

---

CÂNCER OCUPACIONAL  
E MECANISMOS  
CARCINOGENÉTICOS\*

---

*G. Thériault*

As duas últimas décadas têm sido férteis em descobertas relativas aos mecanismos do câncer. Durante este tempo, muitos agentes químicos e físicos presentes no ambiente de trabalho vêm sendo apontados como fatores que determinam riscos elevados de câncer entre os trabalhadores expostos. Será que o conhecimento adquirido a respeito dos cânceres ocupacionais pode servir como chave no sentido de melhor compreensão futura do mecanismo da carcinogênese?

INICIAÇÃO – PROMOÇÃO

A primeira e, provavelmente, mais significativa observação já registrada em qualquer momento é a que afirma que o câncer se desenvolve em duas

---

\* Tradução: *Ronaldo A. de Souza & Francisco Inácio Bastos*

etapas: iniciação e promoção. Iniciação é um dano permanente ao material genético da célula através de mutação. Este evento é essencial na geração do câncer. Sem ele, não haveria câncer. Entretanto, a iniciação não é suficiente para produzir o câncer por si só (embora existam exemplos no sentido contrário, de potentes substâncias químicas iniciadoras após exposição contínua). A iniciação deve ser seguida pela ação de um promotor. Este não causa câncer por si só, mas sua colaboração é essencial para permitir que a célula já iniciada torne-se um câncer. O promotor permite a expressão do câncer.

O conceito de iniciação-promoção é proveniente de observações secundárias à experimentação animal. Descobriu-se que, pincelando a pele de um animal com uma substância carcinogênica como dimetilbenzantraceno (DMBA), um hidrocarboneto aromático polinuclear, não se estabelece um câncer. O mesmo acontece com outro carcinógeno, o tetradecanoilforbol (TPA), que é um éster do forbol. Mas se o TPA é aplicado depois que o animal é pincelado com o DMBA, o câncer irá se desenvolver. O DMBA causa dano ao DNA da célula, e a partir daí o TPA permite que este dano se expresse sob a forma de um câncer. O DMBA é o iniciador, e o TPA é o promotor.

Este conceito teve imenso impacto na forma como os cientistas desenvolveram pesquisas subseqüentes sobre o câncer. Ele ainda constitui a linguagem mais comum hoje em uso.

## PROTO-ONCOGENES – GENES SUPRESSORES DE TUMORES

As duas últimas décadas vêm testemunhando um desenvolvimento impressionante da biologia molecular e, com isto, maior compreensão da genética do câncer. Ao identificar a localização exata do gene em que a mutação carcinogênica tem lugar, os modernos biólogos moleculares nos estão trazendo para dentro do mundo da célula, onde somos postos em contato com uma série de eventos que devem constituir elementos do ambíguo mecanismo desta enfermidade (Alberts et al., 1994).

Uma célula cancerosa é uma célula que entrou em estado de multiplicação incontrolável; em outras palavras, se torna 'louca'. Não mais responde às mensagens que lhe são enviadas por células vizinhas; comporta-se de forma egoísta; multiplica-se de uma maneira totalmente desordenada; é pobremente diferenciada, ainda que morra em decorrência disto; tem a capacidade de gerar seus próprios vasos nutrientes; pode destruir tecidos e se espalhar através de estruturas subjacentes; pode, ainda, invadir o sangue e vasos linfáticos e migrar para diferentes partes do corpo onde tem a capacidade de se aderir a tecidos e dar origem a metástases.

Esta definição de câncer indica que há muitos eventos envolvidos na carcinogenicidade, e muitos deles terão de ser devidamente explicados, de modo a possibilitar a compreensão do mecanismo do câncer.

Os cientistas descobriram que existem genes que estimulam o crescimento da célula e outros que o detêm. Entre os genes de crescimento, há alguns que, caso sofram mutação, irão servir de estopim a um crescimento ilimitado. Eles são denominados proto-oncogenes, que, uma vez ativados, tornam-se oncogenes. Essa ativação, passo essencial na carcinogênese de uma célula, por muito tempo foi considerada a marca registrada do câncer; entretanto, hoje parece ser insuficiente por si só para fazer com que uma célula se torne, de fato, cancerosa. A razão disto é que o crescimento de uma célula pode e é normalmente interrompido por outra série de genes, os supressores de tumores. Esses genes possuem a capacidade de interromper o crescimento de uma célula cancerosa; por este motivo, devem estar danificados (por mutação) para que uma célula possa crescer indefinidamente. Até o momento, não mais do que sessenta oncogenes foram identificados, e o número de novos genes supressores de tumores tem aumentado regularmente.

Em oposição a uma compreensão inicial de que um único gene em mutação era o marcador da célula cancerosa, os biólogos moleculares afirmam que deve haver muitos eventos mutacionais no interior de uma célula, tanto em proto-oncogenes como em genes supressores de tumores, antes que o crescimento de uma célula se torne incontrolável.

Um exemplo clássico desta concepção de multimutação na gênese do câncer é o de colo-retal humano. No homem, o câncer do cólon é conhecido por seu desenvolvimento crônico após a idade de 55 anos. Em sua história natural, apresenta-se, primeiro, como um pólipó benigno que se torna maligno

com o decorrer do tempo. Os cientistas vêm analisando o material genético desse tumor em diferentes estágios de seu desenvolvimento. Através deste procedimento, eles puderam identificar sete diferentes genes mutantes, alguns deles proto-oncogenes e outros genes supressores de tumores. Ademais, essas mutações desenvolvem-se não de uma forma aleatória, mas segundo uma ordem cronológica, com algumas mutações aparecendo no início do processo, quando a célula é ainda bem diferenciada e apenas em estágio de ativa multiplicação normal (que corresponde à fase de pólipo do tumor), e outras aparecendo mais tarde, quando o tumor encontra-se em estágio avançado de carcinogenicidade. Este exemplo é utilizado como evidência de que a formação do câncer necessita de muitos eventos mutacionais antes de a célula tornar-se totalmente maligna.

A descoberta da proto-oncogênese e dos genes supressores de tumores e a observação de que cânceres ‘maduros’ contêm diversos genes mutantes deixaram pouca dúvida de que as mutações são essenciais ao desenvolvimento do câncer.

## A ESPECIFICIDADE DA MUTAÇÃO

Pesquisa recente desdobrou os limites de nossa compreensão para ainda mais além. Observou-se que mineiros de urânio que desenvolveram câncer de pulmão, após exposição a produtos de derivados do radônio (*radon daughters*) – radiação alfa –, apresentavam uma taxa extraordinariamente elevada (31%) de mutação específica do códon 249 do gene P53, comparada a uma taxa de menos de 1% relativa aos demais pacientes com câncer de pulmão. Concluiu-se que a mutação do códon 249 deve ser um marcador do câncer de pulmão induzido pelo radônio (Taylor et al., 1994). Isto pode indicar que substâncias químicas carcinogênicas causariam uma alteração genética muito específica e que essas mutações devem ser utilizadas, no futuro, como marcadores confiáveis do agente causal que contribuiu para este determinado câncer.

## GENOTOXICIDADE – EPIGENICIDADE

Observações diárias do câncer levaram os cientistas a perceber que, no âmbito da iniciação/mutação e das fases promotoras da carcinogenicidade, há mais do que um único mecanismo envolvido. Por exemplo, ficou claro que a radiação ionizante causa câncer de forma muito mais direta do que o cloreto de vinil, e que a forma pela qual os hormônios estrogênicos contribuem para a progressão do câncer de mama é muito diferente de como asbesto causa o câncer de pulmão. Para tentar explicar essas diferenças, a designação iniciação-promoção foi ampliada para o conceito mais descritivo de genotoxicidade-epigenicidade.

Genotoxicidade refere-se a eventos que causam danos ao material genético da célula (que constituem a marca registrada dos agentes iniciadores) e epigenicidade refere-se a eventos que têm lugar fora dos genes (onde se supõe atuar os agentes promotores).

Para tentar explicar os, aparentemente, diversos modos de ação que têm lugar sob estes dois conceitos obviamente amplos, Weisburger & Williams (no prelo) propuseram uma nova classificação das substâncias químicas carcinogênicas (ver Quadro 1).

Eles dividiram as substâncias químicas genotóxicas em duas categorias: as que interagem diretamente com o DNA e as que necessitam de uma conversão por meio de mudanças metabólicas antes que possam causar dano ao DNA, as quais denominaram ativação-dependente. Na primeira categoria, eles incluem substâncias que agem através de potentes reações eletrofílicas como o etileno-imina, o éter bis (clorometil), os agentes alquilantes e aquelas que alteram a replicação de DNA, tais como o níquel e o cromo hexavalente. Na categoria ativação-dependente, eles incluem substâncias tais como o monômero de cloreto de vinil, o benzopireno, a 2-naftilamina e a 2-amino-3-metilimidazo(4,5)-quinolina dimetilnitrosamina, que necessitam de uma modificação metabólica tal como os dióis reativos, ou a transformação epóxida antes de danificar a célula de DNA.

As substâncias químicas carcinogênicas epigenéticas estão agrupadas sob seis categorias, que resultam de agudas observações clínicas. A primeira compreende substâncias químicas que derivam suas propriedades carcino-

gênicas simplesmente de sua conformação física, tais como o asbesto, os polímeros ou as folhas laminadas. Os autores as denominam carcinógenos em estado-sólido. O mecanismo de sua ação permanece obscuro, mas possivelmente compreende um incremento do ciclo celular e geração de radicais 'hidroxi-'. Os hormônios constituem o segundo grupo. Sabe-se que estrogênios e a prolactina interagem com o câncer de mama feminino; sua presença acelera a progressão do câncer, e sua supressão é um adjuvante reconhecido em um tratamento bem-sucedido. Nesta categoria os autores incluem o estradiol, o dietilbestrol e o imitrole.

Tratamentos com imunossupressores se fazem acompanhar por um risco ampliado de câncer. Parece que drogas como a azatioprina, o soro antilinfocítico ou a ciclosporina A estimulam neoplasias induzidas por vírus, transplantadas ou metastáticas. Elas constituem a terceira categoria dos carcinógenos epigenéticos. O quarto grupo inclui substâncias que aumentam a geração de radicais 'hidroxi-' ou sobrecarregam a defesa celular. Tais substâncias incluem o clofibrato e o dietil-hexilftalato. Elas são denominadas proliferadoras do peroxissomo.

No quinto grupo, os autores incluem substâncias que, em doses específicas, matam células, aumentam a regeneração e aceleram o ciclo celular. Elas são denominadas simplesmente citotoxinas e compreendem o hidroxinisol butilado, o nitrilotriacetato e o carbono tetracloreto. Finalmente, em sua última categoria, os autores incluem substâncias que reconhecidamente incrementam o efeito de substâncias químicas genotóxicas. Estas substâncias incluem os ésteres forbol, os fenóis, os ácidos biliares e a sacarina sódica, que freqüentemente aumentam a velocidade do ciclo celular e induzem a geração da enzima ornitina descarboxilase, um marcador da atividade de reparação do DNA.

## Quadro 1 – Carcinógenos ocupacionais conhecidos

Exposição ocupacional	Localização do câncer
Asbestos	Pleura, peritônio, pulmão
Aminas aromáticas B-naftalamina 4-aminobifenil Benzidina Nitroaminas	Bexiga urinária
Arsênico	Pulmão, pele
Benzeno	Leucemia (ANLL)
Éter bis (clorometil)	Pulmão ( <i>oat cell</i> )*
Crômio (hexavalente)	Pulmão
Radiação ionizante	Pulmão
Óleos minerais	Leucemia, outros (cérebro, pele)
Gás mostarda	Pele (escroto)
Níquel (óxido de)	Pulmão
Hidrocarbonetos poliaromáticos (PAHs)	Pulmão, bexiga urinária
Rádio	Ossos (sarcoma)
Radônio	Pulmão
Fuligem, alcatrão	Pele (escroto)
Radiação ultravioleta	Pele
Monômero de cloreto de vinil	Fígado (angiossarcoma)
Feridas, cortes na pele	Pele
Álcool	Garganta, laringe

\* A denominação inglesa original é utilizada habitualmente. As células lembram a forma da aveia (*oat*).

## A CAUSA DE MUTAÇÃO

Mas o que causa as mutações? Propõem-se duas teorias. Alguns acreditam que as mutações são causadas por um agente físico ou químico que danifica o conteúdo de DNA de uma célula de forma direta e dá origem a gene ou genes causadores do câncer. Eles são os proponentes do que pode ser denominado como a teoria da mutação. Esta é a teoria mais difundida e corresponde adequadamente ao mecanismo hipotético do câncer secundário a uma exposição a carcinógenos potentes como as radiações ionizantes. Por outro lado, há quem acredite que o câncer é essencialmente decorrente de um evento fortuito que resulta de um grande número de mutações que, constantemente, tem lugar na célula, onde uma destas mutações dá origem a um oncogene ou a um gene supressor de tumor. Estes últimos podem ser denominados como os proponentes da teoria da mitogênese. Para eles, qualquer substância que estimula o crescimento celular aumenta a mutagenicidade e, com isso, o risco de câncer.

Um defensor dessa teoria do acaso é Bruce Ames, o inventor do teste da carcinogenicidade, com base no poder mutagênico de substâncias químicas. No curso de suas pesquisas, Ames constatou que uma vasta proporção de substâncias químicas ambientais (estimadas em aproximadamente 50%) eram carcinógenas para os roedores quando administradas aos animais em altas doses e que, surpreendentemente, ampla proporção de substâncias químicas reconhecidamente carcinogênicas (aproximadamente 40%) não eram mutagênicas em testes realizados em placas de Petri. Isto aumentou a sua suspeita acerca do valor dos testes de mutagenicidade e carcinogenicidade. Ademais, ele observou que substâncias químicas endógenas formadas naturalmente durante os processos metabólicos normais não eram menos carcinogênicas do que substâncias químicas exógenas. E elas estão presentes no corpo em concentrações que são muito mais altas – por muitas ordens de magnitude – do que os agentes exógenos. Ames sustenta que “as taxas endógenas de dano infligido ao DNA são deste modo tão altas que deve ser difícil para mutações exógenas aumentarem este dano de forma significativa, em níveis normais de exposição humana”(Ames & Gold, 1990a).

Como um mecanismo alternativo, Ames propõe que o câncer é simplesmente a consequência lógica e esperada do simples acaso, em decorrência do grande incremento nos eventos mutacionais que ocorrem quando o cres-



cimento da célula é posto em movimento por alguma agressão celular crônica ou de maior monta. Ele afirma que “testar animais com máximas doses toleradas (MTD) é equivalente a infligir-lhes injúrias de modo crônico, o que, através da divisão celular crônica, implica um alto risco de câncer” (Ames & Gold, 1990a).

Mas quem está certo? Os proponentes da teoria da mutação ou aqueles que sustentam a teoria da mitogênese? É neste aspecto que os cânceres ocupacionais podem talvez oferecer algumas indicações úteis.

## O QUE OS CÂNCERES OCUPACIONAIS REVELAM SOBRE O MECANISMO DE CARCINOGENESE

O Quadro 2 lista os carcinógenos ocupacionais mais amplamente aceitos. Com relação a alguns deles, o mecanismo de ação parece relativamente óbvio, com relação a outros ele é suspeito e, quanto a muitos, completamente desconhecido. Esforçamo-nos em classificar esses cânceres de acordo com a teoria da mutação ou da mitogênese.

## Quadro 2 – Classes de substâncias químicas carcinogênicas

Tipo	Modo de ação	Exemplo
<p>A. Genotóxico</p> <p>1. Ativação-independente</p> <p>2. Ativação-dependente</p> <p>3. Ativação-independente; inorgânica</p>	<p>Eletrófilos, composto orgânico, genotóxico, interação com o DNA</p> <p>Requer conversão através da ativação metabólica pelo hospedeiro ou <i>in vitro</i> para o tipo 1</p> <p>Não diretamente genotóxico, leva a mudanças no DNA por alterações seletivas na fidelidade da replicação do DNA</p>	<p>Imino etileno; éter bis (clorometil); agentes alquilantes</p> <p>Cloreto de vinil, benzo(a)pireno, 2-naftilamina, 2-amino 3-metilimidazo[4,5-] quinolina, dimetilnitrosamina</p> <p>Níquel, cromo, cádmio</p>
<p>B. Epigenético</p> <p>1. Carcinógeno de estado sólido</p> <p>2. Hormônio</p> <p>3. Imunossupressor</p> <p>4. Indutor da proliferação do peroxissoma</p> <p>5. Citotóxica</p> <p>6. Promotor</p>	<p>Geralmente afeta somente células e tecidos mesenquimais; forma física tem papel vital; mecanismo exato desconhecido, podendo aumentar o ciclo celular e a geração de radicais hidroxil-</p> <p>Altera principalmente o equilíbrio do sistema endócrino e sua diferenciação; freqüentemente atua como promotor; habitualmente não é genotóxico</p> <p>Estimula principalmente neoplasmas 'induzidos por vírus', transplantados ou metastáticos; habitualmente não é genotóxico</p> <p>Aumenta a produção de radicais hidroxil-, sobrecarregando as defesas celulares</p> <p>Não é genotóxico ou carcinogênico; acima de dosagens específicas, mata células, aumenta a regeneração e o ciclo celular; pode causar inflamação</p> <p>Não é genotóxico ou carcinogênico, mas aumenta o efeito de agentes do tipo 1 ou do tipo 2; freqüentemente aumenta o ciclo celular; induz enzimas como a ornitina decarboxilase</p>	<p>Polímeros ou folhas metálicas; asbestos</p> <p>Estradiol, dietil-estilbestrol, amitrole</p> <p>Azatioprina, soro antilinfocítico, ciclosporina A</p> <p>Clofibrato, dietil-hexilftalato</p> <p>Hidroxianisol butilado; nitrilotriacetato; tetracloreto de carbono</p> <p>Ésteres de forbol, fenóis, ácidos biliares, sacarina sódica</p>

Fonte: Adaptada de Weisburger & Williams (no prelo).

Foi relativamente fácil pôr sob a rubrica 'mutação' alguns carcinógenos ocupacionais que podem agir diretamente no âmbito do DNA como a radiação ionizante, o rádio e o radônio. Foi igualmente fácil inserir sob a categoria mitogênese carcinógenos que impõem um dano direto às células e servem como estopim de uma resposta reparadora (curando e cicatrizando). Entre eles incluímos o asbesto, os ferimentos e o álcool. Mas, quanto aos outros carcinógenos listados, a classificação se torna mais difícil.

Os metais (crômio hexavalente, óxidos de níquel e, possivelmente, o arsênico) são propostos por Weisburger & Williams como substâncias capazes de alterar a replicação de DNA e, portanto, alterar diretamente a expressão genética. Eles foram considerados por estes autores como genotóxicos. Entretanto, pode-se perceber que os trabalhadores para quem um risco ampliado foi relatado eram, em sua maioria, trabalhadores metalúrgicos expostos simultaneamente a uma mistura de contaminantes, muito freqüentemente ainda complementada pelo hábito de fumar. Isto pode indicar que essas substâncias químicas também agem por meio da alteração do ciclo celular e do crescimento da célula e, por este motivo, se enquadrariam no mecanismo da mitogênese.

As aminas aromáticas são potentes carcinógenos da bexiga urinária. Acredita-se que elas sejam mutágenos, através da ação de seus metabólitos eletrofílicos. Isto é amplamente aceito. Entretanto, há alguma possibilidade de que elas possam ser mitógenos. Trabalhadores que desenvolveram câncer de bexiga, após exposição a aminas aromáticas, muito freqüentemente trabalhavam em ambientes quentes, os quais acarretam transpiração intensa. Isto deve implicar o aumento de urinas concentradas altamente irritantes para a parede da bexiga e agressiva para suas camadas internas de células.

O mecanismo pelo qual o benzeno causa leucemia em baixas concentrações é desconhecido. Em elevadas doses, entretanto, o benzeno causa anemia aplástica, e é na fase regenerativa da hematopoiese que as leucemias aparecem. Isto coloca-se a favor de um mecanismo de mitogênese.

O éter bis(clorometil) e os gases mostarda (agentes alquilantes) têm o potencial de interagir diretamente com o DNA através de reações eletrofílicas. Entre todas as substâncias químicas mutagênicas exógenas, elas são provavelmente as mais potentes. Todavia, o fato de que os casos de câncer de pulmão que aparecem depois da exposição aos gases mostarda ocorrem após

exposições de grande intensidade pode indicar ainda, uma vez mais, que o mecanismo relevante implicado é o do reparo celular posterior a um dano celular severo.

Os cânceres de pele (na maior parte das vezes do saco escrotal) relatados após exposição a óleos minerais, fuligem e alcatrão são atribuídos aos hidrocarbonetos poliaromáticos (PAHs), componentes destes contaminantes. O mecanismo de ação dos PAHs é desconhecido. Na verdade, os PAHs não são uma única substância, mas uma ampla mistura de substâncias químicas, muitas delas já incluídas na listagem apresentada. De modo geral, as pessoas expostas a contaminantes que incluem os PAHs são marcadamente afetadas, tendo a pele impregnada pela exposição crônica nos seus locais de trabalho. É provável que essas substâncias químicas também atuem através da agressão celular crônica da pele (e dos pulmões).

A luz ultravioleta pode muito provavelmente atuar tanto como radiação ionizante, danificando o DNA diretamente, ou causando danos à pele exposta, forçando uma renovação celular acelerada, agindo, desse modo, como um mitógeno.

O monômero de cloreto de vinil foi incluído entre os mitógenos, e não entre os agentes mutagênicos. Isto porque sabe-se que o monômero de cloreto de vinil dá lugar a um potente metabólito eletrofílico, capaz de interagir com o DNA e provocar mutações. Entretanto, exames patológicos do fígado dos trabalhadores expostos ao cloreto de vinil que desenvolveram angiossarcomas revelaram órgãos profundamente danificados por cirroses e cicatrizes (Delorme & Thériault, 1978). Além disso, muitos trabalhadores expostos ao cloreto de vinil desenvolveram cirrose, embora não houvesse angiossarcoma. Quando a carga de exposição foi reduzida, nenhum caso adicional de angiossarcoma foi relatado. Isto indica que esses cânceres são antes decorrentes da fase ativa do ciclo celular e da mitogênese do que da mutação direta produzida pelo cloreto de vinil.

## CONCLUSÃO

Nesta revisão dos carcinógenos ocupacionais conhecidos, do ponto de vista da mutagenicidade direta ou da mitogênese acelerada, procurou-se analisar o que os cânceres ocupacionais podem revelar sobre o mecanismo da carcinogenicidade. É espantoso perceber o quão freqüente, na grande maioria dos exemplos listados no Quadro 2, o mecanismo da mitogênese pode ser invocado, em algumas ocasiões, com muita certeza (asbesto, fermentos, álcool), e em outras, com uma suspeita razoavelmente bem fundamentada (metais, benzeno, PAHs, luz ultravioleta, monômero de cloreto de vinil).

Os exemplos em que um mecanismo mutagênico pode ser identificado com grande certeza são mais raros (radiações ionizantes, rádio, radônio), e todos eles resultam de exposições a elementos físicos (radiações) exclusivos das substâncias químicas. Os outros exemplos permanecem ambíguos – aminas aromáticas, éter bis (clorometil), crômio hexavalente, gases mostarda.

Em sua defesa do mecanismo da mitogênese como explicação dos cânceres no homem, Ames & Gold (1990b) escreveram: “Com relação às substâncias químicas associadas ao câncer ocupacional, a exposição de trabalhadores geralmente têm ocorrido em doses quase-tóxicas, que provavelmente causariam proliferação celular”. Esta afirmação é certamente exagerada, mas deve-se reconhecer que, exceto para o câncer secundário às energias veiculadas pela radiação (e mesmo esta observação pode ser posta em questão), a maioria dos cânceres ocupacionais pode ser a expressão da agressão celular e da reparação celular subsequente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTS, B. et al. *Molecular Biology of the Cell*. 3ed. Nova York/Londres: Garland Publishing Inc., 1994.

AMES, B. N. & GOLD, L. S. Too many rodent carcinogens: mitogenesis increases mutagenesis. *Science*, 9701-1, 1990a.

AMES, B. N. & GOLD, L. S. Misconceptions on pollution and the causes of cancer. *Angewandte Chemie International Ed. in English*, 29:1.197-1.208, 1990b.

DELORME, F. & THÉRIAULT, G. Ten cases of angiosarcoma of the liver in Shawinigan, Québec. *Journal of Occupational Medicine*, 20:338-340, 1978.

TAYLOR, J. A. et al. P53 Mutation hotspot in radon associated lung cancer. *Lancet*, 343:86-87, 1994.

WEISBURGER, J. H. & WILLIAMS, J. M. Causes of cancer. In: MURPHY, G. P. & LAUREN JR, W. (Ed.) *American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology*. 2.ed. Atlanta: American Cancer Society. (No prelo)