões de mortes **(Figuras 1.1).** O aspecto mais relevante não é apenas a concentração dos casos, mas a diferença entre a participação regional na incidência e na mortalidade. Em 2024, a Ásia concentrou 50,7% dos novos casos de câncer, mas respondeu por 56,5% das mortes, enquanto a África também apresentou participação proporcionalmente maior na mortalidade (7,4%) do que na incidência (5,9%). Em contraste, a América do Norte reuniu 13,4% dos casos, porém apenas 7,4% dos óbitos. A Europa apresentou proporções mais próximas entre incidência e mortalidade, com 21,0% e 20,0%, respectivamente. Essas diferenças sugerem importantes desigualdades regionais no impacto do câncer, relacionadas, entre outros fatores, ao diagnóstico precoce, acesso ao tratamento e capacidade dos sistemas de saúde. Entretanto, por se tratarem de números absolutos distribuídos por região, esses valores também são fortemente influenciados pelo tamanho populacional e não devem ser interpretados isoladamente como indicadores de risco.

Entre os homens, os tipos de câncer mais frequentes foram pulmão, próstata, colorretal, estômago e fígado, enquanto, entre as mulheres, predominaram os cânceres de mama, pulmão, colorretal, tireoide e colo do útero (SUNG *et al*., 2026). As projeções indicam que o número anual de novos casos poderá alcançar aproximadamente 34,4 milhões em 2050, representando um aumento de 67% em relação a 2024. Atualmente, exisitem importantes diferenças regionais e entre os sexos nas taxas padronizadas de incidência e mortalidade por câncer. Globalmente, os homens apresentaram taxas mais elevadas que as mulheres, tanto para incidência (209,6 versus 185,8 por 100.000 habitantes) quanto para mortalidade (106,2 versus 72,8 por 100.000). As maiores taxas de incidência foram observadas na Austrália e Nova Zelândia em ambos os sexos, enquanto os maiores níveis de mortalidade ocorreram na Europa Oriental entre os homens e na Melanésia entre as mulheres. Esse contraste é particularmente relevante, pois mostra que as regiões com maior incidência não são necessariamente aquelas com maior mortalidade. Assim, além da frequência de ocorrência do câncer, fatores como perfil dos tipos tumorais, diagnóstico precoce, acesso ao tratamento e efetividade dos sistemas de saúde podem influenciar de maneira importante os desfechos da doença.

No Brasil, estima-se a ocorrência de cerca de 781 mil novos casos de câncer por ano no triênio de 2026 a 2028, sendo aproximadamente 518 mil casos anuais quando excluídos os tumores de pele não melanoma. O câncer de pele não melanoma permanece como o mais frequente em ambos os sexos, mas é apresentado separadamente em razão de sua elevada incidência e baixa letalidade. Entre os homens, excluindo-se esse tipo de câncer, os tumores mais

incidentes são os de próstata (30,5%), cólon e reto (10,3%), pulmão (7,3%), estômago (5,4%) e cavidade oral (4,8%). Entre as mulheres, destacam-se o câncer de mama (30,0%), cólon e reto (10,5%), colo do útero (7,4%), pulmão (6,4%) e glândula tireoide (5,1%) (INCA, 2026).

Figura 1.1 Distribuição global da incidência e mortalidade por câncer em 2024



Legenda: (A) Distribuição dos novos casos de câncer por regiões geográficas; (B) distribuição das mortes por regiões geográficas. **Fonte:** Elaborado pelo autor com base em Sung *et al*. (2026), dados do GLOBOCAN 2024.

O processo carcinogênico

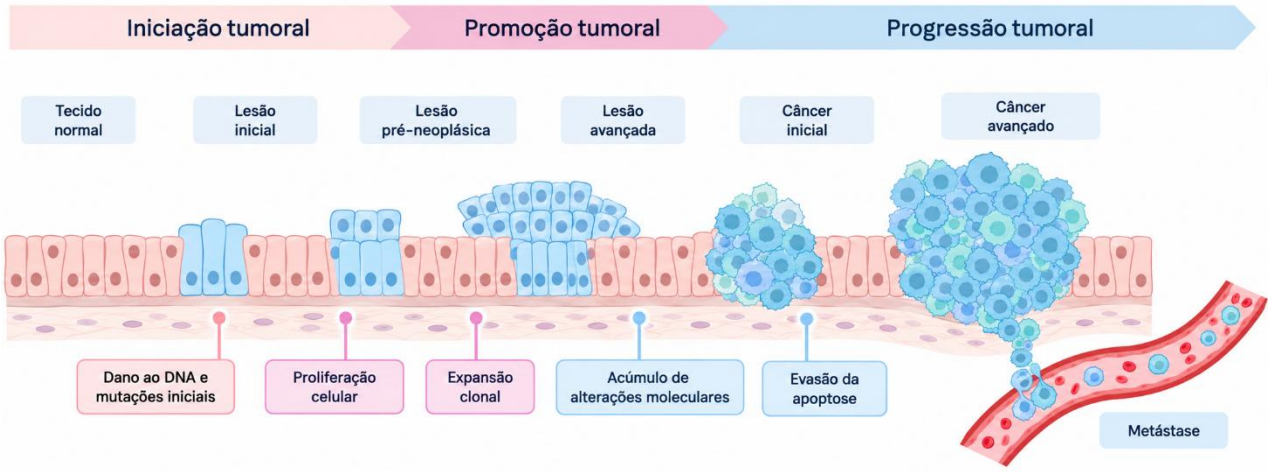
O corpo humano é constituído por células, que se organizam e formam tecidos e órgãos. Em um corpo saudável, as células possuem um ciclo de vida muito bem estabelecido, onde se dividem, amadurecem, realizam suas funções fisiológicas e morrem. Sabidamente, este processo pode ser interrompido, seja por meio de acúmulo de mutações ou eventos epigenéticos que em conjunto alteram vias de regulação relacionadas a processos de proliferação, apoptose, imortalização, motilidade, replicação e reparo do DNA, invasão e adesão (HANAHAN, 2022; ZHANG *et al*., 2024).

Células que sofreram alteração em vias de regulação podem contribuir para o desenvolvi-

mento de um câncer, apresentado certas características em relação às células normais. Estas características são denominadas "*Hallmarks of Cancer*" ou marcas registradas do câncer. São capacidades biológicas conhecidas como sustentação da sinalização proliferativa, evasão aos supressores de crescimento, evasão da destruição imune, imortalidade replicativa, inflamação promotora de tumor, ativação da invasão e metástase, indução ou acesso à vasculatura, instabilidade genômica e mutação, resistência à morte celular e desregulação do metabolismo celular. As células podem adquirir estas características durante o processo de carcinogênese, conferindo malignidade à doença (HANAHAN, 2022).

O desenvolvimento do câncer é um processo complexo que envolve múltiplas etapas e pode ocorrer devido a alterações moleculares e celulares, especialmente de origem genética (ZHANG *et al*., 2024). De acordo com a literatura, três etapas estão envolvidas neste processo, denominadas iniciação, promoção e progressão, conforme esquematizado na figura a seguir **(Figura 1.2)** (SANTOS *et al*., 2023).

Figura 1.2 Etapas da carcinogênese: iniciação, promoção e progressão tumoral, culminando na formação de câncer avançado e metástase



Fonte: Adaptado de Santos *et al*. (2023).

A fase de iniciação da carcinogênese é resultante de extensivos danos ao DNA, ocasionados por uma variedade de fatores de origem exógena, incluindo exposição a produtos químicos mutagênicos, radiação ultravioleta, hábitos individuais prejudiciais (tabagismo, dieta inadequada, consumo excessivo de álcool), e/ou por fatores de origem endógena, como sistema imunológico comprometido e predisposição genética (ZHANG *et al*., 2024; SENO, 2025).

Uma vez que uma célula normal é exposta ao agente carcinogênico, mutações genéticas podem ser induzidas e resultar na disfunção de genes vitais e alteração de funções celulares. Os proto-oncogenes são os responsáveis pela regulação positiva da divisão e diferenciação celular, enquanto os genes de supressão tumoral possuem um papel regulatório negativo sobre estes eventos (KONTOMANOLIS *et al*., 2020). Desarranjos cromossomais ou mutações gênicas podem converter os proto-oncogenes em oncogênes, e/ou levar à perda da função inibitória dos genes de supressão tumoral (IMRAN *et al*., 2017). Tais alterações resultam na desregulação de vias de sinalização intracelulares, associadas à proliferação, diferenciação e

sobrevivência celular, desencadeando a transformação de uma célula normal em uma célula cancerosa.

O processo de promoção é marcado pela proliferação descontrolada da célula transformada e seu consequente acúmulo, amplificação de mutações presentes na população de células em expansão e formação do tumor (LOPEZ *et al*., 2021; SANTOS *et al*., 2023). Na fase de progressão, o microambiente tumoral (composto por células mieloides imaturas, fibroblastos e macrófagos associados ao tumor) libera o VEGFA (*Vascular endothelial growth factor* A), levando à formação de novos vasos (angiogênese), e auxilia no desenvolvimento do câncer, através da liberação de citocinas, quimiocinas e outros fatores de crescimento (BARCELLOS-HOFF *et al*., 2013). Conforme este desenvolvimento, mutações adicionais em genes de morte, sinalização e diferenciação celular podem ser desencadeadas, promovendo a presença de combinações únicas de alterações genéticas e levar sucessivamente a expansão do tumor.

Como resultado, o tumor adquire características malignas, incluindo elevada capacidade proliferativa e potencial de invasão dos tecidos adjacentes. Em determinados casos, células tumorais podem ainda disseminar-se para outros órgãos, dando origem ao processo de metástase.

Metástases: O processo metastático e a disseminação tumoral

Durante a progressão da doença, células cancerígenas de um tumor primário podem disseminar-se através do sistema circulatório ou linfático, invadir e colonizar outros tecidos ou órgãos e formar tumores secundários. Neste processo, as células cancerosas devem superar obstáculos específicos para se disseminar com sucesso e se estabelecerem em um local secundário (ANDERSON *et al*., 2019). Para formar um novo tumor, estas células iniciam a cascata metastática, um processo constituído por etapas biológicas sequenciais, denominadas como invasão, intravasão, circulação, extravasão e colonização, conforme ilustra abaixo **(Figura 1.3).**

Inicialmente, as células tumorais precisam desprender-se do tumor primário. E para isto, passam pela transição epitélio-mesenquimal (EMT), onde ocorre a perda de proteínas de junção de células epiteliais (E-caderinas, ocludinas e citoqueratinas) e expressão de proteínas mesenquimais (N-caderina, vimentina e fibronectina) (MITTAL, 2018). Tais eventos induzem a perda da adesão célula-célula e remodelação do citoesqueleto celular, conferindo motilidade e capacidade de migração. Por meio da síntese de proteases conhecidas como catepsinas e metaloproteinases, as células tumorais rompem a membrana basal do tumor primário e começam a degradar a matriz extracelular para adentrar outras regiões do corpo (WELCH; HURST, 2019).

Após a invasão local, as células tumorais realizam a etapa de intravasão, entrando no sistema linfático ou circulatório (WELCH; HURST, 2019). A maioria dos casos de intravasamento ocorre a partir dos vasos sanguíneos (CHIANG *et al*., 2016). Sinais quimiotáticos derivados do microambiente tumoral estimulam as células de um tumor primário a migrarem para as regiões vasculares, através da degradação da matriz extracelular ou por invasão ameboide (ZAVYALOVA *et al*., 2019). O intravasamento de células tumorais em vasos sanguíneos está intimamente associado à barreira vascular, composta de perícitos e principalmente de células endoteliais (CHIANG *et al*., 2016).

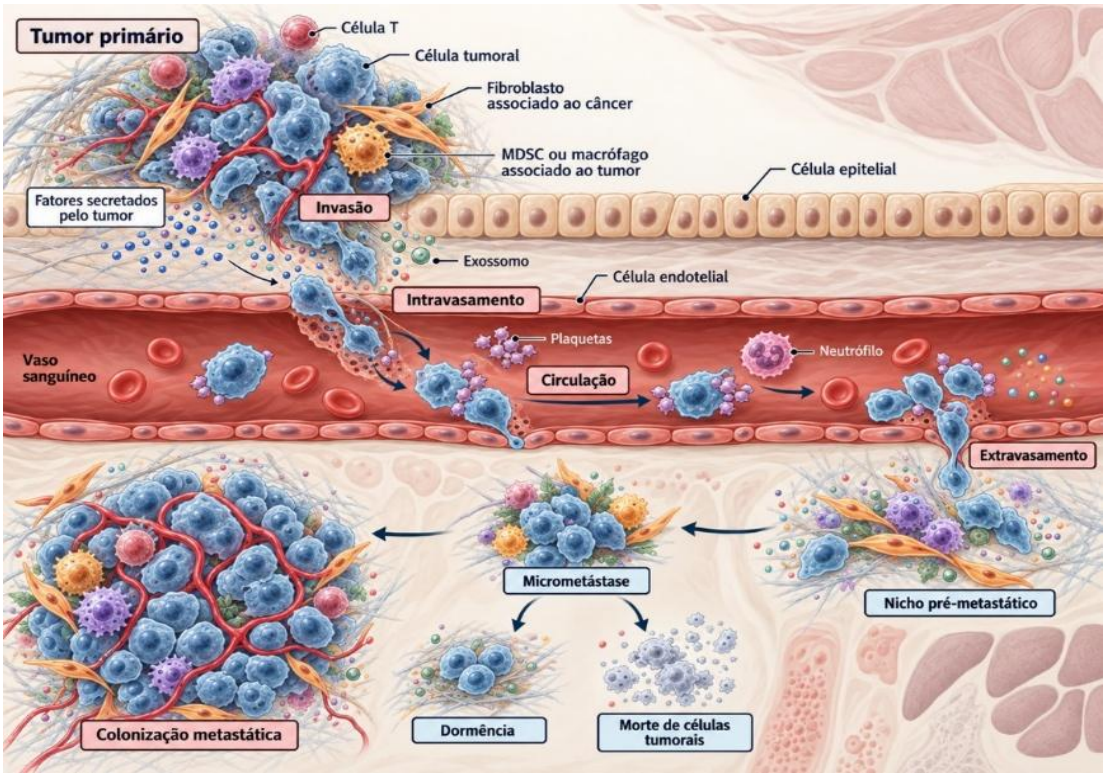
Uma vez na circulação sanguínea, as células tumorais se movem por mecanismos de motilidade ativa ou passiva (empurradas de acordo com o fluxo sanguíneo) (WELCH; HURST, 2019). As células invasoras são conhecidas

como células tumorais circulantes, podendo locomover-se isoladas ou em grupos, e espalhar-se amplamente através da circulação venosa e arterial. No entanto, devem ser capazes de sobreviver a alguns obstáculos, tais como danos físicos por forças de cisalhamento hemodinâmicas e morte mediada por células do sistema imunológico (CHIANG *et al*., 2016; ANDERSON *et al*., 2019).

Células tumorais que extravasaram restabelecem suas características epiteliais, revertendo o processo de EMT, conhecido como transição mesenquimal-epitelial (MET). Dentre as milhares de células tumorais circulantes que intravasaram na circulação sanguínea, apenas um pequeno grupo consegue sobreviver e extravasar para outras regiões do organismo, sendo conhecidas como células tumorais disseminadas (LISKOVA *et al*., 2020). Durante o início da etapa de colonização, em um determinado novo tecido do organismo, três cenários podem ocorrer com as células tumorais disseminadas: (I) morte celular, (II) proliferação no novo microambiente, formação de micro e macrometástases e (III) ativação do estado de dormência (ANDERSON *et al*., 2019).

Por fim, as células tumorais conseguem sobreviver à morte celular e completar a etapa de colonização através do seu estabelecimento em um ambiente propício para o seu desenvolvimento (ANDERSON *et al*., 2019). Esse ambiente é conhecido como nicho pré-metastático, e é preparado antecipadamente pelo tumor primário através da liberação de fatores tumorais na forma de sinais que recrutam diversas células do sistema imunológico (SMITH; KANG, 2013; WELCH; HURST, 2019). Os nichos pré-metastáticos são locais que possuem matriz extracelular remodelada, alta permeabilidade vascular, desregulação imune e expressão de moléculas endoteliais que facilitam a adesão das células tumorais disseminadas ao local (SMITH; KANG, 2013; WELCH; HURST, 2019).

Figura 1.3 Visão geral da cascata metastática tumoral



Fonte: Adaptado de Anderson *et al*. (2019).

Modalidades terapêuticas antineoplásicas

As opções atualmente disponíveis para o tratamento do câncer incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia, transplante de células-tronco hematopoiéticas, imunoterapia e terapia-alvo. Adicionalmente, estes tratamentos podem ser utilizados de forma combinada.

A cirurgia é um procedimento realizado para remover um tecido com grande volume de células cancerígenas, denominado tumor. Neste tratamento, pode ser realizado um único corte ou vários (cirurgia minimamente invasiva) para retirada do tumor, e dependendo de fatores como localização no corpo e tamanho, o tumor pode ser removido sem trazer riscos desnecessários aos tecidos saudáveis do paciente (ABBAS; REHMAN, 2018). O procedimento cirúrgico pode ser realizado para fins preventivos, diagnóstico, determinar o estágio do tumor, e para fins paliativos (casos de câncer avançado).

A radioterapia utiliza altas doses de radiação para matar ou retardar o crescimento de células cancerosas ao danificar seu DNA. Este tratamento deve ser capaz de matar células cancerosas ao máximo, dentro dos limites em que tecidos saudáveis adjacentes possam tolerar as lesões por radiação (CHEN; KUO, 2017). Na maioria dos pacientes, a radioterapia é aplicada em uma parte pequena e bem definida do corpo, tendo em vista que um tecido normal, quando exposto, pode ser afetado e sofrer efeitos tóxicos (DE RUYSSCHER *et al*., 2019).

Por outro lado, a quimioterapia afeta a evolução do tumor, suprimindo sua capacidade de divisão e auxiliando a apoptose, utilizando agentes denominados quimioterápicos, que atuam promovendo morte celular de células tumorais, através do contato direto com o DNA ou proteínas-chave necessárias para a divisão celular (ABBAS; REHMAN, 2018; ZAFAR *et al*., 2025). Dependendo de sua origem, os quimioterápicos podem ser divididos em duas classes: derivados de produtos naturais, como plantas, ou de origem sintética. O mecanismo de ação é outro fator que diferencia os quimioterápicos, sendo classificados em agentes alquilantes, inibidores de topoisomerases, antimetabólitos, inibidores mitóticos e antibióticos antitumorais (ZAFAR *et al*., 2025).

Além destas modalidades, o transplante de células-tronco hematopoiéticas envolve a retirada de células-tronco saudáveis do sangue periférico, sangue do cordão umbilical ou da medula óssea de uma pessoa e transferi-las para outra. O tratamento envolve o transplante autólogo (células-tronco coletadas do próprio paciente são congeladas, armazenadas e infundidas após tratamentos com radioterapia ou quimioterapia), ou o transplante alogênico (células-tronco coletadas de um doador compatível) (MAJHAIL, 2021).

Em ambos os tipos de transplantes, um regime de condicionamento deve ser seguido, como o uso intensivo de quimioterapia para eliminar células cancerosas ao máximo (autólogo) ou supressão imunológica para receber células-tronco de outro doador (alogênico) (MAJHAIL, 2021). O transplante de células-tronco hematopoéticas pode exercer duas funções terapêuticas principais: (I) promover a reconstituição da hematopoese após regimes intensivos de quimioterapia e/ou radioterapia, que comprometem a função da medula óssea; e (II), no transplante alogênico, exercer efeito antitumoral mediado por células imunes do doador, especialmente linfócitos T, capazes de reconhecer e eliminar células malignas, fenômeno denominado efeito enxerto versus tumor (*graft-versus-tumor*, GVT) (BARISIC; CHILDS, 2022).

Durante os últimos anos, a imunoterapia foi um dos principais avanços no tratamento do câncer. Essa modalidade possui a finalidade de estimular o sistema imunológico para reativar a resposta imune antitumoral e superar as vias que levam ao escape imunológico (KENNEDY; SALAMA, 2020). Atualmente, diferentes tipos de imunoterapia são existentes e podem ser utilizados, tais como os inibidores de *checkpoint* imunológico, terapia de transferência de células T, anticorpos monoclonais e vacinas contra o câncer (HAN *et al*., 2024). De maneira geral, ativar o sistema imune para eliminar tumores em pacientes é o efeito desejado, no entanto, o uso das imunoterapias é limitado, tendo em vista que efeitos adversos autoimunes podem ocorrer e promover danos inflamatórios em tecidos saudáveis.

Outra modalidade de tratamento conhecida é a terapia-alvo, que visa à administração de drogas que atuam em alvos moleculares, como genes e proteínas que são específicas para as células cancerígenas ou para o ambiente do tecido que promove o crescimento do tumor. Uma vez que estes alvos são atingidos, vias específicas relacionadas à carcinogênese e ao crescimento do tumor são bloqueadas, induzindo apoptose, bloqueio de enzimas e receptores de fator de crescimento envolvidos na proliferação, supressão de metástases, regulação do sistema imune e modificação da função de proteínas que regulam a expressão de genes (MIN; LEE, 2022).

Neste tratamento, destacam-se dois principais tipos de agentes: (I) pequenas moléculas, que atuam seletivamente sobre alvos moleculares, principalmente proteínas envolvidas em vias de sinalização relacionadas à transformação, proliferação e sobrevivência das células tumorais; e (II) anticorpos monoclonais, que reconhecem ligantes extracelulares, receptores ou proteínas presentes na superfície celular, podendo bloquear a sinalização tumoral e favorecer a destruição das células cancerosas pelo sistema imune. Apesar da maior especificidade, as terapias-alvo também podem causar efeitos adversos, como fadiga, alterações gastrointestinais, reações cutâneas, hipertensão e cardiotoxicidade, cuja ocorrência e intensidade variam conforme o alvo molecular e o agente utilizado (MIN; LEE, 2022).

CONCLUSÃO

O panorama apresentado evidencia que o câncer permanece como um dos principais problemas de saúde pública mundial, com cerca de 20,6 milhões de novos casos e 9,8 milhões de mortes estimadas em 2024, além de importantes diferenças na incidência e mortalidade entre regiões e sexos. No Brasil, a estimativa de aproximadamente 781 mil novos casos anuais para o triênio 2026–2028 reforça a magnitude da doença e a necessidade de ações contínuas de prevenção, diagnóstico e tratamento.

A compreensão dessa elevada carga epidemiológica deve estar associada ao conhecimento dos mecanismos biológicos envolvidos no desenvolvimento tumoral. A carcinogênese ocorre de forma progressiva, envolvendo alterações moleculares e celulares, aquisição das características distintivas do câncer e as etapas de iniciação, promoção e progressão. Com o avanço da doença, células tumorais podem adquirir capacidade invasiva e iniciar a cascata metastática, envolvendo invasão, intravasão, circulação, extravasão e colonização de novos tecidos. Esses eventos demonstram que o câncer não constitui apenas uma proliferação celular descontrolada, mas um processo dinâmico e multifatorial, no qual alterações genéticas, inte-

ração com o microambiente tumoral, angiogênese, escape imunológico e adaptação celular participam de sua evolução.

Nesse contexto, a diversidade biológica dos tumores também se reflete nas diferentes possibilidades terapêuticas disponíveis, que incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia, transplante de células-tronco hematopoéticas, imunoterapia e terapia-alvo, empregadas isoladamente ou de forma combinada. O conhecimento integrado da epidemiologia, das bases da carcinogênese, dos mecanismos de disseminação metastática e das estratégias terapêuticas é, portanto, essencial para a formação e atuação dos profissionais da saúde, pois favorece uma interpretação mais ampla da progressão da doença e de seu manejo. Ao mesmo tempo, a sistematização dessas informações em linguagem compreensível contribui para ampliar o conhecimento de estudantes, pacientes e da população em geral sobre a complexidade do câncer, fortalecendo a compreensão da doença e da importância das estratégias empregadas em sua prevenção, diagnóstico e tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, Z.; REHMAN, S. An Overview of Cancer Treatment Modalities. Neoplasm, v. 1, p. 139–157, 2018.

ANDERSON, R. L. *et al*. A Framework for the Development of Effective Anti-Metastatic Agents. Nature Reviews Clinical Oncology, v. 16, n. 3, p. 185–204, 2019. DOI: 10.1038/s41571-018-0134-8.

BARCELLOS-HOFF, M. H.; LYDEN, D.; WANG, T. C. The Evolution of the Cancer Niche during Multistage Carcinogenesis. Nature Reviews Cancer, v. 13, n. 7, p. 511–518, 2013. DOI: 10.1038/nrc3536.

BARISIC, S.; CHILDS, R. W. Graft-Versus-Solid-Tumor Effect: From Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Adoptive Cell Therapies. Stem Cells, v. 40, n. 6, p. 556–563, 2022. DOI: 10.1093/stmcls/sxac021.

CHEN, H. H.; KUO, M. T. Improving Radiotherapy in Cancer Treatment: Promises and Challenges. Oncotarget, v. 8, n. 37, p. 62742–62758, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.18409.

CHIANG, S. P.; CABRERA, R. M.; SEGALL, J. E. Tumor Cell Intravasation. American Journal of Physiology-Cell Physiology, v. 311, n. 1, p. C1–C14, 2016. DOI: 10.1152/ajpcell.00238.2015.

DATTANI, S. *et al*. Causes of Death. Our World in Data, 2023. Disponível em: https://ourworldindata.org/causes-of-death. Acesso em: 7 out. 2026.

DE RUYSSCHER, D. *et al*. Radiotherapy Toxicity. Nature Reviews Disease Primers, v. 5, n. 1, art. 13, 2019. DOI: 10.1038/s41572-019-0064-5.

HAN, Y. *et al*. Clinical Application of Immunogenic Cell Death Inducers in Cancer Immunotherapy: Turning Cold Tumors Hot. Frontiers in Cell and Developmental Biology, v. 12, art. 1363121, 2024. DOI: 10.3389/fcell.2024.1363121.

HANAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discovery, v. 12, n. 1, p. 31–46, 2022. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.

IMRAN, A. *et al*. Role of Molecular Biology in Cancer Treatment: A Review Article. Iranian Journal of Public Health, v. 46, n. 11, p. 1475, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2026. 168 p. ISBN 978-65-88517-52-9. Disponível em: https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/17914.

KENNEDY, L. B.; SALAMA, A. K. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 70, n. 2, p. 86–104, 2020. DOI: 10.3322/caac.21596.

KONTOMANOLIS, E. N. *et al*. Role of Oncogenes and Tumor-Suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review. Anticancer Research, v. 40, n. 11, p. 6009–6015, 2020. DOI: 10.21873/anticanres.14622.

LISKOVA, A. *et al*. Flavonoids in Cancer Metastasis. Cancers, v. 12, n. 6, art. 1498, 2020. DOI: 10.3390/cancers12061498.

LOPEZ, L. R.; BLEICH, R. M.; ARTHUR, J. C. Microbiota Effects on Carcinogenesis: Initiation, Promotion, and Progression. Annual Review of Medicine, v. 72, p. 243–261, 2021. DOI: 10.1146/annurev-med-080719-091604.

MAJHAIL, N. S. How to Perform Hematopoietic Stem Cell Transplantation. JACC: CardioOncology, v. 3, n. 5, p. 742–746, 2021. DOI: 10.1016/j.jaccao.2021.09.012.

MIN, H. Y.; LEE, H. Y. Molecular Targeted Therapy for Anticancer Treatment. Experimental & Molecular Medicine, v. 54, n. 10, p. 1670–1694, 2022. DOI: 10.1038/s12276-022-00864-3.

MITTAL, V. Epithelial Mesenchymal Transition in Tumor Metastasis. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, v. 13, p. 395–412, 2018. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043854.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Cancer. 2021. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cancer. Acesso em: 4 out. 2026.

SANTOS, D. A. R. *et al*. MicroRNA Biomarkers as Promising Tools for Early Colorectal Cancer Screening—A Comprehensive Review. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 13, art. 11023, 2023. DOI: 10.3390/ijms241311023.

SENO, M. A Landscape of Cancer Initiation and Cancer Stem Cells. Cancers, v. 17, n. 2, art. 203, 2025. DOI: 10.3390/cancers17020203.

SMITH, H. A.; KANG, Y. The Metastasis-Promoting Roles of Tumor-Associated Immune Cells. Journal of Molecular Medicine, v. 91, n. 4, p. 411–429, 2013. DOI: 10.1007/s00109-013-1021-5.

SUNG, H. *et al*. Global Cancer Statistics 2024: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 34 Cancers in 186 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, v. 76, n. 4, art. e70090, 2026. DOI: 10.3322/caac.70090.

WELCH, D. R.; HURST, D. R. Defining the Hallmarks of Metastasis. Cancer Research, v. 79, n. 12, p. 3011–3027, 2019. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0458.

ZAFAR, A. *et al*. Advancements and Limitations in Traditional Anti-Cancer Therapies: A Comprehensive Review of Surgery, Chemotherapy, Radiation Therapy, and Hormonal Therapy. Discover Oncology, v. 16, art. 607, 2025. DOI: 10.1007/s12672-025-02198-8.

ZAVYALOVA, M. V. *et al*. Intravasation as a Key Step in Cancer Metastasis. Biochemistry (Moscow), v. 84, n. 7, p. 762–772, 2019. DOI: 10.1134/S0006297919070064.

ZHANG, S. *et al*. Tumor Initiation and Early Tumorigenesis: Molecular Mechanisms and Interventional Targets. Signal Transduction and Targeted Therapy, v. 9, art. 149, 2024. DOI: 10.1038/s41392-024-01848-7.