





## INTRODUÇÃO

Neste capítulo, pretende-se abordar de forma sintética as alterações morfológicas e funcionais apresentadas pelas células dos tumores malignos. Para tanto, com o propósito de facilitar a compreensão dessas alterações, assinalam-se alguns postulados referentes ao comportamento biológico das células normais.

As células normais de todo organismo vivo coexistem em perfeita harmonia citológica, histológica e funcional, harmonia esta orientada no sentido da manutenção da vida. De acordo com suas características morfológicas e funcionais, determinadas pelos seus próprios códigos genéticos, e com sua especificidade, as células estão agrupadas em tecidos, os quais formam os órgãos.

Os mecanismos que regulam o contato e a permanência de uma célula ao lado de outra, bem como os de controle do seu crescimento, ainda constituem uma das áreas menos conhecidas da biologia. Sabe-se que o contato e a permanência de uma célula junto à outra são controlados por substâncias intracitoplasmáticas, mas ainda é pouco compreendido o mecanismo que mantém as células normais agregadas em tecidos. Ao que parece, elas se reconhecem umas às outras por processos de superfície, os quais ditam que células semelhantes permaneçam juntas e que determinadas células interajam para executarem determinada função orgânica.

Sabe-se também que o crescimento celular responde às necessidades específicas do corpo e é um processo cuidadosamente regulado. Esse crescimento envolve o aumento da massa celular, duplicação do ácido desoxirribonucléico (ADN) e divisão física da célula em duas células filhas idênticas (mitose). Tais eventos se processam por meio de fases conhecidas como G1 - S - G2 - M, que integram o ciclo celular.

Nas células normais, restrições à mitose são impostas por estímulos reguladores que agem sobre a superfície celular, os quais podem resultar tanto do contato com as demais células como da redução na produção ou disponibilidade de certos fatores de crescimento. Fatores celulares específicos parecem ser essenciais para o crescimento celular, mas poucos deles são realmente conhecidos.

É certo que fatores de crescimento e hormônios, de alguma forma, estimulam as células para se dividir. Entretanto, eles não têm valor nutriente para as células nem desempenham um papel conhecido no metabolismo. Presumivelmente, apenas sua capacidade de ligar-se a receptores específicos de superfície celular os capacita a controlar os processos celulares.

O mecanismo de controle do crescimento celular parece estar na dependência de fatores estimulantes e inibidores, e, normalmente, ele estaria em equilíbrio até o surgimento de um estímulo de crescimento efetivo, sem ativação do mecanismo inibidor. Tal estímulo ocorre quando há exigências especiais como, por exemplo, para reparo de uma alteração tissular. As células sobreviventes se multiplicam até que o tecido se recomponha e, a partir daí, quando ficam em íntimo contato umas com as outras, o processo é paralisado (inibição por contato).

Em algumas ocasiões, entretanto, ocorre uma ruptura dos mecanismos reguladores da multiplicação celular e, sem que seja necessário ao tecido, uma célula começa a crescer e dividir-se desordenadamente. Pode resultar daí um clone de células descendentes, herdeiras dessa propensão ao crescimento e divisão anômalos, insensíveis aos mecanismos reguladores normais, que resulta na formação do que se chama tumor ou neoplasia, que pode ser benigna ou maligna. A carcinogênese refere-se ao desenvolvimento de tumores malignos, estudada com base nos fatores e mecanismos a ela relacionados.

# Oncogênese

O organismo humano encontra-se exposto a múltiplos fatores carcinogênicos, com efeitos aditivos ou multiplicativos. Sabe-se que a predisposição individual tem um papel decisivo na resposta final, porém não é possível definir em que grau ela influencia a relação entre a dose e o tempo de exposição ao carcinógeno e a resposta individual à exposição.

Independentemente da exposição a carcinógenos, as células sofrem processos de mutação espontânea, que não alteram o desenvolvimento normal da população celular como um todo. Estes fenômenos incluem danos oxidativos, erros de ação das polimerases e das recombinases e redução e reordenamento cromossômico. Há também que se considerar a vigilância imunológica como mecanismo de correção ou exclusão das células mutantes.

Os fenômenos de mutação espontânea podem condicionar uma maior ou menor instabilidade genômica, que pode ser crucial nos processos iniciais da carcinogênese, como consequência de aneuploidia e ampliações genéticas.

Em síntese, a carcinogênese pode iniciar-se de forma espontânea ou ser provocada pela ação de agentes carcinogênicos (químicos, físicos ou biológicos). Em ambos os casos, verifica-se a indução de alterações mutagênicas e não-mutagênicas ou epigenéticas nas células.

A incidência, a distribuição geográfica e o comportamento de tipos específicos de cânceres estão relacionados a múltiplos fatores, incluindo sexo, idade, raça, predisposição genética e exposição a carcinógenos ambientais. Destes fatores, os ambientais são, provavelmente, os mais importantes. Os carcinógenos químicos (particularmente aqueles presentes no tabaco e resultantes de sua combustão e metabolismo), bem como determinados agentes, como os azocorantes, aflatoxinas e benzeno, foram claramente implicados na indução de câncer no homem e animais.

Certos vírus de ADN do grupo herpes e papiloma, bem como vírus de ácido ribonucléico (ARN) do tipo C, foram também implicados como agentes produtores de câncer em animais, podendo ser igualmente responsáveis por alguns cânceres no homem.

O tempo para a carcinogênese ser completada é indeterminável, podendo ser necessários muitos anos para que se verifique o aparecimento do tumor. Teoricamente, a carcinogênese pode ser interrompida em qualquer uma das etapas, se o organismo for capaz de reprimir a proliferação celular e de reparar o dano causado ao genoma. Seria redundante salientar que a suspensão da exposição a agentes carcinogênicos é condição sine qua non para a interrupção da carcinogênese. A figura 29 busca sintetizar as diversas etapas da carcinogênese.



Figura 29 - As etapas da carcinogênese

Fonte: INCA (2002, p. 58)

## Oncogênese física

A energia radiante, solar e ionizante, é o mais importante carcinógeno físico. Cânceres de mama, ossos e do intestino são menos suscetíveis à carcinogênese por este tipo de radiação.

O mecanismo da carcinogênese pela radiação reside na sua capacidade de induzir mutações. Essas mutações podem resultar de algum efeito direto da energia radiante ou de efeito indireto intermediado pela produção de radicais livres a partir da água ou do oxigênio. As radiações na forma de partículas (como partículas alfa e nêutrons) são mais carcinogênicas do que a retenção eletromagnética (raios X, raios gama).

### Raios ultravioleta (RUV)

A radiação ultravioleta natural, proveniente do sol, pode causar câncer de pele. Há que se considerar dois tipos de RUV: os RUV-A (320-400 nm) e RUV-B (280-320 nm). Os RUV-B são carcinogênicos e sua ocorrência tem aumentado muito com a destruição da camada de ozônio. Por sua vez, os RUV-A não sofrem influência da camada de ozônio e causam câncer de pele em quem se expõe a doses altas e por um longo período de tempo.

Dois mecanismos podem estar envolvidos na indução do câncer por raios ultravioleta: lesão do ADN pela formação de dímeros de pirimidina e imunossupressão.

## Radiação ionizante

As radiações eletromagnéticas e na forma de partículas são todas carcinogênicas e a sua ação perniciosa é evidenciada em várias circunstâncias:

Os mineiros que trabalham com elementos radioativos apresentam risco aumentado de câncer de pulmão.

A incidência de certas formas de leucemia esteve e está acentuadamente aumentada em sobreviventes das bombas atômicas lançadas sobre o Japão e do acidente atômico ocorrido em Chernobyl.

## Oncogênese química

A oncogênese química é um processo seqüencial, dividido em duas fases – a iniciação e a promoção.

A primeira etapa (iniciação) consiste de um fator iniciador ou carcinogênico que causa dano ou mutação celular. A mutação dos ácidos nucléicos é o fenômeno central da etapa de iniciação da carcinogênese. As células "iniciadas" permanecem latentes até que sobre elas atuem agentes promotores.

A segunda etapa (promoção) estimula o crescimento da célula que sofreu mutação, e pode acontecer a qualquer momento, após a transformação celular inicial. Os fatores de promoção podem ser agentes químicos (p. ex. asbesto), processo inflamatório, hormônios, fatores que atuam no crescimento celular normal. É importante destacar que o agente promotor não tem ação mutagênica nem carcinogênica e que, para conseguir efeito biológico, deve persistir no ambiente. Isto significa que seus efeitos revertem-se, caso a exposição a ele seja suspensa, sendo esta a grande diferença existente, entre ele e o agente carcinogênico, decisiva para as ações preventivas do câncer.

Muitos dos agentes carcinogênicos químicos encontram-se no meio ambiente humano e relacionam-se a hábitos sociais, alimentares ou ocupacionais. Nos processos de iniciação e promoção, a célula ainda pode encontrar-se sob a ação dos fatores de inibição do crescimento, e o resultado final dependerá do balanço obtido entre estes fatores e a intensidade das alterações provocadas na células pela ação dos agentes iniciadores e promotores.

## Oncogênese biológica

Diversos vírus de ADN e de ARN produzem cânceres em animais, e alguns foram implicados na gênese do câncer humano. Entre os vírus de ADN, encontram-se os do Papilomavírus humano (HPV), de Epstein-Barr (EBV) e o da hepatite B (HBV).



Os vírus de ARN (retrovírus) se relacionam mais raramente com o câncer humano. O único comprovadamente oncogênico é o retrovírus HTLV 1, responsável pela leucemia/linfoma da célula T do adulto e pelo linfoma cutâneo de célula T.

Os vírus agem pela incorporação do seu ADN (ou, no caso dos retrovírus, do ADN transcrito de seu ARN pela enzima transcriptase reversa) ao da célula hospedeira, que passa a ser utilizada para a produção de novos vírus. Durante este processo, ou mesmo anos após ele, pode haver a inativação de anti-oncogenes celulares pelas proteínas virais (dando-se a imortalização da célula pela inibição da apoptose) ou a ativação de proto-oncogenes humanos ou virais (que estimulam a replicação celular). Diversos estudos demonstram que apenas essas alterações genômicas, isoladamente, não são capazes de induzir a transformação maligna de uma célula. Para que esta aconteça, são necessárias mutações adicionais, muito facilitadas pelas freqüentes mitoses que ocorrem nas células infectadas.

Diversos outros agentes biológicos são suspeitos de promoverem a carcinogênese, entre eles, o *Helicobacter pylori*, uma das bactérias mais prevalentes no homem, responsável pela gastrite crônica.

Acredita-se que os agentes carcinogênicos biológicos atuem como promotores da proliferação celular, criando condições propícias para mutações por erros de transcrição do ADN.

## Oncogenes

A descoberta de que os oncogenes causadores de tumores estão relacionados aos genes normais levantou várias questões sobre o papel destes genes no crescimento e desenvolvimento (diferenciação) das células normais e tumorais. Parece certo que etapas da iniciação e promoção de um tumor e a própria existência de uma neoplasia maligna depende da expressão (manifestação do efeito) aumentada de oncogenes, ocasionada por amplificação (aumento do número de cópias do gene), por expressão alterada de genes repressores ou por mutações críticas em áreas de determinado oncogene.

A estimulação da proliferação celular normal é quase sempre desencadeada por fatores de crescimento que se ligam aos receptores dispostos nas membranas celulares. O sinal recebido por esses receptores é transmitido para o citoplasma e, por fim, para o núcleo. Os fatores de crescimento (FC) são polipeptídeos que regulam a proliferação celular, bem como outras funções celulares, como a deposição e resolução de proteínas da matriz extracelular, a manutenção da viabilidade celular, a diferenciação celular, a quimiotaxia, a ativação de células da resposta inflamatória e o reparo tecidual. Os FC também são implicados na patogênese de determinadas doenças. A secreção anormal de FC resulta em doenças caracterizadas por resposta celular proliferativa ou por fibrose. A expressão aumentada de FC pode estar envolvida numa variedade de doenças, incluindo a aterosclerose, fibrose pulmonar, mielofibrose e neoplasias.

# Biologia tumoral

Para a compreensão do crescimento de tecidos normais e tumorais, é necessário conhecer a cinética celular.

## Ciclo celular

A vida da célula compreende uma seqüência de eventos, cujo modelo é chamado ciclo celular, e tem cinco fases: G1, S, G2, M e G0 (figura 30). A duração de cada fase é variável até mesmo nas células sob reprodução controlada, mas os processos ocorridos no interior das células são iguais para todas elas.

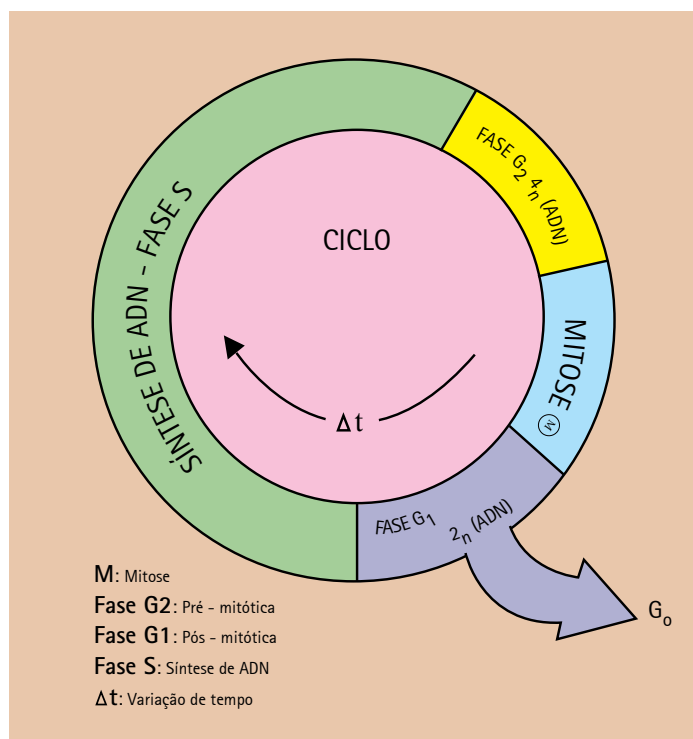


Figura 30 - Desenho esquemático do ciclo celular

Fonte: INCA (2002, p. 61)

## Fase G1

Nesta fase, há a preparação para a síntese de ADN, mediante a mobilização de bases púricas e pirimídicas, fosfatos e riboses, para a síntese dos nucleotídeos, e de aminoácidos, para a síntese de proteínas, inclusive de enzimas. Tanto a síntese de ARN como a de proteínas são indispensáveis para que a célula passe de G1 para a fase seguinte. A fase G1 precede à síntese, daí ser chama-



da pré-sintética. Células que apresentam baixo índice de duplicação apresentam uma duração de G1 longa, correspondente à G0, aí persistindo (células como as do sistema nervoso) ou voltando à G1, quando necessário (células do fígado, por exemplo, quando em processo de regeneração). Células como as da pele, das mucosas e da medula óssea, como apresentam-se em constante divisão, têm G1 muito curto, podendo-se dizer que o seu ciclo não inclui a fase G0.

## Fase S

Nesta fase, uma proteína desencadeante é produzida para fazer a interação entre o ADN e a enzima duplicase de ADN; ocorrendo esta reação, ele é inteiramente duplicado.

## Fase G2

Período pré-mitótico. Nesta fase, a síntese de ADN está completa e os cromossomos, em número dobrado, rearranjam-se, preparando-se o núcleo para a divisão celular.

## Fase M

A fase M é curta e corresponde à mitose. Ocorrem movimentações cromossômicas e clivagem da célula, cujo resultado é a distribuição de pares de cromossomos para as duas células-filhas. Estas, dependendo da sua função, podem morrer, entrar novamente no ciclo celular (Fase G1) ou passar para a fase do estado de G0.

## Fase G0

Durante a fase G0, as células apresentam menor atividade metabólica. G0 descreve um período prolongado de repouso, durante o qual as células não respondem aos estímulos que normalmente iniciam a síntese de ADN. As células em G0 são sempre derivadas de células em G1, mas não fazem parte do ciclo celular proliferativo.

A duração do ciclo celular da maioria das células humanas normais é de 24 a 48 horas, enquanto que das células dos tumores malignos humanos mais comuns é de 72 a 120 horas.

## Crescimento tecidual

As células cancerosas e as normais se dividem mais rapidamente quando os volumes teciduais ou tumorais são menores e, mais lentamente, se esses volumes são maiores. Isto leva a um crescimento exponencial com curtos tempos de duplicação em tumores de menor volume. A fração proliferativa do tumor decresce à proporção que o mesmo cresce, aumentando seu tempo de duplicação. Assim, um tumor apresenta tempos diferentes de duplicação em momentos diferentes de sua história natural. Três aplicações práticas derivam destes conhecimentos sobre a cinética celular:

Quanto menor o tumor, maior a sua fração proliferativa, portanto mais sensível será aos medicamentos antitumorais (quimioterapia) e às radiações ionizantes (Radioterapia).

Quanto mais precoce for a aplicação de quimioterapia ou radioterapia após o tratamento cirúrgico do tumor, mais eficazes elas serão, pois maior será o número de células em fase proliferativa.

Os tecidos normais que apresentam alta fração de crescimento são os que sofrem a ação da quimio e radioterapia, neles concentrando-se os efeitos colaterais agudos desses tratamentos (náusea e vômitos, diarreia, leucopenia, alopecia etc.).

Quando um tumor maligno alcança cerca de 1 cm de diâmetro, torna-se detectável pelos métodos diagnósticos disponíveis e contém cerca de  $10^9$  células. Acredita-se que é necessário um longo período de tempo para o tumor alcançar este tamanho, talvez alguns anos. Ele apresenta tempos diferentes de duplicação em momentos diferentes de sua história natural e, em alguns deles, bem antes desta detecção provavelmente já ocorreu a metastatização hematogênica (figura 31).

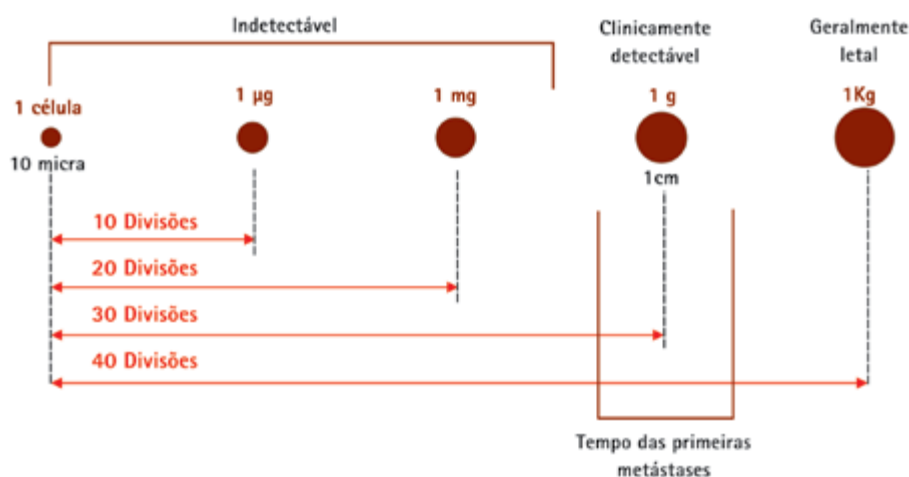


Figura 31 – Crescimento de um tumor maligno primário

Fonte: Schabel (1975, p.15-24)

## Imunologia tumoral

Por intermédio de uma complexa rede de interações, que envolve diversas populações celulares e uma miríade de moléculas solúveis, o sistema imunológico é capaz de reconhecer ameaças internas e externas, reagindo de forma a eliminar, neutralizar ou tolerar alterações da homeostase orgânica. Para isto, várias subpopulações de linfócitos passam por um sofisticado processo de seleção e diferenciação, no qual a capacidade de auto-reconhecimento é desenvolvida e faz com que as eventuais alterações do meio molecular interno, perturbando ou modificando esta conectividade funcional, resultem em respostas biológicas capazes de adaptar o organismo, dentro dos seus limites de funcionamento harmônico e coerente.

As moléculas *estranhas* que modificam a rede de interações habituais, seja pela invasão do meio interno por um microorganismo ou uma substância química, ou pela modificação das moléculas normais, podem ser reconhecidas pelos linfócitos, desencadeando uma resposta imunológica. Esta capacidade de reconhecer moléculas estranhas (antígenos - Ag) confere ao sistema imunológico a possibilidade de exercer uma vigilância sobre a integridade do meio interno.

O reconhecimento antigênico depende de receptores para antígeno (TCR) presentes na membrana dos linfócitos, que interagem com os antígenos na superfície das células-alvo. As células apresentadoras de antígenos constituem uma população especializada no processamento e apresentação de antígenos, que, uma vez interiorizados, são expressos na membrana, em conjunto com moléculas classe II do complexo de histocompatibilidade maior (MHC). Os linfócitos capazes de reconhecer esta configuração (Ag + MHC classe II) pertencem à classe de linfócitos auxiliares (*helper*), e caracterizam-se pela presença da molécula CD4 em sua membrana. Uma vez efetuado o reconhecimento do antígeno, esta classe de linfócitos CD4+ ativa-se, prolifera e secreta uma série de citocinas que são capazes de ativar outras populações celulares.

Os linfócitos da classe citotóxica (CD8+), embora sejam também capazes de reconhecer antígenos apresentados em células-alvo, em conjunto com moléculas da classe I do MHC, dependem, para sua ativação e proliferação, de citocinas elaboradas e secretadas pelos linfócitos auxiliares (CD4+).

Seu potencial citotóxico dirigido contra antígenos tumorais constitui um dos principais mecanismos efetivos na imunidade antitumoral e tem sido explorado em vários estudos que se encontram em andamento. A figura 32 mostra um esquema destas interações celulares.

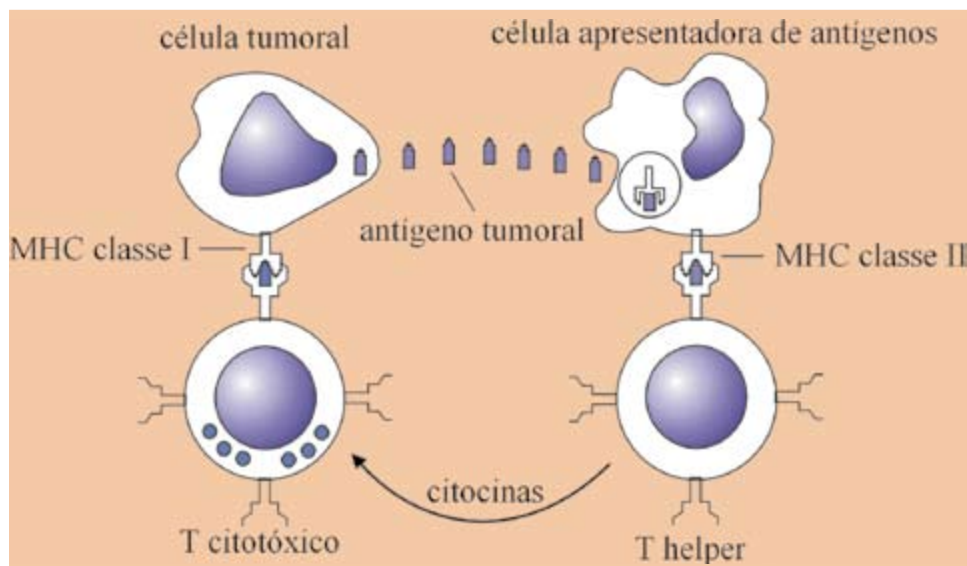


Figura 32 - Interações celulares no reconhecimento de antígenos tumorais

Fonte: Adaptado de Abbas et al. (1994, p. 356-375)

Linfócitos T citotóxicos (CD8) são capazes de reconhecer antígenos expressos nas células tumorais em conjunto com moléculas da classe I do MHC, mas, para tornarem-se ativados e exercerem citotoxicidade, necessitam de citocinas produzidas pelos linfócitos auxiliares (CD4). Para isto, é necessário que os antígenos tumorais sejam processados por células apresentadoras de antígenos e apresentados em conjunto com moléculas da classe II do MHC.

Respostas imunológicas, tanto humorais (anticorpos) quanto celulares (linfócitos citotóxicos), específicas contra tumores, têm sido demonstradas *in vivo*, e diversos experimentos *in vitro* evidenciam mecanismos imunológicos capazes de eliminar células tumorais.

Embora a imunidade celular seja, provavelmente, mais importante que os anticorpos na imunidade antitumoral, grande número de doentes com câncer produzem anticorpos contra antígenos tumorais.

Não parece evidente que estes anticorpos possam desempenhar um papel protetor contra o crescimento tumoral, *in vivo*. O potencial para a destruição de células tumorais intermediada por anticorpos tem sido fartamente demonstrado *in vitro*, sendo atribuído à ativação do complemento ou à citotoxicidade celular dependente de anticorpo, na qual macrófagos, ou células *Natural Killer*, ligando-se ao anticorpo, intermediariam a lise da célula tumoral.

Células *Natural Killer* podem exercer atividade citotóxica espontânea ou estimulada contra células tumorais. Embora utilizem os mesmos mecanismos líticos que os linfócitos citotóxicos (CD4+) para destruir células-alvo, as células *Natural Killer* não expressam receptores para antígenos (TCR) e exercem sua atividade citotóxica independentemente de moléculas do MHC. A natureza das moléculas reconhecidas por estas células na superfície de células tumorais ainda não é conhecida.

Outro aspecto importante das células *Natural Killer* é a expressão em sua membrana de receptores para a porção Fc de IgG. Desse modo, estas células podem ser atraídas para células tu-

morais, cujos antígenos estejam ligados à IgG, promovendo, então, uma citotoxicidade dependente de anticorpo (ADCC).

Além disso, a capacidade tumoricida das células *Natural Killer* pode ser ampliada por citocinas, incluindo-se a interferona, IL-2 e fator de necrose tumoral (TNF). Na realidade, há um grande interesse prático no papel de células *Natural Killer* ativadas por IL-2, que se transformam em células LAK (*lymphokine-activated killer*) e exibem uma capacidade citotóxica muito ampliada e podem ser usadas para a lise de células tumorais.

Outra categoria de linfócitos, cuja utilização em imunoterapia vem crescendo, é a de linfócitos infiltrantes de tumor (TIL), que, uma vez retirados do tumor e ativados *in vitro*, podem ser reintroduzidos no paciente.

Os macrófagos também são importantes intermediadores celulares potenciais da resposta antitumoral. Assim como as células *Natural Killer*, eles expressam receptores para a porção Fc de imunoglobulinas e podem ser dirigidos contra células tumorais recobertas por anticorpos. Além da produção de TNF, citocina capaz de destruir células tumorais, alguns outros mecanismos utilizados por macrófagos para a destruição de microorganismos (enzimas lisossômicas, espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico) podem também ser atuantes para a morte de células tumorais.

## A relação entre o tumor e o hospedeiro

Os tumores malignos apresentam duas propriedades peculiares: invasão dos tecidos circunvizinhos e comprometimento a distância (metástase).

A metástase é definida como o comprometimento a distância por uma parte do tumor que não guarda relação direta com o foco primário. A disseminação tumoral é um processo complexo e não de todo esclarecido, que pode ser dividido em cinco etapas: 1) invasão e infiltração de tecidos subjacentes por células tumorais, dada a permeação de pequenos vasos linfáticos e sanguíneos; 2) liberação na circulação de células neoplásicas, tanto isoladas como na forma de pequenos êmbolos; 3) sobrevivência dessas células na circulação; 4) sua retenção nos leitos capilares de órgãos distantes; 5) seu extravasamento dos vasos linfáticos ou sanguíneos, seguido do crescimento das células tumorais disseminadas.

Ao longo de todo esse processo, fatores mecânicos e imunológicos devem ser superados para que as células neoplásicas consigam implantar-se em um novo órgão e terem crescimento autônomo em relação ao tumor primário. A figura 33 resume os eventos relacionados aos mecanismos da disseminação tumoral.

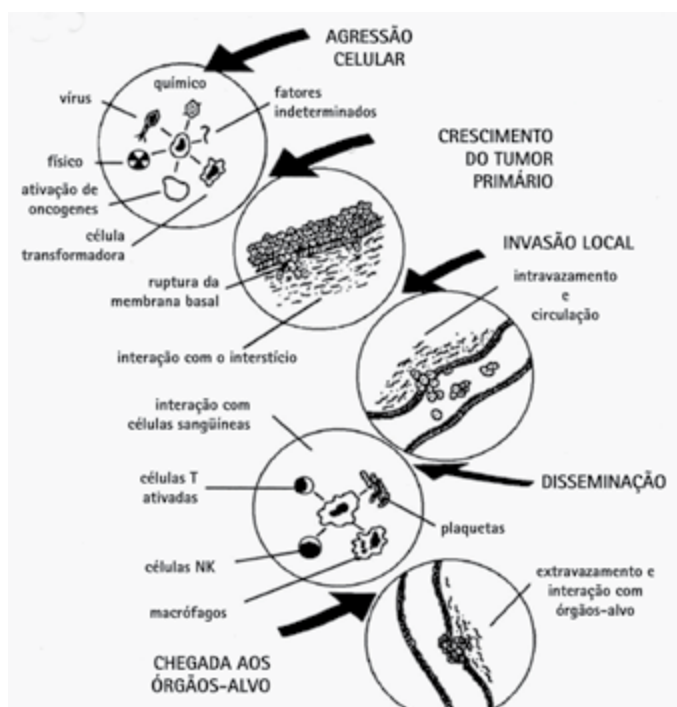


Figura 33 - Cascata metastática - Principais eventos (setas)

Fonte: Adaptado de Venegas e Fleck (1992, p. 55)

As vias pelas quais o tumor dissemina são: transcavitária, linfática e sangüínea.

- Disseminação transcavitária - As metástases transcavitárias (ou transcelômicas) ocorrem quando células de um tumor maligno penetram alguma cavidade corporal



e aí crescem e disseminam-se. Na prática, as cavidades mais afetadas são a peritoneal e a pleural, porém a pericárdica, subaracnóidea e articular podem também ser atingidas.

- Disseminação linfática - As metástases linfáticas são geralmente o padrão inicial de disseminação das neoplasias de origem epitelial, podendo ser utilizada por outros tipos de tumor. Elas seguem a drenagem linfática normal da área do tumor primário, ocupando os linfonodos mais próximos e que recebem maior número de vasos linfáticos aferentes. Exemplo disto é a disseminação linfática do câncer de pulmão, que invade inicialmente os linfonodos mediastinais e, em seqüência, os supraclaviculares e cervicais. O mesmo se verifica com o câncer de mama, que invade inicialmente os linfonodos axilares homolaterais, só posteriormente estendendo-se aos de outras cadeias linfáticas supraclaviculares, infraclaviculares, cervicais, mediastinais e axilar contralateral.

Por um tempo não determinado, é possível que os linfonodos consigam impedir a disseminação das células tumorais, pois, chegando aos linfonodos, elas entram em contato com células do sistema imunológico e, então, podem ser destruídas. De outra forma, se resistirem e encontrarem condições vitais favoráveis, poderão multiplicar-se.

- Disseminação sangüínea - As metástases por via hematogênica têm seu início quando células tumorais invadem os vasos sangüíneos. As veias e vênulas, por possuírem paredes mais frágeis, são mais facilmente penetradas do que artérias e arteríolas. As metástases por via arterial podem ocorrer, por exemplo, quando células metastáticas cruzam o leito capilar pulmonar, quando atravessam comunicações arteriovenosas ou quando as próprias metástases pulmonares funcionam como foco de novas células tumorais capazes de metastatizar.

Em todo o organismo, os órgãos que mais são comprometidos por esse tipo de disseminação são, obviamente, os mais vascularizados: pulmão e fígado, em parte por receberem, respectivamente, grande volume de sangue procedente das circulações cava e porta, ossos e cérebro.

## Padrões de localização

Em relação à escolha dos órgãos-alvo, sabe-se que a distribuição das metástases é variável, e depende principalmente do tipo histológico e da localização do tumor primário. De fato, a localização mais comum de metástases de vários tipos histológicos é o primeiro leito capilar que as células encontram. Exemplos são o câncer de pulmão metastatizando para o sistema nervoso central e o câncer de cólon para o fígado. Entretanto, locais específicos parecem ser preferidos pelas células tumorais circulantes, como no caso do câncer de próstata para ossos. Isto demonstra um processo de íntima correlação entre célula tumoral e órgão-alvo, denominado tropismo seletivo.

A metástase deve ser vista como um novo tumor, diferente do primário, com ampla autonomia para crescimento e propagação. Uma compreensão mais abrangente sobre a patogênese da disseminação do câncer provavelmente resultará em mudanças significativas no tratamento.

## Neoplasia e tromboembolismo

Existe uma forte associação entre câncer e tromboembolismo venoso. A neoplasia pode induzir à hipercoagulabilidade sangüínea. Estudos recentes mostram evidência genética para a ligação entre ativação de oncogenes e trombose. A ativação da cascata de coagulação ocorre frequentemente em pacientes portadores de neoplasia. As células neoplásicas promovem a ativação da coagulação sangüínea através de diversos mecanismos: liberação de substâncias procoagulantes; desenvolvendo atividade fibrinolítica e proagregante; liberando citocinas proinflamatórias e proangiogênicas; e atuando diretamente no endotélio vascular e nas células sangüíneas, promovendo a adesão entre as células através de moléculas de adesão.

Estudos diversos apontam para a associação entre doença neoplásica avançada e maior risco trombótico, como também um prognóstico mais reservado desse grupo de pacientes.

# Classificação e nomenclatura dos tumores

Verificam-se formas de crescimento celular controladas e não-controladas. A hiperplasia, a metaplasia e a displasia são exemplos de crescimento controlado e serão analisadas posteriormente. As neoplasias correspondem às formas de crescimento não-controladas e, na prática, são chamadas de "tumores".

A palavra tumor tem um significado mais amplo na prática, representando um aumento de volume dos tecidos que, inclusive, pode não ser provocado por uma proliferação neoplásica verdadeira.

No estudo das neoplasias, a primeira dificuldade enfrentada é a sua definição, pois ela se baseia nos aspectos descritos da morfologia e biologia do processo. Como alguns desses aspectos vêm se modificando à medida que os conhecimentos evoluem, também as definições se modificam. Hoje, define-se a neoplasia como sendo "uma proliferação anormal de tecido que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo, tendendo à autonomia e à perpetuação, com efeitos agressivos sobre o hospedeiro" (PÉREZ -TAMAYO, 1987; ROBBINS, 1984).

Várias classificações foram propostas para as neoplasias. A classificação mais utilizada leva em consideração dois aspectos básicos: o comportamento biológico e a histogênese.

## Tumores benignos e malignos

De acordo com o comportamento biológico, os tumores são divididos em benignos e malignos (observe o quadro 4). Uma das etapas mais importantes do estudo das neoplasias é estabelecer esta diferença. Algumas vezes esta diferença não é fácil de ser estabelecida e, nestes casos, adotamos o nome de tumores limítrofes ou *bordeline*.

Os critérios que permitem estabelecer com segurança o diagnóstico são, na maioria dos casos, morfológicos:

- Encapsulação - Os tumores benignos geralmente não têm cápsulas verdadeiras, e sim pseudocápsulas fibrosas que se formam em decorrência da compressão dos tecidos vizinhos pelo crescimento lento e expansivo do tecido tumoral. Já no caso dos tumores malignos, o crescimento rápido, desordenado e infiltrativo do tecido não permite a formação das pseudocápsulas.
- Crescimento - Como todas as estruturas orgânicas, os tumores também têm parênquima, representado pelas células que os estão originando, e têm estroma, repre-

sentado pelo tecido conjuntivo, vascularizado, que constitui a estrutura da sustentação e o veículo da nutrição do parênquima. Os tumores benignos freqüentemente exibem crescimento lento e expansivo, possuindo um estroma adequado, com um bom suprimento vascular, raramente mostrando necrose e hemorragia. Os tumores malignos, ao contrário, pela rapidez e desorganização no crescimento, pelo caráter infiltrativo e pelo alto índice de multiplicação celular, geralmente apresentam uma desproporção muito grande entre o parênquima tumoral e o estroma vascularizado. Tal comportamento explica a razão por que, com freqüência, esses tumores exibem áreas extensas de necrose ou hemorragia.

A capacidade invasiva das neoplasias malignas é a principal responsável pela dificuldade da erradicação cirúrgica das mesmas.

- **Morfologia** - As células parenquimatosas dos tumores exibem graus variados de diferenciação. As dos tumores benignos (figura 34) são bem diferenciadas e reproduzem o aspecto das células do tecido original. Raramente observam-se atipias nas neoplasias benignas. Já as células dos tumores malignos (figura 35) apresentam menores graus de diferenciação e, conseqüentemente, não reproduzem as características dos tecidos que as originaram. Desse modo, as células malignas mostram caracteres morfológicos que se afastam, em grau variado, daqueles da célula de origem.

As alterações anaplásicas são mais evidenciadas nos núcleos das células, caracterizando-se pelo pleomorfismo nuclear, com variação de forma, tamanho e cromatismo, assim como pelas modificações da relação núcleo/citoplasma, pela proeminência dos nucléolos e pelo espessamento da membrana nuclear.

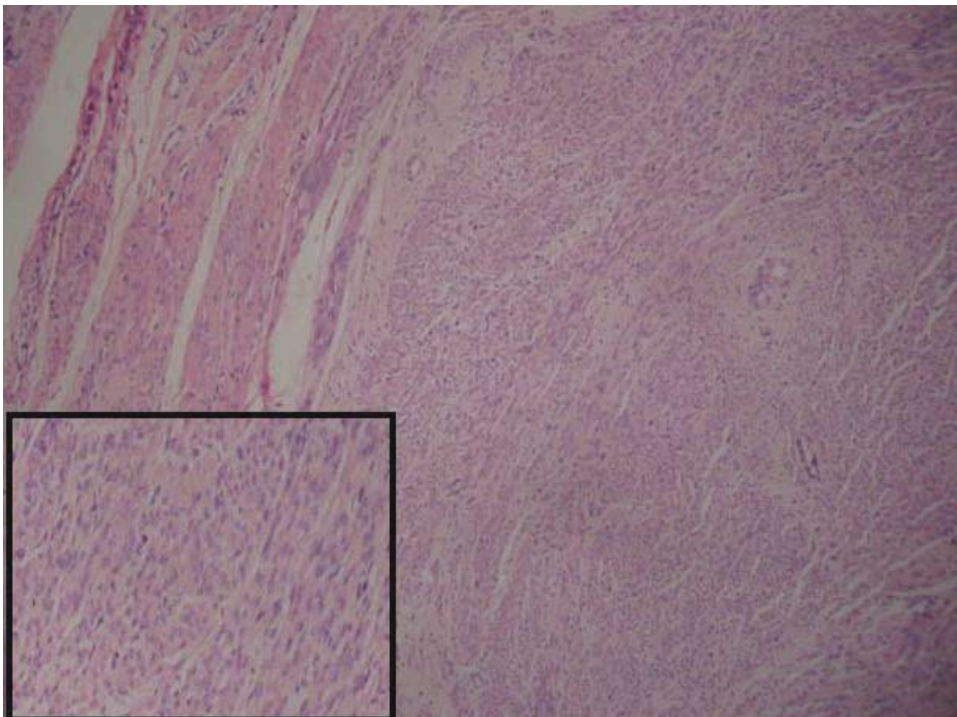


Figura 34 – Aspecto microscópico de um leiomioma uterino (HE x100). Em maior aumento, no canto inferior esquerdo, células sem atipias ou necrose (HE x400)

Fonte: Fabio Carvalho - DIPAT/HCI/COAS/INCA (arquivo pessoal).

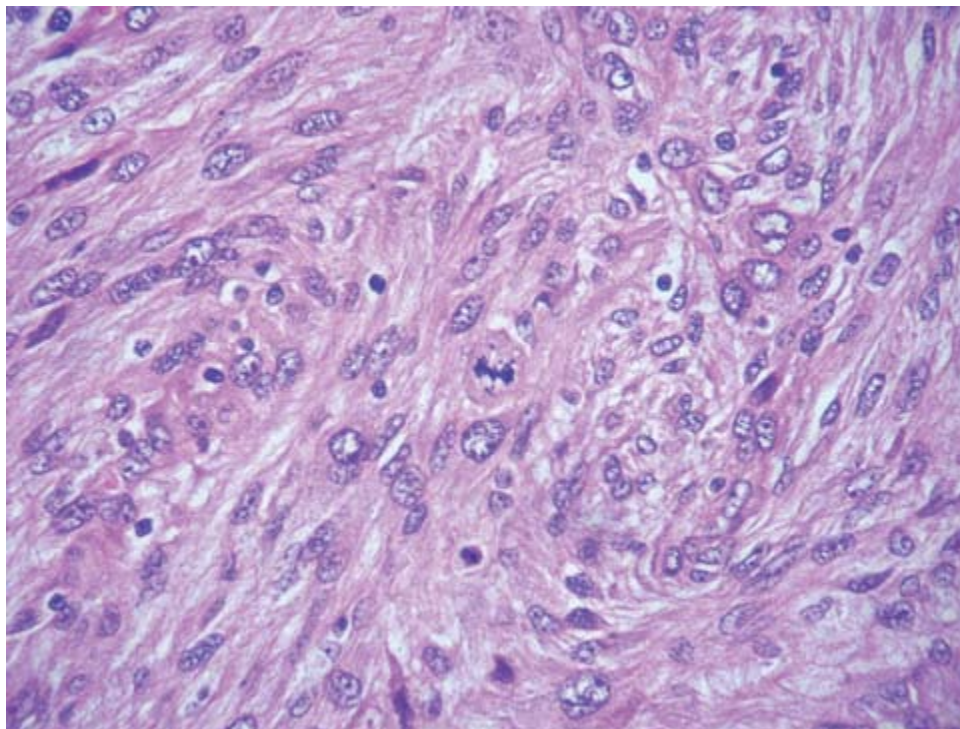


Figura 35 – Aspecto microscópico de um leiomiossarcoma uterino (HE x400), mostrando células com pleomorfismo e mitose atípica

Fonte: Fabio Carvalho - DIPAT/HCI/COAS/INCA (arquivo pessoal)

- Mitoses - O número de mitoses expressa a atividade da divisão celular. Assim, quanto maior a atividade proliferativa de um tecido, maior é o número de mitoses verificadas. No caso dos tumores, o número de mitoses relaciona-se inversamente com o grau de diferenciação tumoral: quanto mais diferenciado o tumor, menor o número de mitoses observadas.

Nos tumores benignos, as figuras de mitose são raras e todas têm aspecto típico. Já no caso dos tumores malignos, as figuras de mitose são vistas em maior número e podem ter aspecto atípico.

- Antigenicidade - As células dos tumores benignos, por serem bem diferenciadas, não apresentam a capacidade de produzir antígenos. No entanto, as células cancerosas podem apresentar esta capacidade. Esta propriedade da célula maligna vem permitindo a identificação de alguns antígenos tumorais e, conseqüentemente, tem trazido progressos ao estudo da imunologia das neoplasias.

Os antígenos tumorais vêm sendo utilizados no diagnóstico de alguns tipos de câncer. Por exemplo, sabe-se que, no caso do câncer hepático, as células malignas voltam a produzir antígenos fetais (alfafetoproteína), que normalmente não são produzidos pelos hepatócitos.

- **Metástases** - Os tumores malignos têm capacidade de invasão e disseminação, o que resulta na produção das metástases, principal característica do câncer. A metástase constitui o crescimento neoplásico secundário, a distância, sem continuidade com o foco primitivo.

Quadro 4 - Diferenciação entre tumores benignos e malignos

CRITÉRIOS	BENIGNOS	MALIGNOS
Encapsulação	Presença freqüente	Geralmente ausente
Crescimento	Lento, expansivo e bem delimitado	Rápido, infiltrativo com delimitação imprecisa
Morfologia	Reproduz o aspecto do tecido de origem	Caracteres diferentes do tecido de origem
Mitoses	Raras e típicas	Freqüentes e atípicas
Antigenicidade	Ausente	Presente - embora geralmente fraca
Metástases	Não ocorrem	Freqüentes

## Nomenclatura dos tumores

A designação dos tumores baseia-se na sua histogênese e histopatologia. Sua nomenclatura depende do tecido que lhes deu origem. A figura 35 mostra as etapas do desenvolvimento do ovo até a formação do embrião tridérmico, do qual derivam todos os tecidos do corpo humano.

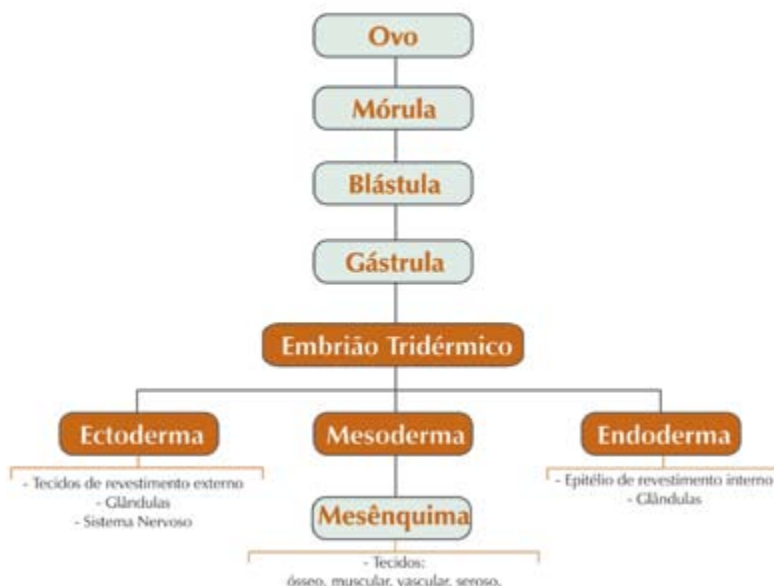


Figura 35 - Etapas da evolução do ovo e origem dos tecidos a partir do embrião tridérmico

Fonte: INCA (2002, p. 73)



## Tumor benigno

O tumor benigno pode apresentar mais de uma linhagem celular e, neste caso, recebe via de regra o nome dos tecidos que o compõem, acrescido do sufixo "oma".

Exemplos:

- *Tumor benigno do tecido cartilaginoso – condroma.*
- *Tumor benigno do tecido gorduroso – lipoma.*
- *Tumor benigno do tecido glandular – adenoma.*

## Tumor maligno

Quanto aos tumores malignos, é necessário considerar a origem embrionária dos tecidos de que deriva o tumor, para se poder aplicar as regras de nomenclatura.

Os tumores malignos originados dos epitélios de revestimento externo e interno são denominados carcinomas. Quando o epitélio de origem for glandular, passam a ser chamados adenocarcinomas.

Exemplos:

- *Carcinoma basocelular da face.*
- *Adenocarcinoma de ovário.*

O nome dos tumores malignos originários dos tecidos conjuntivos (mesenquimais) é formado pelo nome do tecido mais a determinação sarcoma.

Exemplos:

- *Tumor maligno do tecido cartilaginoso – condrossarcoma.*
- *Tumor maligno do tecido gorduroso – lipossarcoma.*
- *Tumor maligno do tecido muscular liso – leiomiossarcoma.*
- *Tumor maligno do tecido muscular estriado – rabdomiossarcoma.*

## Exceções

A dificuldade de enquadrar todos os tumores nessa classificação simplificada, assim como a consagração pelo uso de alguns termos diferentes daqueles que seriam esperados segundo as regras, acabaram por determinar as exceções da nomenclatura.

Vários critérios que fogem às regras antes descritas são utilizados:

## Origem embrionária dos tumores

Por este critério, são classificados os tumores originados de células blásticas, que ocorrem mais freqüentemente na infância. São os chamados blastomas, como, por exemplo, hepatoblastoma, nefroblastoma, neuroblastoma, retinoblastoma e osteoblastoma.

São classificados também sob este critério os tumores originados de células primitivas totipotentes que antecedem o embrião tridérmico. Eles são agrupados em quatro principais tipos: teratomas, seminomas, coriocarcinomas e carcinoma de células embrionárias. Os teratomas podem ser tumores benignos ou malignos, dependendo do seu grau de diferenciação. Quando benignos, mostram 100% de células diferenciadas, principalmente de pele e anexos (cistos dermóides).

## Uso de epônimos

Há tumores cuja nomenclatura utiliza o nome dos cientistas que os descreveram pela primeira vez, ou porque sua origem demorou a ser esclarecida ou porque os nomes ficaram consagrados pelo uso. São exemplos: o linfoma de Burkitt, o sarcoma de Ewing, o sarcoma de Kaposi, o tumor de Wilms (nefroblastoma), o tumor de Krukemberg (adenocarcinoma mucinoso metastático para ovário) etc.

## Morfologia tumoral

Os carcinomas e adenocarcinomas recebem nomes complementares que melhor classificam sua morfologia macro ou microscópica. Assim, podem ser utilizados termos como epidermóide, papilífero, seroso, mucinoso, cístico, medular, lobular etc.

Exemplos:

- *Cistoadenocarcinoma papilífero.*
- *Adenocarcinoma mucinoso.*
- *Carcinoma ductal infiltrante.*

## Outros nomes utilizados

A nomenclatura de alguns tumores foge a qualquer critério histogenético ou morfológico, como são os exemplos da doença de Hodgkin e da mola hidatiforme. A denominação micose fungóide, embora não sugira sequer neoplasia, refere-se a um linfoma maligno de pele.

Quando o tumor apresenta linhagens epitelial e mesenquimal, ambas malignas, recebe o nome de carcinosarcoma. O carcinoma é dito adenoescamoso quando possui componentes epi-

teliais e glandulares malignos. Será um adenoacantoma quando somente a linhagem glandular for maligna, mas apresentar áreas de metaplasia escamosa. Tumores como o melanoma e os linfomas podem receber o adjetivo "maligno", apesar de não possuírem a variante benigna. Isto ocorre devido à confusão que sua terminação -oma faz com a nomenclatura de tumor benigno.

O quadro 5 apresenta um resumo de classificação das neoplasias de acordo com as regras e exceções estudadas.

Diante da variedade de classificações usadas de modo não sistematizado, em todo o mundo, é evidente que se tornou difícil fazer estudos comparativos entre diferentes regiões do globo. Na tentativa de minimizar essas dificuldades e permitir um melhor entendimento entre os especialistas, fazendo, conseqüentemente, com que seus dados possam ser comparados, a Organização Mundial da Saúde (OMS) vem tentando uniformizar a nomenclatura mundial, tendo lançado, em vários idiomas, edições do CID-O (Código Internacional de Doenças - Oncologia), nas quais se permite utilizar toda a sinonímia de topografia e nomenclatura dentro de códigos numéricos. Essa nomenclatura vem sendo usada por grande número de especialistas em todo o mundo e é adotada pelo Registro Nacional de Patologia Tumoral do Ministério da Saúde (RNPT/Pro-Onco/MS), que cadastra um numeroso grupo de laboratórios de Anatomia Patológica de todo o Brasil.

Quadro 5 - Classificação dos tumores

ORIGEM	BENIGNOS	MALIGNOS
<b>Tecido Epitelial</b>		
Revestimento	Papiloma	Carcinoma
Glandular	Adenoma	Adenocarcinoma
<b>Tecido Conjuntivo</b>		
Fibroso	Fibroma	Fibrossarcoma
Mixóide	Mixoma	Mixossarcoma
Adiposo	Lipoma	Lipossarcoma
Cartilagem	Condroma	Condrossarcoma
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Hemangiossarcoma
Glômus	Glomangioma	-
Pericitos	Hemangiopericitoma	Hemangiopericitoma Maligno
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiossarcoma
Mesotélio	-	Mesotelioma maligno
Meninge	Meningioma	Meningioma maligno
<b>Tecido Hemolinfopoético</b>		
Mielóide	-	Leucemia (vários tipos)
Linfóide	-	Leucemia linfocítica
-	-	Linfoma
-	-	Plasmocitoma
-	-	Doença de Hodgkin
Células de Langerhans	-	Histiocitose X
<b>Tecido Muscular</b>		
Liso	Leiomioma	Leiomiossarcoma
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiossarcoma
<b>Tecido Nervoso</b>		
Neuroblasto e/ou	Ganglioneuroma	Ganglioneuroblastoma
Neurônio	-	Neuroblastoma

Fonte: INCA

# Gradação e estadiamento dos tumores malignos

A evolução do tumor maligno inclui várias fases, que dependem, em grande parte, da velocidade do crescimento tumoral, do órgão-sede do tumor, de fatores constitucionais do hospedeiro, de fatores ambientais etc.

Os tumores podem ser detectados nas fases microscópica, pré-clínica ou clínica. A história biológica de alguns tumores permite que eles sejam previstos quando ainda a lesão esteja na fase pré-neoplásica.

As ações preventivas na área da saúde podem, se bem orientadas, imprimir uma profunda modificação na evolução natural dos tumores, levando a diagnósticos precoces que permitem não só aplicar o tratamento nas fases iniciais das lesões, assim como - o que é mais importante - tratar as lesões pré-neoplásicas e, com isso, evitar o aparecimento do tumor.

As etapas seqüenciais das neoplasias epiteliais que surgem em epitélio escamoso, como, por exemplo, do colo do útero, são as seguintes:

- Carcinoma *in situ* - a neoplasia se desenvolve no interior do tecido de origem, sem ultrapassar os seus limites, definidos pela membrana basal.
- Carcinoma microinvasor - refere-se à neoplasia maligna que ultrapassa a membrana basal e atinge o tecido conjuntivo, mas não alcança profundidade superior a 5 mm.
- Carcinoma invasor - é assim definido quando se verifica a infiltração, com invasão mais profunda dos tecidos adjacentes.

Essa seqüência, no entanto, não é suficiente para permitir uma avaliação mais completa da evolução da lesão. Métodos que possam definir a rapidez do crescimento e a presença ou não de metástases são necessários à avaliação do prognóstico e tratamento a ser instituído.

Entre esses métodos, os mais utilizados são a gradação histológica e o estadiamento.

## Gradação

A gradação histológica dos tumores baseia-se na diferenciação citológica das células tumorais e no número de mitoses. A diferenciação se deduz da maior ou menor semelhança das células neoplásicas com as do tecido normal que se presume tenha dado origem ao tumor. O número de mitoses se exprime pelo número encontrado em, pelo menos, dez campos microscópicos de grande aumento. Como o grau de diferenciação pode variar de uma área para outra, há a possibilidade de que o grau seja diferente de uma amostra para outra de um mesmo tumor.

Além disso, alguns tumores podem modificar este grau, à medida que evoluem, geralmente tornando-se menos diferenciados com o passar do tempo. Utilizam-se três graus descritivos de diferenciação: bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado. As implicações clínicas dos graus de diferenciação se traduzem na maior rapidez de crescimento dos tumores menos diferenciados em relação aos mais diferenciados de mesmas histogênese e localização.

## Estadiamento

Verifica-se que, apesar da sua variedade, os tumores malignos seguem um curso biológico mais ou menos comum a todos eles, que se inicia pelo crescimento e invasão local, segue pela invasão dos órgãos vizinhos e termina com a disseminação regional e sistêmica. Esta evidência levou a União Internacional Contra o Câncer (UICC) a desenvolver um sistema de estadiamento dos tumores que tem como base a avaliação da dimensão do tumor primário (T), a extensão da disseminação em linfonodos regionais (N) e a presença ou não de metástases a distância (M) - Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos. Na interpretação de cada fator são analisadas as diversas variações que, para o tumor primitivo, vão de T1 a T4, para o comprometimento linfático, de N0 a N3, e, para as metástases a distância, de M0 a M1.

A combinação das diversas variantes de T, N e M, finalmente, determina os estádios clínicos que variam entre I e IV na maioria dos casos, isto porque alguns dos tumores só são classificados em três estádios.

Hoje, mais do que a graduação, o estadiamento clínico representa o mais importante meio de que dispõe o oncologista para definir o prognóstico e a terapêutica dos pacientes.

Para a ação do enfermeiro, o conhecimento do estadiamento é fundamental para traçar o plano de assistência, compreender as bases terapêuticas do tratamento médico instituído, orientar adequadamente o raciocínio clínico diante dos sinais e sintomas apresentados pelo cliente e, finalmente, para poder estabelecer com o cliente uma relação profissional orientada pelo respeito e por critério prognóstico mais realista.

## Lesões proliferativas controladas e lesões pré-neoplásicas

Os limites entre os crescimentos não-neoplásicos e neoplásicos não são bem definidos. Torna-se difícil determinar como e quando as lesões pré-neoplásicas passam a desenvolver características de neoplasia. Pode-se, no entanto, afirmar que algumas lesões proliferativas não-neoplásicas evoluirão para um crescimento neoplásico bem definido, ou seja, um processo proliferativo controlado passará a crescimento não-controlado.

Entre as lesões proliferativas controladas encontram-se:

- **Hiperplasia** - Trata-se de um aumento localizado e autolimitado do número de células de um órgão ou tecido. Essas células são normais na forma e na função. A hiperplasia pode ser fisiológica ou patológica. Na forma fisiológica, os tecidos são estimulados à proliferação para atender às necessidades normais do organismo, como ocorre com a glândula mamária durante a gestação. Na forma patológica, geralmente um estímulo excessivo determina a proliferação, como, por exemplo, a hiperplasia endometrial estimulada por excesso de estrogênios. Deve-se considerar que, nesses casos, assim que cessam os estímulos, cessa também a proliferação celular.
- **Metaplasia** - É um processo proliferativo de reparo em que o tecido formado é de tipo diferente daquele original (figura 36). É importante assinalar que os desvios morfológicos que ocorrem nas metaplasias geralmente conferem melhor proteção aos tecidos; que esses desvios mantêm a filiação embrionária dos tecidos original e metaplásico; e, finalmente, que as características celulares e arquiteturais do tecido formado são normais. Exemplos dessas alterações são vistos freqüentemente em epitélios de revestimento, como o caso da substituição do epitélio pseudo-estratificado ciliado por epitélio escamoso estratificado nos brônquios dos fumantes. A metaplasia também é reversível quando cessam os estímulos que a provocam.



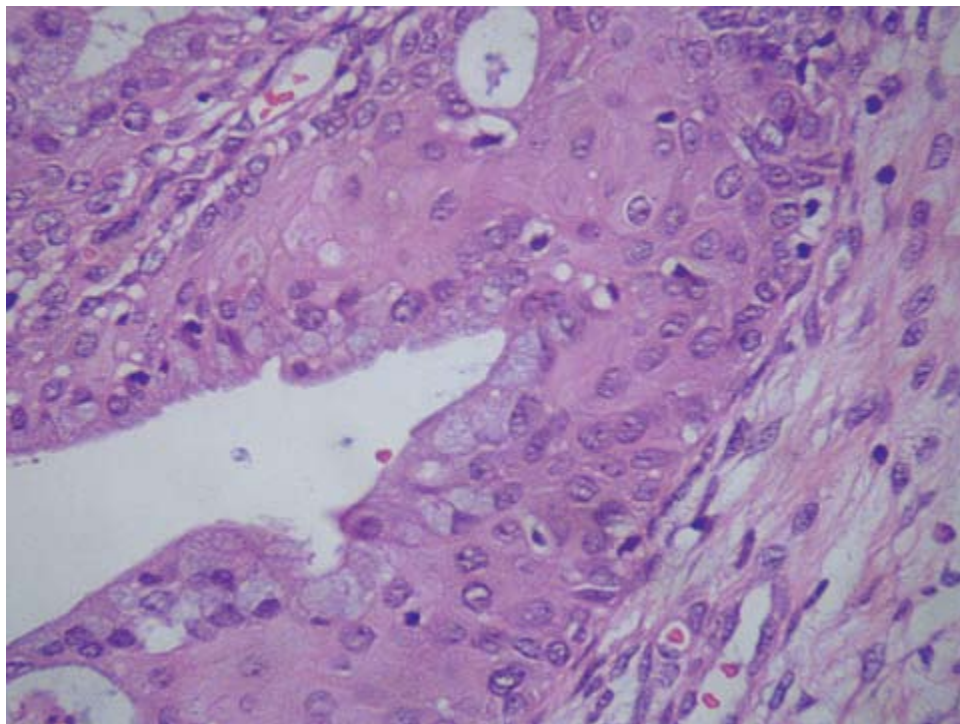


Figura 36 – Aspecto microscópico de metaplasia escamosa (HE x400)

Fonte: Fabio Carvalho - DIPAT/HCI/COAS/INCA (arquivo pessoal)

- Displasia - Este termo tem sido usado para definir processos patológicos diversos. Como lesão pré-neoplásica, a displasia é considerada uma forma de proliferação celular que ocorre nas células epiteliais, caracterizada por perda de polaridade e alterações de forma e tamanho, além da presença freqüente de mitoses (figura 37).

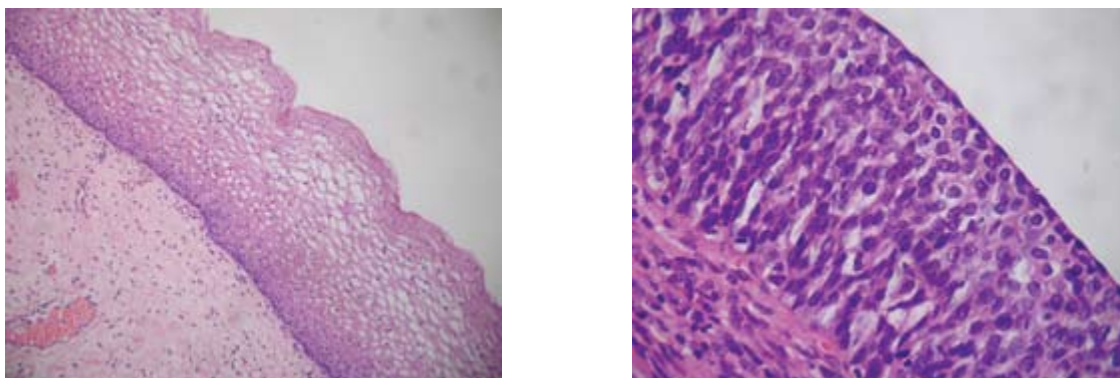


Figura 37 – Aspecto microscópico de: (A) epitélio escamoso normal do colo uterino (HE x400) e (B) epitélio escamoso com neoplasia intra-epitelial cervical III (NIC III) (HE x400)

Fonte: Fabio Carvalho - DIPAT/HCI/COAS/INCA (arquivo pessoal)

Considera-se que a displasia é também um processo proliferativo reversível, desde que o estímulo causador seja removido.

Grande parte dos conceitos atualmente consolidados sobre displasia provém de estudos feitos por acompanhamento das lesões observadas no colo uterino. Isto ocorre porque este órgão oferece facilidade de observação e porque estas lesões ocorrem com freqüência nele. Verificou-se,

por exemplo, que as displasias do colo podem atingir apenas o terço inferior ou profundo do epitélio escamoso (displasia leve) ou até dois terços da espessura desse epitélio (displasia moderada) ou, por fim, quase toda a espessura do epitélio, poupando apenas as células mais superficiais (displasia acentuada). Estas alterações morfológicas podem ser seqüenciais e progressivas, como também podem regredir. A progressão da lesão leva ao carcinoma *in situ*.

O acompanhamento dessas lesões mostra que são necessários, na maioria dos casos, cerca de dez anos para que elas originem o carcinoma *in situ* e mais dez para que surja o carcinoma invasor.

Muitas vezes, é difícil decidir, cito-histologicamente, se uma lesão corresponde à displasia acentuada ou à carcinoma *in situ*. Aspectos displásicos semelhantes vêm sendo descritos para várias mucosas, incluindo-se as dos aparelhos digestivo e urogenital.

Recentemente, mais em função de aspectos clínicos do processo, introduziu-se uma nova classificação das lesões displásicas do colo uterino, rotulando-as todas como neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) de três graus diferentes: NIC I (displasia leve), NIC II (displasia moderada) e NIC III (displasia acentuada e carcinoma *in situ*). Embora denominadas neoplasias intra-epiteliais, as displasias leve e moderada (NIC I e NIC II) são lesões reversíveis, se devidamente tratadas.

Outras condições predis põem os indivíduos ao desenvolvimento de tumores, daí serem chamadas de "condições predisponentes ao câncer". Muitas dessas situações estão ligadas a defeitos genéticos como a síndrome de Down, que predis põe ao aparecimento de leucemias, e a neurofibromatose (doença de Von Recklinghausen), a qual predis põe ao neurofibrossarcoma. Outras situações não ligadas a fatores genéticos também predis põem ao câncer, como o caso da anemia perniciosa e da colite ulcerativa idiopática, as quais podem levar, respectivamente, a carcinomas gástrico e de cólon.

A biologia, a etiologia, a fisiopatologia e até a conceituação e nomenclatura do câncer não estão totalmente estabelecidas, principalmente devido a obstáculos ao estudo *in vivo* de uma variedade de fatores envolvidos na sua gênese. No entanto, o estudo epidemiológico dos tumores tem oferecido aos profissionais de saúde elementos diagnósticos importantes no que se refere à identificação dos fatores de risco e sua relação com lesões pré-malignas e com o desenvolvimento de neoplasias prevalentes. Além disso, a epidemiologia fornece dados valiosos no que diz respeito à previsibilidade, prevenção e curabilidade dessas neoplasias.

Articulando todos estes conceitos, o enfermeiro pode desempenhar um papel fundamental nas ações de prevenção primária e secundária das neoplasias mais freqüentes.

## Referências

ABBAS, A. K. et al. **Cellular and molecular immunology**. 2nd. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1994. p. 356-375.

DEVITA Jr, Vincent T.; Hellman, Samuel; Rosenberg, Steven A. **Cancer**: principles and practice of oncology. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 3120 p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Controle do câncer**: uma proposta de integração ensino-serviço. 3. ed. rev. Rio de Janeiro: INCA, 1999. 304p.

\_\_\_\_\_. Fisiopatologia do câncer. In:\_\_\_\_\_. **Ações de enfermagem no controle do câncer**. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2002. p. 55-81.

KAKKAR, A. K. et al. Venous thrombosis in cancer patients: insights from the frontline survey. **Oncologist**, Ohio, v. 8, no 4, p. 381-388, 2003.

LEE, A. Y. Y. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. **Thrombosis Research**, New York, v. 110, no. 4, p. 167-172, june. 2003.

PRADONI, Paolo. Venous thromboembolism risk and management in women with cancer and thrombophilia. **Gender Medicine**, New Jersey, v. 2, suppl A, p. 528-534, 2005.

\_\_\_\_\_. Acquired risk factor for venous thromboembolism in medical patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, Washington, p. 458-461, 2005.

SCHABEL, F. M. JR. Concepts for systematic treatment of micrometastases. **Cancer**, New York, v. 35, no.1, p. 15-24, jan. 1975.

VENEGAS, L. F.; FLECK, J. A biologia das metástases. In: Fleck, J. **Câncer**: integração clínico-biológica. Rio de Janeiro: Ed. Medsi, 1992. p. 55