

EPIDEMIOLOGIA DOS TUMORES NA INFÂNCIA

Childhood cancer epidemiology

MARIA DO ROSARIO DIAS DE OLIVEIRA LATORRE¹ EDUARDO L. FRANCO²

Através da epidemiologia dos tumores na infância é possível descrever como as neoplasias malignas ocorrem nos menores de 15 anos e sua distribuição pelo mundo. Da mesma maneira, através dos estudos epidemiológicos observacionais, pode-se estudar seus fatores de risco e os prognósticos, fornecendo subsídios para se atuar em três níveis de prevenção. No primeiro deles, através da eliminação ou redução dos fatores de risco, propriamente dito. No segundo, com a detecção precoce poder-se-ia exercer influência no desenvolvimento do tumor, em sua fase inicial. E, por último, a atuação seria no sentido não só de prolongar a sobrevida do paciente, mas a sua qualidade de vida. Os inúmeros estudos epidemiológicos muito contribuíram para o atual conhecimento desse grupo de doenças que acometem agressivamente as crianças menores de 15 anos.

Neste trabalho são apresentados os coeficientes de incidência, segundo sexo, para alguns dos mais importantes tumores na infância, a saber: leucemias, linfomas, sarcomas, retinoblastoma, hepatoblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms e tumores do sistema nervoso central. Além disso foi feita uma revisão dos principais fatores de risco e fatores prognósticos, bem como as taxas de sobrevida para pacientes acometidos por esses tumores. Optou-se por expor cada um dos grupos separadamente devido às características diferentes de cada um.

As taxas de incidência têm apresentado tendência a um crescimento progressivo, particularmente nos países ocidentais. Isso se deve ao possível aumento no impacto de fatores ambientais, elevando o risco na população. No entanto, apesar da preocupação com tais exposições, pouco se descobriu nos últimos anos. O principal problema nessa área é a raridade de cada um dos tipos de câncer, que fazem com que os estudos tenham amostras pequenas, o que dificulta a identificação de fatores de risco significativos, do ponto de vista estatístico, que dariam respaldo às hipóteses etiológicas. Em que pesem as dificuldades e os custos de estudos multicêntricos, acredita-se que se deva incentivar estudos dessa natureza, com metodologias padronizadas, sejam eles do tipo coorte ou caso-controle. Isso propiciará medidas de prevenção ao se identificar grupos de risco, principalmente no que diz respeito às diversas categorias profissionais e à exposição a vários agentes carcinogênicos. O mesmo pode se dizer da implantação de registros de câncer de base populacional, com metodologias homogêneas de coleta e análise de dados e não só a implantação, mas a integração com registros de base populacional de malformações congênitas, possibilitando a realização de estudos colaborativos entre os mesmos. Uma nova perspectiva se abre com os estudos na área da epidemiologia molecular, na pesquisa em relação à importância dos oncogenes e da utilidade dos marcadores biológicos. É de se esperar que os avanços nessa área venham a ampliar os horizontes da epidemiologia como disciplina maior, na busca incessante de vias de prevenção dos tumores infantis em nosso meio.

Unitermos: Tumores na infância, revisão, epidemiologia.

Keywords: Childhood tumor, review, epidemiology.

1 - Professora Doutora do Depto de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

2 - Diretor e Professor da Divisão de Epidemiologia do Depto de Oncologia da McGill University, Montreal, Canadá.

Introdução

A ocorrência do câncer em crianças com menos de 15 anos é um evento raro, em termos de número absoluto. Em países em desenvolvimento as doenças infecciosas e respiratórias permanecem como as principais causas de morbidade. No que se refere à mortalidade nesses países, as causas perinatais, as infecciosas e, em algumas localidades, as causas externas, tendem a ter uma frequência maior. No entanto, as neoplasias na infância merecem consideração especial não só pelo desgaste psíquico e social que acarretam, mas pelos altos custos financeiros envolvidos no diagnóstico, como também no seu tratamento e atendimento às seqüelas.

Estima-se que, na virada do século, um em cada mil adultos jovens será um sobrevivente de câncer (10, 11), pois neoplasias com péssimo prognóstico até as décadas de 50 ou 60, como a leucemia linfocítica aguda em crianças e o tumor de Wilms, entre outros, são, hoje, curáveis. Considera-se curado o paciente que não possui evidência da doença e tem a mes-

Endereço para correspondência: Dra. Maria do Rosario Dias de Oliveira Latorre - Depto de Epidemiologia - Av. Dr. Arnaldo, 715 - CEP 01246-904 - São Paulo - SP. Tel.: 55-11- 282.3886 - Fax: 55-11-282.2920 - e-mail: mdrddola@spider.usp.br

ma esperança de vida que uma pessoa da mesma faixa etária que nunca tenha tido câncer (2). Porém as grandes vitórias obtidas na luta contra o câncer na infância, nesse período, não diminuiram a incidência, ao contrário, a incidência tem aumentado, gradativamente, em países ocidentais, ao ritmo de 1% ao ano (42).

As mudanças decorreram dos avanços nas técnicas de diagnóstico tanto por imagem, que permitem que o mesmo seja feito precocemente e com maior precisão, bem como na utilização de técnicas de biologia molecular, que detectam mutações cromossômicas e outras anormalidades genéticas que permitem a utilização da combinação mais efetiva de cirurgia, quimioterapia pré e/ou pós-operatória e radioterapia e que apresente um mínimo de toxicidade ao paciente. Isso tem propiciado um aumento nas taxas de sobrevida, com uma melhor qualidade de vida e, em última instância, um decréscimo nas taxas de mortalidade na maioria dos países ocidentais.

Embora existam menos estudos epidemiológicos em crianças do que em adultos (22, 44), a abordagem epidemiológica foi responsável por muitos avanços nessa área. A epidemiologia pode ser definida como o estudo da ocorrência das doenças, ou das características decorrentes das mesmas, em populações e o seu objeto de estudo pode ser especificado como doentes em populações. Isso faz com que se utilize, sempre, populações (ou subgrupos específicos), em análises epidemiológicas. Ou seja, os dados não são considerados em seu aspecto individual, mas no que representam em termos de conjunto. As interpretações e conclusões são baseadas no efeito que determinado fator em estudo teve em uma coletividade. Os dados assim obtidos muito auxiliam não só na intervenção nas diversas fases de evolução do câncer, mas na administração de recursos e seguimento dos pacientes.

Dois são os principais objetivos da pesquisa epidemiológica: descrever a ocorrência da doença em uma população (a frequência e sua tendência no tempo e no espaço) e explicar esse fato, identificando quais os fatores e circunstâncias que mais estariam contribuindo para isso. Dessa maneira os estudos epidemiológicos são divididos em descritivos e analíticos.

Estudos epidemiológicos descritivos

As fontes de dados para os estudos epidemiológicos descritivos são as estatísticas de morbidade e de mortalidade. O objetivo maior deste tipo de estudo é gerar hipóteses que possam ser testadas em estudos epidemiológicos analíticos, através de comparações geográficas ou de análises de tendências no tempo (18, 26).

As estatísticas de morbidade são produzidas pelos registros de câncer de base populacional (18, 26, 34), que são instituições que coletam informações sobre todos os casos no-

vos de câncer de uma determinada área geográfica definida. Com isso é possível se obter os coeficientes de incidência (número de casos novos dividido pela população do meio do período, para determinada área, multiplicado por uma base, que no caso de câncer na infância, geralmente, é um milhão de pessoas) para cada uma das localizações de câncer, segundo variáveis importantes do ponto de vista de distribuição da doença, como sexo, idade, raça, ocupação e outras. Ao se comparar áreas com estrutura etária diferentes, ou analisar tendências dentro de uma mesma área durante um período de tempo em que possivelmente ocorreram mudanças na distribuição etária da população, deve-se trabalhar não com os coeficientes brutos (conforme definido acima), porém com os coeficientes padronizados por idade. Para o cálculo dos coeficientes padronizados escolhe-se uma população de referência (para comparações internacionais recomenda-se a população mundial de 1960 (26)) e estima-se qual seria o coeficiente de incidência para a população padrão se ela estivesse submetida aos coeficientes idade-específicos da(s) população(ções) de estudo.

No mundo existem, atualmente, mais de 200 registros de câncer de base populacional (cerca de 30 específicos para câncer em criança) (23) e no Brasil funcionam apenas 5: Belém, Campinas, Fortaleza, Goiânia e Porto Alegre, sendo que os primeiros do Brasil (Recife e São Paulo) estão com suas atividades de coleta de dados interrompidas. Isso se deve, fundamentalmente, aos altos custos requeridos na sua manutenção. Pelo fato de os registros de câncer de base populacional brasileiros não serem representativos da população, não é possível se estimar a incidência de câncer para o país como um todo. Na América do Norte, redes de registros de câncer são responsáveis pela contínua vigilância epidemiológica na ocorrência de neoplasias. O Canadá, por exemplo, dispõe de cobertura completa, com virtualmente 100% de sua população sendo servida pelos registros provinciais. Já nos Estados Unidos, país de população 10 vezes maior, os dados de incidência são coletados, desde 1973, pelo programa governamental Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Esse programa recebe informações de vários registros de câncer de base populacional, que cobrem, aproximadamente, 10% da população americana e faz estimativas da incidência para o país como um todo.

O quadro 1 apresenta os coeficientes padronizados de incidência de câncer em menores de 15 anos (por um milhão de habitantes de 0 a 14 anos), fornecidos por registros de câncer de base populacional, para algumas localidades do mundo.

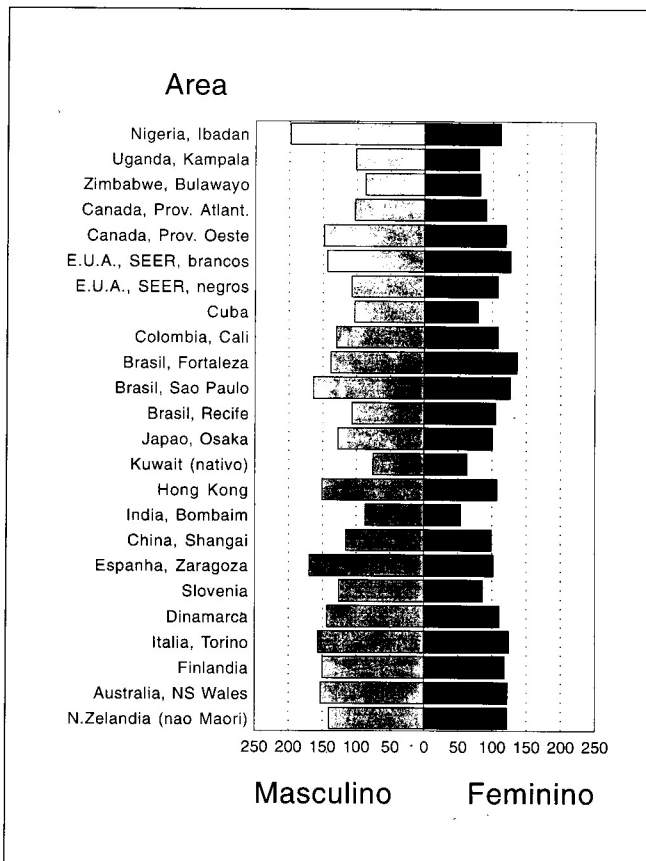
Os maiores coeficientes padronizados de incidência, para meninos, referem-se à Nigéria (Ibadan) e à população maori da Nova Zelândia (esse grupo étnico corresponde a 8,8% da população desse país). Observa-se, também, que a cidade de

Quadro 1 - Coeficientes padronizados de incidência anual de câncer em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo.

Área	Período	Coeficiente padronizado de incidência anual	
		Masculino	Feminino
ÁFRICA			
• Ibadan (Nigéria)	60/84	198,5	111,7
• Kampala (Uganda)	68/82	101,3	79,9
• Bulawayo (Zimbábue)	63/77	87,2	82,1
AMÉRICA			
• Canadá: Prov. Atlântico	70/79	102,6	90,4
Prov. Oeste		148,7	119,4
• SEER Program: brancos	73/82	143,9	126,9
negros		107,2	107,9
• Nova York (Estado): brancos	76/82	145,5	127,4
negros		121,0	82,4
• Cuba	70/81	103,1	78,7
• Cali (Colômbia)	77/81	130,1	107,9
• Fortaleza (Brasil)	78/80	138,1	136,3
• São Paulo (Brasil)	69/78	164,1	126,4
• Recife (Brasil)	67/79	106,9	105,2
ÁSIA			
• Osaka (Japão)	71/80	127	100,5
• Kuwait: kuwaiti	74/82	75,4	63,2
não kuwaiti	143,0	101,6	
• Hong-Kong	74/79	151,0	107,3
• Bombaim (Índia)	70/79	86,3	54,5
• Shanghai (China)	72/79	115,2	98,9
EUROPA			
• Zaragoza (Espanha)	73/82	169,9	101,9
• Eslovênia (Iugoslávia)	71/80	126,0	86,6
• Dinamarca	78/82	143,5	110,6
• Torino (Itália)	67/81	157,0	124,9
• Finlândia	70/79	150,4	118,1
OCEANIA			
• New South Wales (Austrália)	72/82	153,0	122,2
• Nova Zelândia: maori	70/79	173,9	111,5
não maori		140,7	121,6

Fonte: referência nº 46

Figura 1 - Coeficientes padronizados de incidência anual de câncer em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo.
Fonte: referência nº 46



São Paulo apresenta um dos mais altos coeficientes para o sexo masculino. É interessante notar as diferentes incidências para o mesmo país, dependendo da região, como o que ocorre no Canadá e entre raças, como nos Estados Unidos. Os menores coeficientes, tanto para o sexo masculino quanto para o feminino, são observados em cidades com altas taxas de mortalidade infantil, como Bulawayo (Zimbábue) e Bombaim (Índia), bem como na população nativa do Kuwait (os nativos perfazem 58% da população). Para o sexo feminino as diferenças entre os coeficientes não são tão marcantes quanto para meninos. Chama a atenção o alto coeficiente apresentado para o sexo masculino em Fortaleza, que é o maior entre as populações estudadas. A figura 1 resume esses resultados para algumas áreas geográficas.

Outra maneira de se estudar a distribuição dos cânceres é

através dos dados de mortalidade. Estes dados referem-se à causa básica de óbito (ou seja a causa que inicia o processo que levou o indivíduo ao óbito) que é preenchida pelo médico na Declaração de Óbito. Em quase todos os países do mundo existem séries históricas de mortalidade há muitos anos. Especificamente para o Brasil, os dados de mortalidade estão coletados, uniformemente, para o país como um todo, desde 1977. O maior problema que se depara ao se trabalhar com os dados de mortalidade é o sub-registro de óbito, tanto do ponto de vista quantitativo (cobertura) quanto qualitativo (correto preenchimento da causa básica do óbito). O Ministério da Saúde estima que para o Brasil como um todo exista um sub-registro da ordem de 20%, sendo estas proporções menores nas capitais dos Estados, principalmente nas regiões Sul e Sudeste (37). No que se refere à causa básica de óbito, em algumas localidades a proporção de óbitos classificados no capítulo de "sintomas, sinais e afecções mal definidos" (Classificação Internacional de Doenças - 9ª revisão) chega a mais de 50%, o que faz com que os estudos de mortalidade fiquem prejudicados.

Em que pese o fato de a mortalidade representar apenas indiretamente a incidência do câncer, como as séries históricas geralmente disponíveis são as de mortalidade, elas são

muito utilizadas para se realizar estudos da distribuição geográfica das neoplasias. Para aquelas localizações de câncer em que a letalidade é alta e a taxa de sobrevida não tem se alterado substancialmente, a mortalidade poderia estar retratando o comportamento da incidência. Porém isso não é o que tem ocorrido com as neoplasias na infância, onde as taxas de sobrevida, para vários tipos de tumores, têm aumentado muito nos últimos anos. No caso dos estudos de mortalidade por câncer em menores de 15 anos, um baixo coeficiente de mortalidade poderia estar indicando tanto uma baixa incidência quanto a facilidade de acesso e a boa qualidade das unidades de tratamento de câncer.

Estudos epidemiológicos analíticos

Os estudos epidemiológicos analíticos são realizados com o objetivo de se testar hipóteses etiológicas. Estes estudos podem ser observacionais ou experimentais, porém neste trabalho serão apresentadas as medidas de risco que se estimam a partir dos estudos observacionais. Os estudos observacionais podem ser transversais, de coorte ou caso-controle, possibilitando que se façam combinações dos mesmos. Há, ainda, o estudo ecológico, que também não será examinado aqui. A tabela 1 sintetiza os resultados de um estudo epidemiológico, para um determinado fator de exposição.

Tabela 1 - Apresentação dos resultados de um estudo epidemiológico.

FATOR	DOENÇA		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
PRESENTE	a	b	n_1
AUSENTE	c	d	n_2
TOTAL	m_1	m_2	N

Nos estudos transversais parte-se de uma amostra representativa da população em estudo (N) e pode-se estimar não somente a prevalência (m_1/N) de determinado evento, como, também, estudar a associação entre vários fatores de interesse e a doença em questão. Tem-se a oportunidade, ainda, de se estimar algumas medidas de risco. Uma delas é o risco relativo (RR) que mede quantas vezes o risco de um indivíduo exposto é mais alto (ou baixo) em relação ao não exposto ao fator em questão [$RR=(a/n_1)/(c/n_2)$]. Quando o RR é próximo a um, indica que a presença do fator em questão não aumenta o risco de um indivíduo ter a doença.

Outra medida que expressa risco é a razão de chances, também conhecida como *odds ratio* (OR). Ela avalia a relação entre a chance de um indivíduo exposto ter a doença,

comparado com a do não exposto [$OR=(a/b)/c/d)=(a.d)/(b.c)$]. Essa medida também é chamada de razão dos produtos cruzados. A OR é uma boa estimativa do RR somente quando a doença é rara, como no caso do câncer.

Muita atenção é necessária nos estudos transversais, pois não é possível se determinar a temporalidade entre o fator em análise e a doença. Ou seja, não se tem a garantia de qual ocorreu em primeiro lugar e isso impede que se demonstre causalidade. Além disso, como o câncer, principalmente em criança, é uma doença rara, um inquérito com esse delineamento (estudos transversais) necessita de uma amostra muito grande, o que o torna um estudo caro. Os custos são potencializados pelos recursos necessários para se diagnosticar um doente na amostra. Por isso estudos transversais não são muito utilizados na epidemiologia do câncer, principalmente na infância.

Um outro tipo de estudo observacional é o de coorte. Na forma mais simples desse modelo seleciona-se uma amostra de indivíduos expostos a determinado fator (n_1) e outra de indivíduos não expostos (n_2), ambos livres da doença, e acompanha-se os dois grupos, por determinado período de tempo, ao final do qual verifica-se quantos indivíduos adoeceram. Esse é o melhor tipo de delineamento para se estudar causalidade, pois se garante que o fator antecedeu à doença. Além disso a abordagem de estudos de coorte permite analisar quais os fatores que poderiam estar influenciando na história natural da doença, após o diagnóstico, propiciando o cálculo de taxas de sobrevida até a recidiva local ou até o aparecimento de metástases ou mesmo até o óbito, segundo diversas variáveis, como sexo, tipos histológicos, anormalidades genéticas e outras características. Esses são considerados fatores prognósticos, ou seja, fatores que estariam influenciando o desfecho de uma doença, dado que ela já está instalada. O estudo de coorte, além de sua utilidade em pesquisa etiológica, é o mais utilizado na avaliação de protocolos clínicos e muito tem auxiliado nessa área de pesquisa sobre o câncer. Em pesquisa etiológica, no entanto, estudos de coorte são, relativamente, menos utilizados, devido ao seu alto custo e ao longo período de tempo necessário para se obter resultados para divulgação científica.

Por último, têm-se os estudos do tipo caso-controle, em que o processo de amostragem é definido a partir de indivíduos doentes (m_1) e seus correspondentes pares (controles) de não doentes (m_2). Geralmente os controles são pareados segundo variáveis que seguramente têm uma influência no risco da doença, como sexo e idade, e são escolhidos, na maioria dos estudos, na mesma instituição em que foram atendidos os casos (para garantir a comparabilidade no que se refere ao acesso ao serviço) ou entre os moradores da mesma área dos casos (para garantir a comparabilidade dos aspectos

socioeconômicos). No entanto, nesse tipo de estudo depara-se com um sério vício em potencial, que é o vício de memória (*recall bias*), pois a coleta de informação é retrospectiva, ou seja, o entrevistado é inquerido sobre fatos ocorridos há tempos e a quantificação da exposição pode ser, muitas vezes, falha. Esse problema é agravado ao se considerar que a habilidade de lembrar eventos de exposição no passado pode ser diferente entre casos e controles, ou, no caso de tumores na infância, entre grupos de pais e mães ou, mesmo, outros informantes. Particularmente em neoplasias em crianças, o entrevistado, que geralmente é a mãe da criança, está sob importante tensão emocional, o que pode afetar a qualidade das respostas. Apesar de estudos caso-controle fornecerem somente a OR como medida de risco, esta estima, de forma aproximada, o RR real da população, caso não existam distorções importantes na relação das amostras de casos e controles.

Outro problema com que se defronta, fundamentalmente no câncer em crianças, é a raridade do evento, em termos do número absoluto. Isso faz com que os estudos tenham amostras muito pequenas (27) prejudicando as análises estatísticas, sendo difícil se obter significância devido ao pequeno tamanho da amostra. Tal problema é independente do tipo de estudo. Enquanto que para tumores em adultos estudos epidemiológicos, freqüentemente, envolvem várias centenas de casos, estudos de neoplasias na infância raramente conseguem abranger mais de 200 casos, mesmo quando conduzidos de forma cooperativa entre instituições.

Todos os estudos analíticos mencionados anteriormente fornecem medidas de risco e analisam a associação existente entre o fator em estudo e o câncer. Porém vale ressaltar que não é apenas a força da associação que garante que esse fator seja causal. Outros critérios, como a seqüência temporal, a plausibilidade biológica e resultados consistentes em outros estudos também devem ser observados. Para tanto são necessários tanto os estudos observacionais quanto os experimentais (18, 19).

A análise de certos fatores de risco, principalmente aqueles relacionados à ocupação dos pais, é difícil de ser realizada sem viés (4, 50). Além disso, a comparação entre os estudos fica prejudicada, pois em cada um deles é utilizada uma metodologia diferente. Por exemplo, na aferição da ocupação, às vezes é utilizada entrevista e, em outras, é realizada consulta em alguma fonte onde a informação já foi coletada (Declaração de Óbito, Declaração de Nascimento ou prontuários médicos) prejudicando tanto a quantificação do tempo de exposição quanto a identificação do agente (45).

Por outro lado, devem ser consideradas não só as variáveis de interesse na pesquisa, mas todas aquelas que poderiam interferir nas análises por estarem relacionadas tanto ao

fator em estudo quanto à doença. Estas são consideradas variáveis de confusão (ou de confundimento) e devem ser incorporadas no estudo e controladas na análise.

Nos últimos 20 anos houve um avanço considerável na informática, ocasionando uma democratização do uso do microcomputador. Ocorreu uma evolução na capacidade de armazenamento e processamento de informações em microcomputador, o que possibilitou o emprego de softwares potentes, com grandes recursos de cálculo, rapidamente, e permitiu que se utilizassem técnicas estatísticas sofisticadas, como as análises de regressão, em todos os estudos epidemiológicos (18).

Além disso, os avanços na biologia molecular, durante os últimos 10 a 15 anos, muito têm auxiliado na pesquisa em câncer, tanto de fatores de risco quanto de prognósticos. A detecção de conjugados DNA-carcinógeno, de anomalias em oncogenes e da presença, no tumor, de DNA de origem viral (18, 19) apresenta novos horizontes na explicação da história natural do câncer em geral e, particularmente, na infância (48).

Através da epidemiologia dos tumores na infância é possível, pois, descrever como as neoplasias malignas ocorrem nos menores de 15 anos e sua distribuição pelo mundo. Da mesma maneira pode-se estudar seus fatores de risco e os prognósticos, fornecendo subsídios para se atuar em três níveis de prevenção. No primeiro deles, através da eliminação ou redução dos fatores de risco, propriamente dito. No segundo, com a detecção precoce poder-se-ia exercer influência no desenvolvimento do tumor, em sua fase inicial. E, por último, a atuação seria no sentido não só de prolongar a sobrevivência do paciente, mas a sua qualidade de vida (19). Os inúmeros estudos epidemiológicos muito contribuíram para o atual conhecimento desse grupo de doenças que acometem agressivamente as crianças menores de 15 anos (14), enfatizando a importante participação dos estudos multicêntricos que utilizam metodologias de coleta e análise de dados padronizadas (48).

A seguir apresentar-se-ão os coeficientes de incidência, os principais fatores de risco e prognósticos, bem como as taxas de sobrevivência para alguns dos mais importantes tumores na infância. Optou-se por expor cada um dos grupos separadamente devido às características diferentes de cada um.

Leucemias

A leucemia é o tipo de câncer mais comum em menores de 15 anos, com exceção da Nigéria, onde esta neoplasia maligna corresponde a apenas 4,5% das que ocorrem nessa faixa etária (22). Dados americanos mostram que 30% dos tumores na infância são leucemias (22, 31, 44, 51). Para essa faixa etária, o tipo de leucemia mais comum são as leucemias

Quadro 2 - Coeficientes padronizados de incidência anual de leucemia linfocítica aguda em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo.

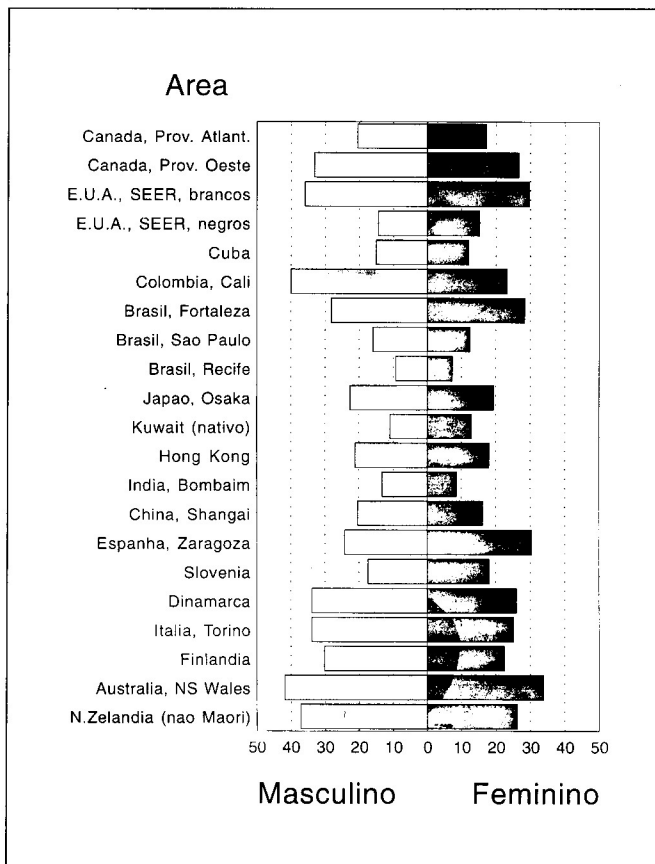
Área	Período	Coeficiente padronizado de incidência anual (por 1.000.000 de habitantes < 15 anos)	
		Masculino	Feminino
ÁFRICA			
• Ibadan (Nigéria)	60/84	...	...
• Kampala (Uganda)	68/82	...	...
• Bulawayo (Zimbábue)	63/77	...	...
AMÉRICA			
• Canadá: Prov. Atlântico	70/79	20,5	17,2
Prov. Oeste		33,2	26,7
• SEER Program: brancos	73/82	35,9	29,7
negros		14,4	15,3
• Nova York (Estado): brancos	76/82	35,5	30,8
negros		21,2	14,0
• Cuba	70/81	15,0	12,1
• Cali (Colômbia)	77/81	40,0	23,2
• Fortaleza (Brasil)	78/80	28,2	28,4
• São Paulo (Brasil)	69/78	15,9	12,4
• Recife (Brasil)	67/79	9,2	7,4
ÁSIA			
• Osaka (Japão)	71/80	22,6	19,3
• Kuwait: kuwaiti	74/82	10,9	12,9
não kuwaiti		35,9	29,3
• Hong-Kong	74/79	21,1	18,0
• Bombaim (Índia)	70/79	13,2	8,6
• Shangai (China)	72/79	20,4	16,2
EUROPA			
• Zaragoza (Espanha)	73/82	24,2	30,4
• Eslovênia (Iugoslávia)	71/80	17,4	18,1
• Dinamarca	78/82	33,9	26,0
• Torino (Itália)	67/81	33,9	25,2
• Finlândia	70/79	30,2	22,4
OCEANIA			
• New South Wales (Austrália)	72/82	41,9	33,8
• Nova Zelândia: maori	70/79	19,2	5,7
não maori		37,2	26,2

Fonte: referência nº 46

agudas (32, 44), em contrapartida ao que ocorre no adulto. A leucemia linfocítica aguda é a mais comum, seguida da leucemia não-linfocítica aguda, com 20% dos casos. Apenas de 3% a 5% dos casos de leucemia mielóide crônica ocorrem em crianças, sendo que 80% dos casos são de crianças com mais de 4 anos (1, 51).

Há muitas diferenças na distribuição geográfica relativa à incidência dos vários tipos de leucemia. Porém essas diferenças não dizem respeito somente à magnitude do coeficiente, mas também na distribuição etária (32, 36, 44) e razão entre os sexos. Naqueles locais em que a incidência é maior, os casos ocorrem, geralmente, nas idades mais jovens (46). O quadro 2 e a figura 2 apresentam os coeficientes para diversos países para a leucemia linfocítica aguda.

Figura 2 - Coeficientes padronizados de incidência anual de leucemia linfocítica aguda em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo. Fonte: referência nº 46



Para o sexo masculino, os maiores coeficientes de incidência, para a leucemia linfocítica aguda, aparecem em Cali e em New South Wales. Dentro do Brasil, Fortaleza apresenta quase o dobro da taxa de São Paulo e o triplo da de Recife, sendo que esta última cidade apresenta o menor coeficiente, dentre todas as localidades estudadas. A razão para tais diferenças regionais, no Brasil, não é clara. Evidentemente que se deve considerar a possibilidade de sub/super-registro em regiões específicas. Interessante notar que os grupos étnicos, dentro de uma mesma localidade, apresentam diferentes incidências de leucemia linfocítica aguda, como o que ocorre no Kuwait (onde os nativos têm um terço do coeficiente da população imigrante, que é composta, principalmente, de árabes e de pessoas de origem asiática), na Nova Zelândia (a população maori apresenta quase metade da taxa dos não maori) e nos Estados Unidos (coeficientes dos meninos brancos superiores aos dos negros).

A razão entre os sexos (masculino/feminino) é superior a um na maioria das áreas analisadas. Porém em alguns lugares, como Cuba, Fortaleza e São Paulo, essa razão é próxima a um, demonstrando uma igualdade da incidência entre os sexos, e, em outros, como Zaragoza, Eslovênia e a população nativa do Kuwait, é inferior a um, demonstrando que a

Quadro 3 - Coeficientes padronizados de incidência anual de leucemia não-linfocítica aguda em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo.

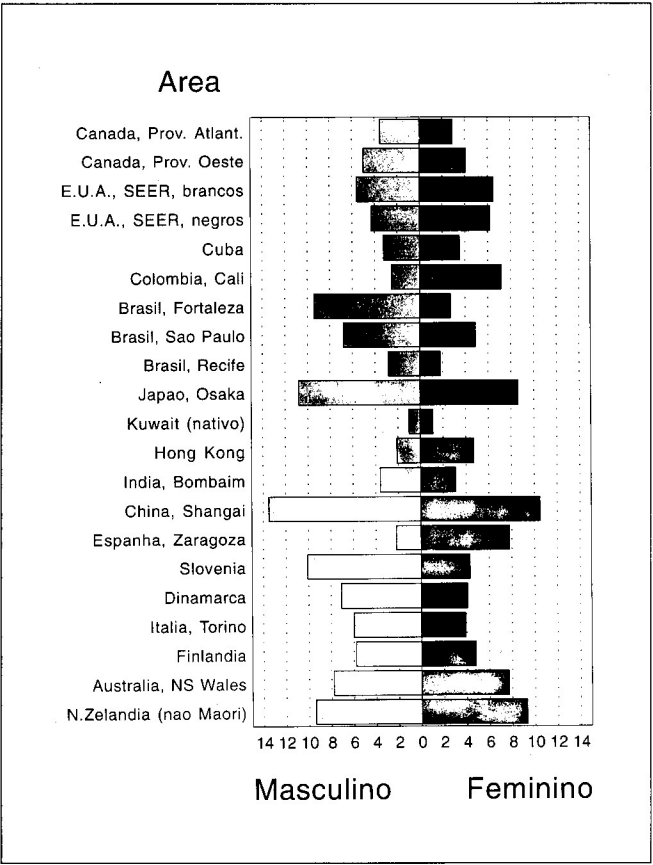
Área	Período	Coeficiente padronizado de incidência anual (por 1.000.000 de habitantes < 15 anos)	
		Masculino	Feminino
ÁFRICA			
• Ibadan (Nigéria)	60/84	...	...
• Kampala (Uganda)	68/82	...	...
• Bulawayo (Zimbábue)	63/77	...	...
AMÉRICA			
• Canadá: Prov. Atlântico	70/79	3,5	2,9
Prov. Oeste		5,0	4,1
• SEER Program: brancos	73/82	5,6	6,5
negros		4,3	6,2
• Nova York (Estado): brancos	76/82	6,3	5,6
negros		6,5	4,3
• Cuba	70/81	3,2	3,5
• Cali (Colômbia)	77/81	2,5	7,2
• Fortaleza (Brasil)	78/80	9,4	2,7
• São Paulo (Brasil)	69/78	6,8	4,9
• Recife (Brasil)	67/79	2,8	1,8
ÁSIA			
• Osaka (Japão)	71/80	10,8	8,6
• Kuwait: kuwaiti	74/82	1,0	1,1
não kuwaiti		1,0	2,3
• Hong-Kong	74/79	2,1	4,7
• Bombaim (Índia)	70/79	3,6	3,1
• Shangai (China)	2/79	13,5	10,5
EUROPA			
• Zaragoza (Espanha)	73/82	2,2	7,8
• Eslovênia (Iugoslávia)	71/80	10,1	4,3
• Dinamarca	78/82	7,1	4,1
• Torino (Itália)	7/81	6,0	3,9
• Finlândia	70/79	5,8	4,8
OCEANIA			
• New South Wales (Austrália)	72/82	7,8	7,7
• Nova Zelândia: maori	70/79	13,4	12,
não maori		9,4	9,3
Fonte: referência nº 46			

Fonte: referência nº 46

leucemia linfocítica aguda ocorre mais intensamente em meninas. Analisando o sexo feminino, as diferenças nos coeficientes de incidência também são acentuadas, com as maiores taxas em New South Wales, meninas brancas americanas e em Zaragoza. Entre as cidades brasileiras, Fortaleza continua apresentando os maiores coeficientes de incidência.

Há duas hipóteses para o comportamento diferente dos coeficientes de incidência para a leucemia linfocítica aguda entre negros e brancos. Uns consideram que isso possa ser atribuído mais às variações socioeconômicas do que propriamente às diferenças raciais ou genéticas no risco (50). Outros acreditam que as diferenças raciais realmente estejam associadas à herança de características de suscetibilidade que não podem ser facilmente investigadas em estudos epidemiológi-

Figura 3 - Coeficientes padronizados de incidência anual de leucemia não-linfocítica aguda em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo. Fonte: referência nº 46



cos. Geralmente, em países desenvolvidos, leucemias são responsáveis pela maior proporção de câncer em crianças menores de 15 anos, enquanto em países em desenvolvimento linfomas representam a maior proporção.

As leucemias não-linfocíticas agudas são bem incomuns, em crianças, quando comparadas com as linfocíticas, como pode ser observado pelos quadro 3 e figura 3, contudo sua incidência se distribui de maneira diversa. As localidades onde as incidências de leucemia não-linfocítica aguda são maiores que as de leucemia linfocítica aguda, tanto para meninos quanto para meninas, são Osaka, Shangai, Eslovênia, a população maori da Nova Zelândia e em Fortaleza (apenas no sexo masculino). Esse tipo de câncer é raro, principalmente no Kuwait (ambas as origens). A razão entre os sexos não é tão marcante, porém há predomínio, geralmente, do sexo masculino, excetuando-se Zaragoza, onde a leucemia não-linfocítica aguda ocorre quase quatro vezes mais em meninas.

- Possíveis fontes de erro nesses dados poderiam ser a variação na exatidão diagnóstica, bem como a insuficiente cobertura de certos registros de câncer de base populacional (ou mesmo pela subenumeração de certos tipos de câncer) que fornecem os dados de incidência.

As amplas diferenças regionais nas incidências apontam

Quadro 4 - Coeficientes padronizados de incidência anual de linfoma de Hodgkin em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo.

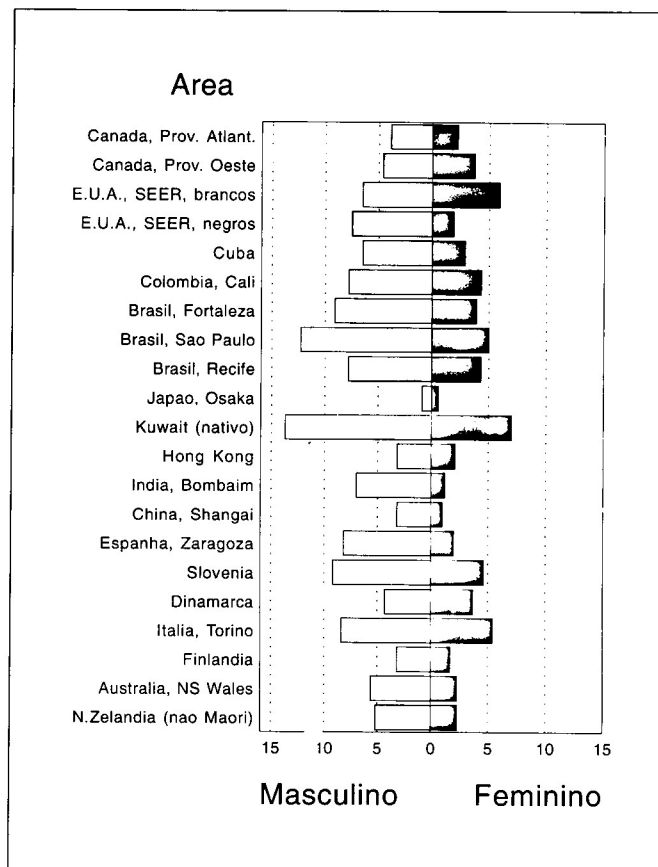
Área	Período	Coeficiente padronizado de incidência anual (por 1.000.000 de habitantes < 15 anos)	
		Masculino	Feminino
ÁFRICA			
• Ibadan (Nigéria)	60/84	...	...
• Kampala (Uganda)	68/82	...	...
• Bulawayo (Zimbábue)	63/77	...	...
AMÉRICA			
• Canadá: Prov. Atlântico	70/79	3,9	2,2
Prov. Oeste		4,6	3,7
• SEER Program: brancos	73/82	6,5	5,9
negros		7,5	1,9
• Nova York (Estado): brancos	76/82	8,1	5,0
negros		8,3	3,5
• Cuba	70/81	6,5	2,9
• Cali (Colômbia)	77/81	7,8	4,3
• Fortaleza (Brasil)	78/80	9,1	3,9
• São Paulo (Brasil)	69/78	12,3	5,0
• Recife (Brasil)	67/79	7,8	4,3
ÁSIA			
• Osaka (Japão)	71/80	0,9	0,6
• Kuwait: kuwaiti	74/82	13,7	7,0
não kuwaiti		12,1	7,3
• Hong-Kong	74/79	3,2	2,1
• Bombaim (Índia)	70/79	7,0	1,2
• Shangai (China)	72/79	3,2	1,0
EUROPA			
• Zaragoza (Espanha)	73/82	8,2	2,
• Eslovênia (Iugoslávia)	71/80	9,2	4,6
• Dinamarca	78/82	4,3	3,7
• Torino (Itália)	67/81	8,4	5,4
• Finlândia	70/79	3,2	1,7
OCEANIA			
• New South Wales (Austrália)	72/82	5,6	2,3
• Nova Zelândia: maori	70/79	9,9	3,6
não maori		5,2	2,3

Fonte: referência nº 46

para a multicausalidade das leucemias. Provavelmente aqueles casos que se manifestam durante o primeiro ano de vida devem estar relacionados a fatores genéticos e hereditários (51). Normalmente há uma associação positiva com o nível socioeconômico (22, 44), possivelmente devido a fatores como escolaridade dos pais e acesso aos serviços de saúde. Os determinantes de risco para a leucemia mieloblástica aguda em crianças menores que 5 anos associados à exposição dos pais são o tabagismo, o uso materno de maconha durante a gravidez e a exposição a pesticidas, embora não se tenha conseguido definir um específico pesticida de risco (7).

Os fatores de risco, também relacionados aos pais, para as leucemias linfoblásticas agudas, são tabagismo, idade materna, antecedentes maternos de aborto e/ou filhos nascidos mortos, nível educacional dos pais e exposição ocupacional

Figura 4 - Coeficientes padronizados de incidência anual de linfoma de Hodgkin em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo. Fonte: referência nº 46



(51), embora nem todos os estudos tenham sido consistentes em relação a estes achados (44). Em revisão sobre as profissões de risco para câncer em criança, O'Leary e cols. (45) apontam que os achados mais consistentes se referem a algumas ocupações ligadas a indústrias químicas, metalúrgicas e aquelas que propiciam exposição a pesticidas. Outros fatores estão relacionados a antecedentes genéticos, como a síndrome de Down, síndrome de Schwachman, anemia de Falconi e outras, bem como antecedentes familiares, como a presença de irmão gêmeo com leucemia linfoblástica aguda (31). Geralmente, nesses casos, o diagnóstico é feito nos primeiros anos de vida da criança. Além disso há associação de sobrepeso ao nascer, ordem de nascimento na constelação familiar e exposição intra-útero a raio X (51) com um aumento do risco de a criança ter leucemia.

Vários estudos do tipo caso-controle (5) têm mostrado que a exposição residencial a campos magnéticos aumenta o risco de se ter leucemias. Poucas exposições de risco têm atraído a atenção do público em geral, em países ocidentais industrializados, como a dos campos eletromagnéticos, dado a larga abrangência deste fator na vida moderna urbana.

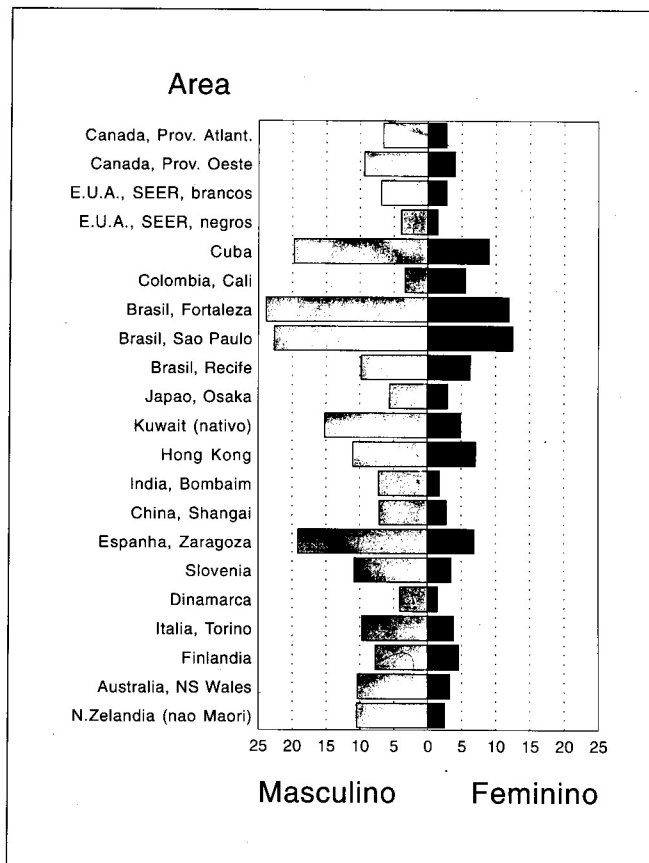
As taxas de sobrevivência para a leucemia linfoblástica aguda aumentaram bastante nas últimas décadas, graças ao uso de

Quadro 5 - Coeficientes padronizados de incidência anual de linfoma não-Hodgkin em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo.

Área	Período	Coeficiente padronizado de incidência anual (por 1.000.000 de habitantes < 15 anos)	
		Masculino	Feminino
ÁFRICA			
• Ibadan (Nigéria)	60/84	...	...
• Kampala (Uganda)	68/82	...	...
• Bulawayo (Zimbábue)	63/77	...	...
AMÉRICA			
• Canadá: Prov. Atlântico	70/79	6,6	2,7
Prov. Oeste		9,4	4,0
• SEER Program: brancos	73/82	6,9	2,8
negros		3,9	1,5
• Nova York (Estado): brancos	76/82	6,8	2,3
negros		5,4	1,6
• Cuba	70/81	19,8	9,0
• Cali (Colômbia)	77/81	3,4	5,5
• Fortaleza (Brasil)	78/80	23,9	11,9
• São Paulo (Brasil)	69/78	22,7	12,5
• Recife (Brasil)	67/79	9,8	6,3
ÁSIA			
• Osaka (Japão)	71/80	5,6	3,0
• Kuwait: kuwaiti	74/82	15,2	4,9
não kuwaiti		14,3	11,9
• Hong-Kong	74/79	11,0	7,1
• Bombaim (Índia)	70/79	7,2	1,8
• Shanghai (China)	72/79	7,1	2,8
EUROPA			
• Zaragoza (Espanha)	73/82	19,2	6,9
• Eslovênia (Iugoslávia)	71/80	10,8	3,5
• Dinamarca	78/82	4,1	1,5
• Torino (Itália)	67/81	9,7	3,8
• Finlândia	70/79	7,7	4,6
OCEANIA			
• New South Wales (Austrália)	72/82	10,4	3,3
• Nova Zelândia: maori	70/79	13,6	5,7
não maori		10,5	2,5

Fonte: referência nº 46

Figura 5 - Coeficientes padronizados de incidência anual de linfoma não-Hodgkin em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo. Fonte: referência nº 46



qual ocorre, geralmente, em duas idades de pico, com exceção do Japão, onde os casos nas idades mais jovens são raros. Esse fato também é observado entre os imigrantes japoneses residentes no Havaí. É interessante notar que em localidades com alta incidência de linfoma de Hodgkin em criança, como por exemplo Colômbia e Nigéria, esses coeficientes são relativamente baixos em adultos, ocorrendo o contrário em países onde as taxas de incidência de tipo de neoplasia maligna é baixa em crianças (22). O quadro 4 e a figura 4 apresentam os coeficientes de incidência de linfoma de Hodgkin, para diversos países, segundo sexo, não se apresentando os dados referentes aos países da África por não se dispor dessa informação segundo tipo de linfoma.

O linfoma de Hodgkin é muito incidente em São Paulo e em toda a população do Kuwait, para ambos os sexos. É extremamente raro não só em Osaka, mas em todas as cidades japonesas onde existem registros de câncer de base populacional. Mesmo em Shanghai e em Hong-Kong a incidência é baixa. Especificamente para o sexo feminino, em Torino e nas meninas brancas americanas verificam-se altas incidências de linfoma de Hodgkin, chamando atenção o baixo coeficiente em meninas negras do SEER e de Zaragoza, quando comparado com o sexo masculino. Estas duas últimas locali-

Linfomas

É o terceiro tipo de câncer mais comum em crianças americanas (22, 33), sendo responsável por cerca de 12% das neoplasias malignas pediátricas. Em outros países essa porcentagem é maior, como em Cuba (24%) e na Nigéria (59%)(22). Em São Paulo, os linfomas foram responsáveis por 14% de todos os tumores infantis (38).

Cerca de 45% dos linfomas, em crianças, são Hodgkin, o

Quadro 6 - Coeficientes padronizados de incidência anual de rhabdomyosarcoma em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo.

Área	Período	Coeficiente padronizado de incidência anual (por 1.000.000 de habitantes < 15 anos)	
		Masculino	Feminino
ÁFRICA			
• Ibadan (Nigéria)	60/84	...	...
• Kampala (Uganda)	68/82	...	...
• Bulawayo (Zimbábue)	63/77	...	...
AMÉRICA			
• Canadá: Prov. Atlântico	70/79	3,4	2,4
Prov. Oeste		4,3	3,4
• SEER Program: brancos	73/82	5,0	4,4
negros		5,2	1,7
• Nova York (Estado): brancos	76/82	5,8	5,6
negros		4,6	2,2
• Cuba	70/81	1,9	2,0
• Cali (Colômbia)	77/81	2,3	2,5
• Fortaleza (Brasil)	78/80	1,2	-
• São Paulo (Brasil)	69/78	3,6	2,7
• Recife (Brasil)	67/79	2,5	2,9
ÁSIA			
• Osaka (Japão)	71/80	2,4	1,9
• Kuwait: kuwaiti	74/82	3,9	2,0
não kuwaiti		4,0	-
• Hong-Kong	74/79	2,3	2,0
• Bombaim (Índia)	70/79	1,9	1,5
• Shanghai (China)	72/79	1,6	4,2
EUROPA			
• Zaragoza (Espanha)	73/82	5,4	8,6
• Eslovênia (Iugoslávia)	71/80	4,9	3,2
• Dinamarca	78/82	7,2	0,9
• Torino (Itália)	67/81	3,3	2,9
• Finlândia	70/79	1,8	1,1
OCEANIA			
• New South Wales (Austrália)	72/82	8,6	3,5
• Nova Zelândia: maori	70/79	6,7	-
não maori		4,0	4,6
Fonte: referência nº 46			

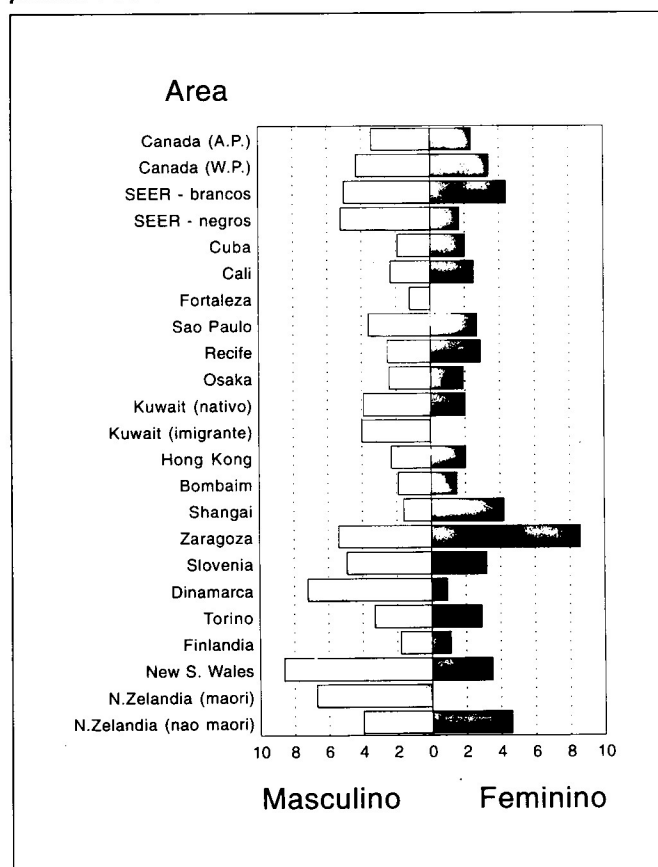
Fonte: referência nº 46

dades apresentam as maiores razões entre os sexos (a incidência masculina é, aproximadamente, quatro vezes maior que a feminina).

Dentre os fatores de risco já estudados verifica-se que existe associação entre classe socioeconômica e a incidência de linfomas (22), sendo que as formas mais agressivas desse tumor predominam em países em desenvolvimento (36, 46). Provavelmente, a variação geográfica na incidência está também associada a outras características, tais como as distribuições de certas doenças virais, exposições ambientais ou fatores hereditários (46). Em um estudo caso-controle (5) demonstrou-se um aumento de risco entre aqueles que estavam expostos a campos magnéticos na residência.

Outro tipo de linfoma é o não-Hodgkin, o qual é respon-

Figura 6 - Coeficientes padronizados de incidência anual de rhabdomyosarcoma em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo. Fonte: referência nº 46



sável por cerca de 10% dos tumores da infância (54) e que consiste em um grupo bastante heterogêneo de linhagens celulares. A sua incidência em diversos países é apresentada no quadro 5 e na figura 5.

As maiores incidências, dentre as localidades estudadas, são as de Fortaleza e de São Paulo, para ambos os sexos, cujos coeficientes para o sexo masculino são, praticamente, o dobro da maioria das localidades analisadas. Os linfomas não-Hodgkin, também para o sexo masculino, são pouco incidentes em Cali e na população negra americana acompanhada pelo SEER. Comparando-se as taxas pelos dados americanos, segundo raça, verifica-se que esse tipo de câncer não é comum entre negros, com exceção dos meninos do Estado de Nova York, que têm incidência semelhante à dos brancos. Uma alta incidência no sexo feminino ocorre na população imigrante do Kuwait.

Estudos tentando caracterizar uma origem etiológica viral para os linfomas têm sido freqüentes nos últimos anos. Exceto pela associação causal entre o vírus de Epstein-Barr e o linfoma do tipo Burkitt (um dos do grupo de linfoma não-Hodgkin), que tem sido amplamente documentada em estudos feitos na África, não há, ainda, evidência consistente para outros vírus (16).

Quadro 7 - Coeficientes padronizados de incidência anual de osteossarcoma em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo.

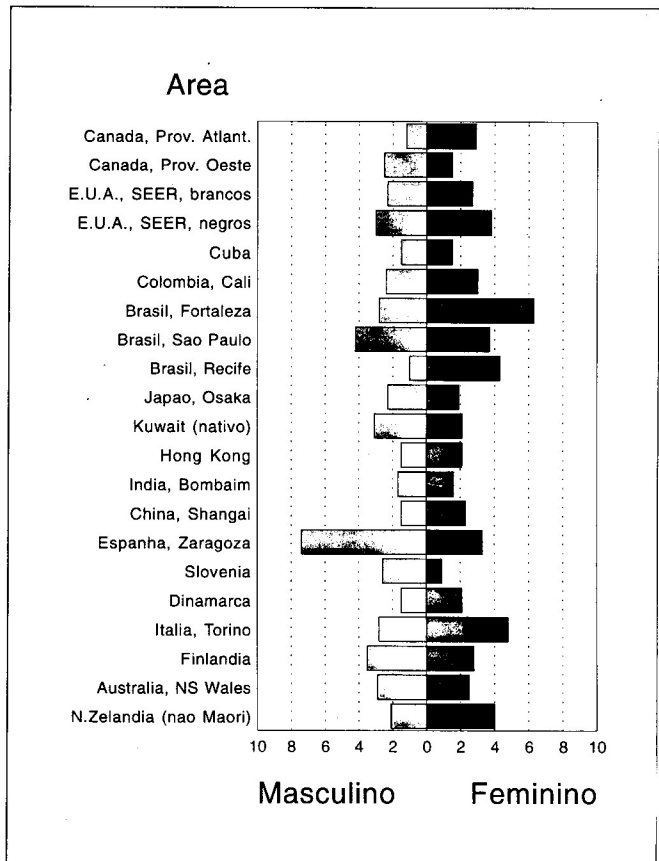
Área	Período	Coeficiente padronizado de incidência anual (por 1.000.000 de habitantes < 15 anos)	
		Masculino	Feminino
ÁFRICA			
• Ibadan (Nigéria)	60/84	...	...
• Kampala (Uganda)	68/82	...	...
• Bulawayo (Zimbábue)	63/77	...	...
AMÉRICA			
• Canadá: Prov. Atlântico	70/79	1,2	2,9
Prov. Oeste		2,5	1,5
• SEER Program: brancos	73/82	2,3	2,7
negros		3,0	3,8
• Nova York (Estado): brancos	76/82	2,4	2,9
negros		2,3	3,9
• Cuba	70/81	1,5	1,5
• Cali (Colômbia)	77/81	2,4	3,0
• Fortaleza (Brasil)	78/80	2,8	6,3
• São Paulo (Brasil)	69/78	4,2	3,
• Recife (Brasil)	67/79	1,0	4,3
ÁSIA			
• Osaka (Japão)	71/80	2,3	1,9
• Kuwait: kuwaiti	74/82	3,1	2,1
não kuwaiti		2,2	1,0
• Hong-Kong	74/79	1,5	2,1
• Bombaim (Índia)	70/79	1,7	1,6
• Shanghai (China)	72/79	1,5	2,3
EUROPA			
• Zaragoza (Espanha)	73/82	7,4	3,3
• Eslovênia (Iugoslávia)	71/80	2,6	0,9
• Dinamarca	78/82	1,5	2,1
• Torino (Itália)	67/81	2,8	4,8
• Finlândia	70/79	3,5	2,8
OCEANIA			
• New South Wales (Austrália)	72/82	2,9	2,5
• Nova Zelândia: maori	70/79	1,5	1,5
não maori		2,1	4,0

Fonte: referência nº 46

Antes da década de 60 apenas 20% das crianças estavam vivas 5 anos após o diagnóstico do linfoma (54), porém nos últimos anos esta sobrevida tem aumentado. Embora esse tipo de neoplasia maligna represente um grupo heterogêneo de linhagens celulares, o prognóstico depende não só do tipo histológico, como, também, do estadiamento da doença. Cerca de 87% das crianças com estádios I e II estão livres da doença 24 meses após o diagnóstico, enquanto que, em estadiamentos mais avançados, esta porcentagem decresce para 35% (40).

Ainda se discute qual o melhor tratamento para cada tipo de linfoma (33). Dependendo do tipo de tumor, até 90% das crianças podem apresentar remissão total, porém muitas delas irão apresentar recidiva em poucos meses, embora com boa

Figura 7 - Coeficientes padronizados de incidência anual de osteossarcoma em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo. Fonte: referência nº 46



sobrevida. Em geral, para os linfomas não-Hodgkin, o período inicial após o diagnóstico é crítico em se definir o prognóstico, porém as taxas de sobrevida se estabilizam após 2 anos (3).

Sarcomas

Cerca de dois terços dos sarcomas de tecido mole são os rabdomiossarcomas, tendo como localizações primárias mais frequentes a cabeça e o pescoço (40%), trato geniturinário (20%) e as extremidades (20%) (11). O quadro 6 e a figura 6 apresentam os coeficientes de incidência padronizados, segundo sexo, para rabdomiossarcoma, em diferentes regiões geográficas.

Observa-se que, geralmente, os rabdomiossarcomas são mais incidentes no sexo masculino do que no feminino, com exceção em Zaragoza (que apresenta o maior coeficiente do sexo feminino) e em Shangai. As maiores taxas de incidência, referentes aos meninos, são as da Dinamarca (onde esse tumor é raro em meninas) e na Austrália (New South Wales). Em contrapartida, os dados da Finlândia mostram que o rabdomiossarcoma é raro em ambos os sexos, bem como em São Paulo e em Fortaleza, que apresentam coeficientes de incidência de tumores na infância geralmente altos.

Quadro 8 - Coeficientes padronizados de incidência anual de retinoblastoma em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo.

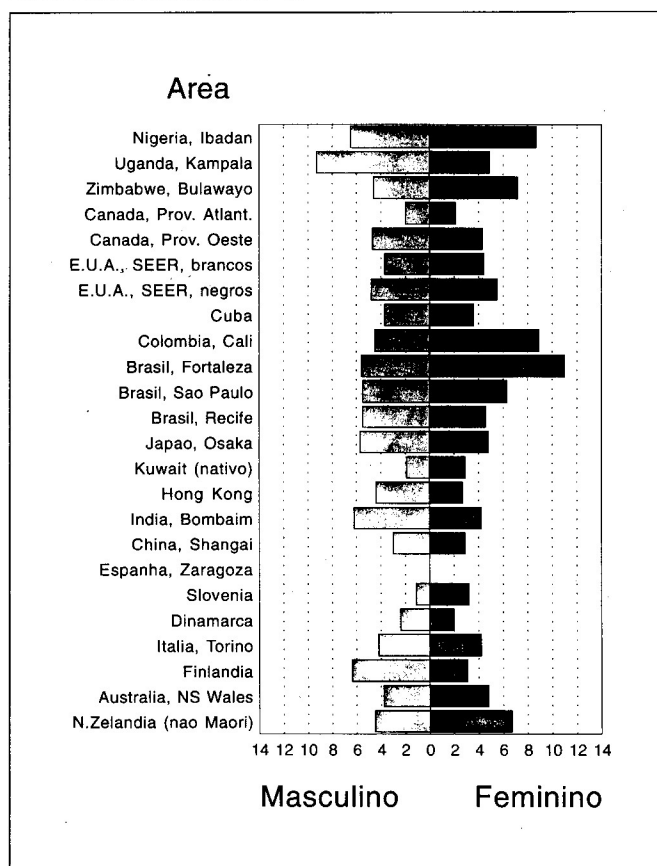
Área	Período	Coeficiente padronizado de incidência anual (por 1.000.000 de habitantes < 15 anos)	
		Masculino	Feminino
ÁFRICA			
• Ibadan (Nigéria)	60/84	6,5	8,7
• Kampala (Uganda)	68/82	9,3	4,9
• Bulawayo (Zimbábue)	63/77	4,6	7,2
AMÉRICA			
• Canadá: Prov. Atlântico	70/79	2,0	2,1
Prov. Oeste		4,7	4,3
• SEER Program: brancos	73/82	3,7	4,4
negros		4,8	5,5
• Nova York (Estado): brancos	76/82	2,6	2,7
negros		3,2	2,0
• Cuba	70/81	3,7	3,6
• Cali (Colômbia)	77/81	4,5	8,9
• Fortaleza (Brasil)	78/80	5,6	11,0
• São Paulo (Brasil)	69/78	5,5	6,3
• Recife (Brasil)	67/79	5,5	4,6
ÁSIA			
• Osaka (Japão)	71/80	5,7	4,8
• Kuwait: kuwaiti	74/82	1,9	2,9
não kuwaiti		5,9	2,1
• Hong-Kong	74/79	4,4	2,7
• Bombaim (Índia)	70/79	6,2	4,2
• Shangai (China)	72/79	3,0	2,9
EUROPA			
• Zaragoza (Espanha)	73/82	-	-
• Eslovênia (Iugoslávia)	71/80	1,1	3,2
• Dinamarca	78/82	2,4	2,0
• Torino (Itália)	67/81	4,2	4,2
• Finlândia	70/79	6,4	3,1
OCEANIA			
• New South Wales (Austrália)	72/82	3,8	4,8
• Nova Zelândia: maori	70/79	4,0	8,3
não maori		4,5	6,7
Fonte: referência nº 46			

Fonte: referência nº 46

Os melhores fatores prognósticos para os rabdomiossarcomas são a localização primária e o estadiamento, porém diversos estudos têm mostrado que sexo, idade e a ploidia também podem influenciar no prognóstico. Geralmente tumores embrionários têm um melhor prognóstico. Segundo dados americanos, a taxa de sobrevivência global após 5 anos de diagnóstico passou de 53% no período de 60/63 para 71% em 80/85 (11).

Outro tipo de sarcoma, o osteogênico, ocorre principalmente na adolescência, durante o período de acentuado crescimento no jovem, sendo que em 90% dos casos a localização primária é a tibia. O quadro 7 e a figura 7 apresentam os coeficientes de incidência padronizados por idade, segundo sexo, para esse tipo de tumor.

Figura 8 - Coeficientes padronizados de incidência anual de retinoblastoma em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo. Fonte: referência nº 46



A incidência de osteossarcoma é semelhante, para ambos os sexos, na maioria das populações analisadas. Zaragoza mostra um alto coeficiente para o sexo masculino, quando comparada com as demais localidades, o mesmo acontecendo em Fortaleza, em relação às meninas. Recife, que tem apresentado baixos coeficientes de incidência para os tumores na infância, especificamente para o osteossarcoma, tem alta taxa para o sexo feminino.

Cerca de 10% a 20% dos casos apresentam metástases, geralmente pulmonares, ao diagnóstico. Porém mesmo naqueles casos iniciais, cerca de 80% apresentam metástases após 1 ou 2 anos de seguimento. Os fatores mais associados a um pior prognóstico são o sexo (masculino) e o estadiamento da doença. Vários protocolos têm sido desenvolvidos para avaliar a melhor combinação de terapias e, atualmente, a preservação do membro é sempre recomendada, a não ser nos casos de estágio muito avançado (47). Nos últimos anos a taxa de sobrevivência global tem melhorado muito. Dados americanos mostram que no período de 60/63 apenas 21% dos pacientes sobreviviam 5 anos após a doença; atualmente essa porcentagem é 59% (11).

O sarcoma de Ewing é um tumor na infância muito grave, sendo que dados americanos mostram que apenas 44% das

Quadro 9 - Coeficientes padronizados de incidência anual de neuroblastoma em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo.

Área	Período	Coeficiente padronizado de incidência anual (por 1.000.000 de habitantes < 15 anos)	
		Masculino	Feminino
ÁFRICA			
• Ibadan (Nigéria)	60/84	...	...
• Kampala (Uganda)	68/82	...	...
• Bulawayo (Zimbábue)	63/77	...	...
AMÉRICA			
• Canadá: Prov. Atlântico	70/79	7,5	5,7
Prov. Oeste		11,1	10,0
• SEER Program: brancos	73/82	12,6	12,3
negros		9,6	10,8
• Nova York (Estado): brancos	76/82	11,2	10,8
negros		8,7	6,2
• Cuba	70/81	6,1	4,2
• Cali (Colômbia)	77/81	5,7	5,2
• Fortaleza (Brasil)	78/80	6,8	5,2
• São Paulo (Brasil)	69/78	9,0	6,5
• Recife (Brasil)	67/79	6,9	5,4
ÁSIA			
• Osaka (Japão)	71/80	10,1	7,9
• Kuwait: kuwaiti	74/82	5,8	4,9
não kuwaiti		7,1	13,4
• Hong-Kong	74/79	6,1	3,8
• Bombaim (Índia)	70/79	3,8	2,4
• Shanghai (China)	72/79	5,4	3,5
EUROPA			
• Zaragoza (Espanha)	73/82	11,6	7,8
• Eslovênia (Iugoslávia)	71/80	6,0	5,0
• Dinamarca	78/82	9,2	9,9
• Torino (Itália)	67/81	12,3	10,1
• Finlândia	70/79	9,0	9,4
OCEANIA			
• New South Wales (Austrália)	72/82	11,3	9,3
• Nova Zelândia: maori	70/79	17,3	10,0
não maori		7,3	8,2
Fonte: referência nº 46			

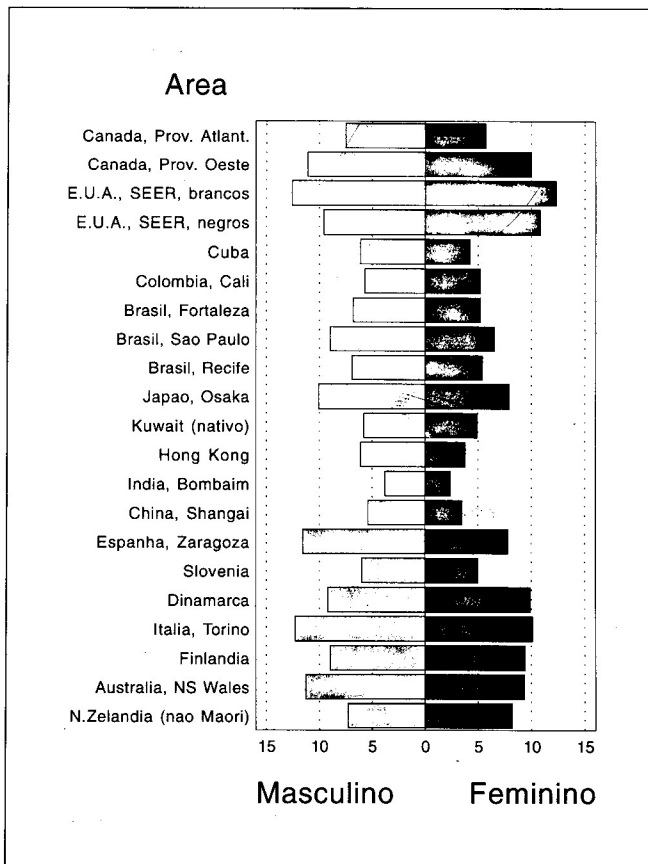
Fonte: referência nº 46

crianças sobreviviam até 5 anos após o diagnóstico, não tendo se alterado muito esse valor nas duas últimas décadas. O pior prognóstico é para as crianças com tumores pélvicos (11).

Retinoblastoma

A maioria dos retinoblastomas é unilateral (cerca de 70% dos casos) e, em média, é diagnosticada aos 25 meses de idade (11). Já o envolvimento bilateral é indicativo da forma hereditária (25, 30) (10% a 15% dos casos) e tem um diagnóstico mais precoce, em média, 8 meses. O retinoblastoma é o tumor que melhor exemplifica o modelo de carcinogênese por 2 mutações (*two hit model*) (39), que resulta da perda de

Figura 9 - Coeficientes padronizados de incidência anual de neuroblastoma em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo. Fonte: referência nº 46



dois alelos de um gene supressor de tumores. No caso do retinoblastoma, este gene é o Rb. Para a ocorrência da doença é necessária a perda dos dois alelos, resultando em uma expressão recessiva. Uma mutação estrutural em um único alelo não levaria à doença, mas a uma maior suscetibilidade à mesma, uma vez que bastaria apenas mais uma mutação no alelo restante para que a lesão se traduza. A herança de uma primeira mutação em células de linhagem germinativa seria passada a todas as células do corpo. Primeiras mutações mais tardias, após a concepção, levariam a um mosaicismos. Quando a segunda mutação ocorrer em nível de retina, aparece, então, o tumor. Por esta razão, tumores multicêntricos, ou bilaterais, refletem a herança da perda do primeiro alelo antes da concepção.

O quadro 8 e a figura 8 apresentam os coeficientes padronizados de incidência para o retinoblastoma, segundo sexo.

Verifica-se que as cidades africanas exibem alta incidência para o retinoblastoma, em ambos os sexos. Finlândia e Índia (Bombaim) também têm altas taxas para o sexo masculino. Em relação ao sexo feminino, Fortaleza, São Paulo e os dois grupos étnicos da Nova Zelândia apresentam coeficientes superiores às demais localidades. Os negros americanos, tanto do SEER (ambos os sexos), quanto do Estado de Nova

Quadro 10 - Coeficientes padronizados de incidência anual de tumor de Wilms em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo.

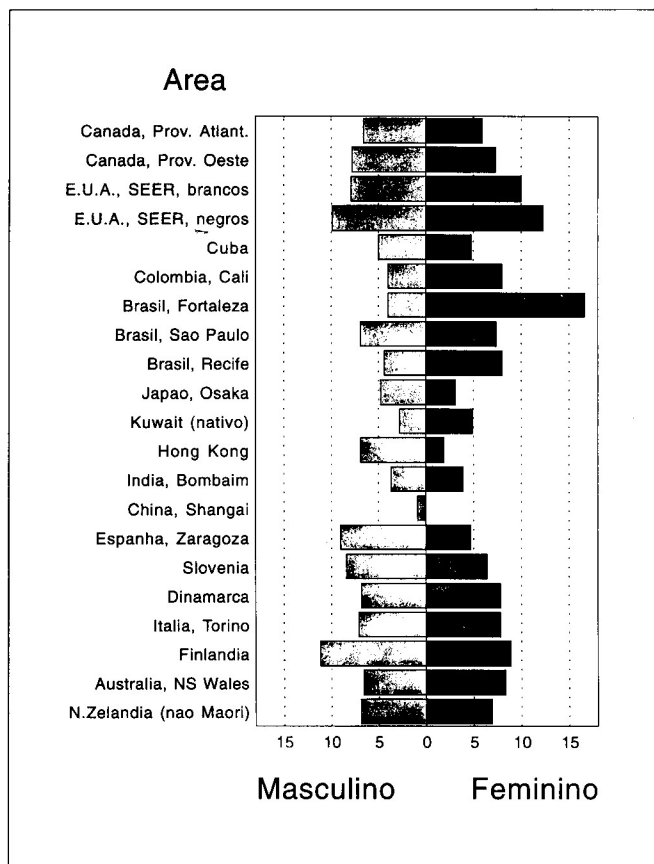
Área	Período	Coeficiente padronizado de incidência anual (por 1.000.000 de habitantes < 15 anos)	
		Masculino	Feminino
ÁFRICA			
• Ibadan (Nigéria)	60/84	...	...
• Kampala (Uganda)	68/82	...	...
• Bulawayo (Zimbábue)	63/77	...	...
AMÉRICA			
• Canadá: Prov. Atlântico	70/79	6,6	5,9
Prov. Oeste		7,8	7,3
• SEER Program: brancos	73/82	7,9	10,0
negros		9,9	12,3
• Nova York (Estado): brancos	76/82	7,1	8,5
negros	s	8,9	6,7
• Cuba	70/81	5,0	4,8
• Cali (Colômbia)	77/81	4,0	8,0
• Fortaleza (Brasil)	78/80	4,0	16,6
• São Paulo (Brasil)	69/78	6,9	7,4
• Recife (Brasil)	67/79	4,4	8,0
ÁSIA			
• Osaka (Japão)	71/80	4,8	3,1
• Kuwait: kuwaiti	74/82	2,8	4,9
não kuwaiti		6,9	5,1
• Hong-Kong	74/79	6,9	1,9
• Bombaim (Índia)	70/79	3,7	3,9
• Shangai (China)	72/79	0,9	-
• Israel: judeus	70/79	6,2	7,4
não judeus		4,5	4,7
EUROPA			
• Zaragoza (Espanha)	73/82	9,0	4,7
• Eslovênia (Iugoslávia)	71/80	8,4	6,4
• Dinamarca	78/82	6,8	7,
• Torino (Itália)	67/81	7,1	7,8
• Finlândia	70/79	11,2	8,9
OCEANIA			
• New South Wales (Austrália)	72/82	6,6	8,3
• Nova Zelândia: maori	70/79	9,5	7,8
não maori		6,9	6,9

Fonte: referência nº 46

York (somente sexo masculino), mostram coeficientes superiores aos dos brancos. Observa-se, também, que a relação entre os sexos é bem diversa, dependendo da área geográfica analisada, não se encontrando um padrão no que se refere a um possível fator de risco em relação a qualquer um dos gêneros.

O prognóstico é excelente para ambos os casos, uni e bilateral, com mais de 90% dos pacientes sobrevivendo 5 ou 10 anos. Menores taxas de sobrevida são observadas em centros de tratamento de países subdesenvolvidos (8), provavelmente devido à demora dos pais na percepção dos sintomas iniciais, fazendo com que o tumor seja diagnosticado em um estágio avançado. O estadiamento clínico está mais associado à eventual perda da visão, que é preservada em cerca de

Figura 1 - Coeficientes padronizados de incidência anual de tumor de Wilms em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo.
Fonte: referência nº 46



50% dos casos (11). O retinoblastoma intra-ocular tem melhor prognóstico do que quando a doença já está disseminada por todo o globo ocular (15). No caso de origem genética, quando a perda de um dos alelos do gene Rb se transmitir a todas as células somáticas, há um risco, bastante pronunciado, da ocorrência de outros tumores primários, como o sarcoma osteogênico, o hepatoblastoma e outros. O aparecimento destas outras neoplasias complica, via de regra, o prognóstico (31). Cerca de 30% dos pacientes desenvolvem neoplasma secundário com período mediano de latência superior a 15 anos (11). Não se encontrou associação estatisticamente significativa com exposição a raio X, fatores ambientais ou consumo de medicamentos pela mãe durante a gestação.

Hepatoblastoma

O hepatoblastoma é um tumor muito raro em criança, o que dificulta suas comparações internacionais. Devido ao pequeno número de casos de hepatoblastoma, geralmente os estudos realizados são multicêntricos. Em um deles, realizado nos Estados Unidos, não se conseguiu provar a associação com o uso de contraceptivos, exposição ao vírus da hepatite ou consumo de álcool durante a gravidez. Por outro lado obser-

Quadro 11 - Coeficientes padronizados de incidência anual de astrocitoma e meduloblastoma em menores de 15 anos, segundo área, período, tipo de tumor e sexo.

Área	Período	Coeficiente padronizado de incidência anual (por 1.000.000 de habitantes < 15 anos)			
		Astrocitoma		Meduloblastoma	
		Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
ÁFRICA					
Ibadan (Nigéria)	60/84	...	...	...	...
Kampala (Uganda)	68/82	...	...	...	...
Bulawayo (Zimbábue)	63/77	...	...	...	...
AMÉRICA					
Canadá: Prov. Atlântico	70/79	6,7	5,4	4,3	3,0
Prov. Oeste	13,4	12,0	6,0	4,1	
SEER Program :brancos	73/82	12,3	12,2	6,9	4,4
negros		9,2	9,0	5,3	4,6
Nova York (Estado): brancos	76/82	13,1	10,8	6,3	4,3
negros	11,6	7,8	2,7	3,5	
Cuba	70/81	3,2	3,4	3,2	2,1
Cali (Colômbia)	77/81	7,0	4,4	1,7	3,8
Fortaleza (Brasil)	78/80	1,4	-	-	-
São Paulo (Brasil)	69/78	5,0	4,4	4,9	3,8
Recife (Brasil)	67/79	4,2	4,4	4,5	2,4
ÁSIA					
Osaka (Japão)	71/80	2,4	3,4	2,9	1,6
Kuwait: kuwaiti	74/82	0,9	3,1	-	-
não kuwaiti	4,1	4,1	2,0	3,0	
Hong-Kong	74/79	2,4	2,6	2,3	1,8
Bombaim (Índia)	70/79	2,7	3,2	1,7	1,4
Shangai (China)	72/79	2,8	2,6	1,9	1,5
EUROPA					
Zaragoza (Espanha)	73/82	3,1	3,1	4,3	2,3
Eslovênia (Iugoslávia)	71/80	8,8	4,2	7,2	2,5
Dinamarca	78/82	11,3	11,5	6,0	2,6
Torino (Itália)	67/81	10,2	6,0	7,6	4,5
Finlândia	70/79	-	-	7,4	2,8
OCEANIA					
New South Wales (Austrália)	72/82	9,1	11,4	7,5	3,6
Nova Zelândia: maori	70/7	96,6	1,5	13,3	7,3
não maori		9,1	10,1	8,6	4,3

Fonte referência nº 46

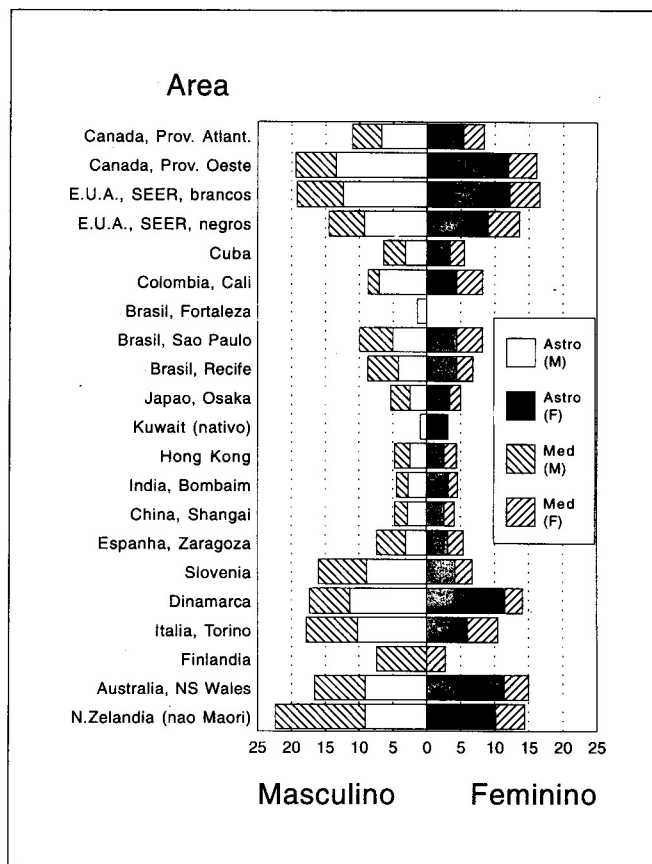
vou-se que a ocupação dos pais, principalmente da mãe e a exposição a metais aumentaram o risco a essa doença (7, 45).

Em outro estudo multicêntrico envolvendo pacientes de centros de tratamento em São Paulo e Boston (55), encontrou-se que os fatores prognósticos importantes para a sobrevivência dos pacientes com hepatoblastoma foram a doença residual e a ploidia, sendo que todos os pacientes diplóides sem doença residual estavam vivos após 24 meses, enquanto que apenas 17% dos aneuplóides com doença residual sobreviveram após 12 meses e nenhum sobreviveu por mais de 24 meses.

Neuroblastoma

Cerca de 50% dos casos de neuroblastoma são diagnosticados em crianças com até 2 anos (11, 31). As variações re-

Figura 11 - Coeficientes padronizados de incidência anual de astrocitoma e meduloblastoma em menores de 15 anos, segundo área, período, tipo de tumor e sexo. Fonte: referência nº 46



gionais podem ser grandes, bem como as diferenças entre as raças, dentro de um mesmo país, como é o caso dos dados americanos, o que se observa no quadro 9 e na figura 9.

A população maori da Nova Zelândia apresenta uma das mais altas taxas para esta doença, sendo que é a maior incidência masculina dentre as localidades estudadas. O neuroblastoma é pouco incidente em

Bombaim e em Shanghai, em ambos os sexos. Chama a atenção o elevado coeficiente na população feminina imigrante do Kuwait. Brancos americanos apresentam coeficientes sempre superiores aos dos negros, em ambos os sexos.

Um grande problema é que cerca de 80% das crianças apresentam doença em estágio avançado, com comprometimento de linfonodos regionais ou metástases distantes. Um fator de risco clínico importante é a idade, pois as crianças com mais de um ano têm pior prognóstico, mesmo com a quimioterapia adjuvante. Os pacientes com até um ano podem, geralmente, ser curados, independentemente do estágio da doença. Além disso, fatores biológicos como a ploidia tumoral, níveis de desidrogenase láctica e a ferritina são correlacionados à sobrevivência dos pacientes. A melhoria nas tera-

pias que procuram se adequar à idade e à extensão do tumor tem propiciado maiores taxas de sobrevida. Segundo estatísticas americanas, no período de 60/63 apenas 25% dos pacientes sobreviviam até 5 anos após o diagnóstico, tendo essa porcentagem aumentado para 55% em 80/85 (11).

Tumor de Wilms

O tumor de Wilms, embora raro, representa cerca de 5% a 10% dos cânceres na infância (9), sendo que 75% dos casos são diagnosticados antes de 5 anos (53). O quadro 10 e a figura 10 apresentam os coeficientes padronizados de incidência para esse tipo de tumor, segundo sexo, para várias áreas.

A maioria das localidades européias estudadas apresenta altos coeficientes de incidência para o tumor de Wilms, para o sexo masculino. Esses valores são próximos aos que se encontra nos Estados Unidos, Canadá e população maori da Nova Zelândia. Taxas bem menores observam-se na Ásia e Américas do Sul e Central, sendo muito raro em Shangai (ambos os sexos). Especificamente para meninas, as diferenças entre as populações européias e canadenses e demais localidades não se fazem mais presentes. Recife e as localidades americanas apresentam os maiores coeficientes, sendo o tumor de Wilms incomum entre as meninas de Hong-Kong. Isso mostra a grande variação na proporção por sexo (razão masculino/feminino) na incidência do tumor de Wilms.

Em estudo multicêntrico realizado no Brasil (9, 17, 52), foram analisados diversos fatores de risco. Foi detectado que os casos diagnosticados mais precocemente são os bilaterais, os quais são, também, mais freqüentemente, associados a anomalias congênitas. Dentre 176 pacientes estudados, 9,1% apresentaram anomalias congênitas, com razão entre os sexos de 0,83 homens para cada mulher, dados estes comparáveis aos de outros estudos multicêntricos da Europa (28, 29) e da América do Norte (12, 13, 43). O estudo norte-americano mostrou que a idade mediana dos casos é de 38 meses, sendo que meninos têm, em média, 6 meses a menos de idade que meninas (6). Já a origem hereditária dos tumores foi considerada rara, com menos de 2% dos tumores de Wilms tendo essa origem. Dentre os fatores ambientais, encontrou-se associação com a exposição a pesticidas, observando-se uma tendência crescente nos valores da OR, com o aumento do número de exposições ao pesticida, tanto paterna quanto materna. Por exemplo, as crianças cujos pais tiveram alta exposição a pesticidas (relacionada ao trabalho agrícola) foram afetadas por um risco mais de três vezes maior que aquelas sem exposição paterna (52).

A exposição a agentes ambientais tem, aparentemente, importância na etiologia do tumor de Wilms. Encontrou-se, por exemplo, que certas ocupações paternas, como mecânico

de automóvel, maquinista e soldador, aumentaram o risco para essa neoplasia maligna (4, 6, 7, 43, 53). Muitos estudos do tipo caso-controle encontraram, também, associação com exposição materna a raio X, utilização de certos tipos de anestesia durante o nascimento, dedetização doméstica (52, 53) e uso de antibiótico durante a gravidez (53).

Embora a ocorrência do tumor de Wilms esteja, da mesma maneira, ligada à perda dos alelos em um gene supressor de tumores, o gene WT1, a história natural desta neoplasia é dependente, igualmente, da aquisição de mutações em outros genes. Isso traz um desafio particular a estudos epidemiológicos analíticos, os quais têm que demonstrar a fonte das exposições a fatores de risco que levam às várias mutações gênicas necessárias para a evolução da doença (20).

Dois grupos de estudos, o norte-americano (*The National Wilms' Tumour Study*) e o europeu (*The International Society of Pediatric Oncology*) muito contribuíram para a evolução nas terapias do tumor de Wilms, pois têm desenvolvido diversos protocolos com o objetivo de diminuir os custos do tratamento e melhorar a qualidade de vida das crianças curadas. No período de 60/63 a taxa de sobrevida global para 5 anos era de 25%, passando para 55% em 80/85, segundo estatísticas norte-americanas (11). Cerca de 80% dos pacientes tratados em protocolos contemporâneos podem ser considerados curados (11, 35, 53), estando isso na dependência de um diagnóstico precoce e de alguns fatores histológicos (21). Os dados do Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms mostram que, 2 anos após o diagnóstico, quase 80% dos pacientes estavam livres da doença e cerca de 90% vivos (9).

Tumores do sistema nervoso central

Os tumores do sistema nervoso central formam o segundo tipo mais comum de tumor na infância, contribuindo com cerca de 20% deles nos Estados Unidos (27). Cerca de 50% dos casos têm até 5 anos de idade ao diagnóstico, porém 15% dos tumores no cérebro ocorrem em crianças com menos de 2 anos (11). No entanto, este grupo de tumores, aparentemente, não é dependente da idade (22). Os tumores de cérebro mais comuns são os astrocitomas (21%) (22) e os meduloblastomas (20%) (11, 22, 27). O quadro 11 e a figura 11 apresentam os coeficientes de incidência padronizados, segundo sexo, para esses dois tipos de câncer.

Há grande disparidade entre os coeficientes de incidência de astrocitoma entre as localidades estudadas. As maiores taxas, para ambos os sexos, são observadas pelas Províncias do Oeste do Canadá, Estados Unidos de uma maneira geral, Dinamarca e Itália (Torino), principalmente no sexo masculino, enquanto que esse tipo de câncer é extremamente incomum

tanto na Finlândia e Fortaleza (ambos os sexos) quanto nos meninos nativos do Kuwait. A população feminina maori da Nova Zelândia também apresenta baixa incidência. A razão entre os sexos, geralmente, está em torno de um, porém os meninos maoris têm taxa mais de quatro vezes superior à das meninas, enquanto que na população nativa do Kuwait ocorreu o oposto.

A distribuição geográfica do meduloblastoma, para o sexo masculino, mostra que as áreas que possuem coeficientes de incidência mais elevados são as européias (exceto Zaragoza), Estados Unidos (brancos), Províncias canadenses do lado do Atlântico e Oceania. Em Cali, Fortaleza e nas populações asiáticas o meduloblastoma é extremamente raro nos meninos. Em relação ao sexo feminino, a maior incidência ocorre nas meninas maori da Nova Zelândia, sendo, pelo menos, o dobro das demais. Novamente baixos coeficientes são apresentados pelas localidades asiáticas (exceto a população imigrante do Kuwait) e em Fortaleza. Na maioria das áreas o meduloblastoma predomina entre os meninos, o que é particularmente notável na Europa e Oceania, onde a razão entre os gêneros (masculino/feminino) excede a dois. No que se refere à raça, os meninos brancos americanos têm uma incidência maior de meduloblastoma, quando comparados com os negros, o mesmo ocorrendo com as meninas brancas do Estado de Nova York.

Embora a etiologia destes dois tipos de câncer possa diferir, os estudos epidemiológicos têm sido realizados para o grupo de tumores de cérebro como um todo, devido ao pequeno número de casos, o que poderia estar dificultando a descoberta dos fatores de risco. Os resultados aqui apresentados referem-se àqueles comuns aos dois tipos de tumor.

Em alguns estudos encontrou-se associação entre a exposição a raio X durante a gravidez e o desenvolvimento de câncer no cérebro, embora não se tenha conseguido reproduzir este resultado em animais, ou em crianças com menos de dez anos que foram expostas à irradiação da bomba atômica. Crianças expostas a doses terapêuticas de raio X na cabeça também têm demonstrado um aumento no risco, embora as técnicas modernas de diagnóstico radiológico provavelmente não mais contribuam para essa doença (27).

Diversos estudos do tipo caso-controle têm avaliado o possível efeito de risco na utilização de drogas durante a gravidez, como barbitúricos, anestesia, medicação antináusea, medicamentos com compostos N-nitroso (anti-histamínicos e diuréticos) (49) e maconha (27). Ainda que haja evidências das propriedades carcinogênicas de diversos deles, poucos trabalhos conseguiram mostrar significância estatística, muito provavelmente pelo pequeno número de casos e pelo viés de memória, conforme discutido anteriormente. O mesmo tem acontecido com outros fatores associados à gravidez, como a

idade materna avançada, antecedentes maternos de aborto e/ou de nascidos mortos, ou a posição da criança na constelação familiar (27).

No que se refere aos fatores de risco advindos da ocupação paterna, poucos foram os estudos que indicaram significância estatística. As ocupações que mais se mostraram de risco foram as relacionadas à agricultura, pintores, mecânicos de automóvel e trabalhadores de indústrias química e metalúrgica, bem como aqueles que estão envolvidos com pintura, derivados de petróleo e solventes (4, 27, 45). No entanto não houve reprodutibilidade em vários achados (4), além de não se conseguir identificar qual(is) o(s) agente(s) carcinogênico(s) e em que etapa da história natural da doença ele estaria atuando (iniciação ou promoção).

Embora a incidência dos tumores do sistema nervoso central não tenha se alterado nas últimas décadas, as taxas de sobrevida têm aumentado progressivamente, fazendo com que a mortalidade apresente uma tendência decrescente. Isso deveu-se, fundamentalmente, aos avanços nas técnicas de diagnóstico, que propiciam uma atuação precoce, e à combinação de novas técnicas de cirurgia e aplicação de radioterapia mais eficazes. Segundo dados de alguns registros hospitalares e de base populacional americanos (11), a taxa de sobrevida global para os cânceres no cérebro, 5 anos após o diagnóstico, em crianças com menos de 15 anos, passou de 35% no período de 60/63 para 57% em 80/85. Porém, quando se trata de crianças com mais de 1 ano com doença avançada, a sobrevida não chega a 20% (41).

Em se tratando do astrocitoma, mais de 80% das crianças sobrevivem livres da doença pelo menos 10 anos. Cinco anos após o diagnóstico as taxas de sobrevida global, de pacientes tratados só com a radioterapia variam de 65% a 80%, sendo que com a quimioterapia de forma isolada ela é de 45% (11).

O tumor de cérebro com pior prognóstico é o de tronco cerebral, onde cerca de 50% dos pacientes morrem com menos de 12 meses após o diagnóstico (11).

Embora a sobrevida tenha melhorado nos últimos anos, há a necessidade de se buscar terapias menos agressivas em vista das seqüelas deixadas pelos tratamentos, como por exemplo as doenças endócrinas e prejuízos cognitivos.

Perspectivas futuras

Muito se tem conseguido nestas últimas décadas no aumento das taxas de sobrevida global em tumores na infância, graças à interação entre o diagnóstico clínico cada vez mais precoce e o progresso no tratamento. O desenvolvimento de diversos protocolos terapêuticos tem procurado encontrar a terapia menos agressiva, ao menor custo não só financeiro, como também psíquico e social e que propicie uma melhor

qualidade de vida ao paciente. Porém as possibilidades de avanço nessa área ainda não se esgotaram. Ainda há a necessidade de se buscar novas drogas anticâncer ou combinações de cirurgia, radio e quimioterapia pré e/ou pós-operatória, mais eficazes e com menos efeitos colaterais, bem como técnicas que consigam eliminar apenas a doença residual, preservando, ao máximo, a integridade física do paciente.

A radioterapia, empregada largamente no tratamento de tumores, é fator de risco para o aparecimento de um segundo tumor, bem como seqüelas como infertilidade e incapacidade de se ter uma vida sexual adequada. Há uma probabilidade de 12% de aparecer um segundo tumor, até cerca de 25 anos após o aparecimento do primeiro (24), muito embora estes resultados podem estar influenciados pela predisposição inerente do paciente oncológico pediátrico.

As taxas de incidência têm apresentado tendência a um crescimento progressivo, particularmente nos países ocidentais. Isso se deve ao possível aumento no impacto de fatores ambientais, elevando o risco na população. No entanto, apesar da preocupação com tais exposições, pouco se descobriu nos últimos anos. O principal problema nessa área é a raridade de cada um dos tipos de câncer, que fazem com que os estudos tenham amostras pequenas, o que dificulta a identificação de fatores de risco significativos, do ponto de vista estatístico, que dariam respaldo às hipóteses etiológicas. Em que pesem as dificuldades e os custos de estudos multicên-

tricos, acredita-se que se deva incentivar projetos dessa natureza, com metodologias padronizadas, sejam eles do tipo coorte ou caso-controle. Isso propiciará medidas de prevenção ao se identificar grupos de risco, principalmente no que diz respeito às diversas categorias profissionais e à exposição a vários agentes carcinogênicos. O mesmo pode se dizer da implantação de registros de câncer de base populacional, com metodologias homogêneas de coleta e análise de dados e não só a implantação, mas a integração com registros de base populacional de malformações congênitas, possibilitando a realização de estudos colaborativos entre os mesmos.

Uma nova perspectiva se abre com os estudos na área da epidemiologia molecular, na pesquisa em relação à importância dos oncogenes, da utilidade dos marcadores biológicos e outros "dosímetros" moleculares. É de se esperar que os avanços nessa área venham a ampliar os horizontes da epidemiologia como disciplina maior, na busca incessante de vias de prevenção dos tumores infantis em nosso meio.

Agradecimentos

A participação da dra. Maria do Rosario Latorre na elaboração deste trabalho foi patrocinada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes). Auxílio parcial também foi fornecido pelo Fonds de la Recherche en Santé du Québec.

Summary

Childhood cancer epidemiology describes the occurrence of cancer in children until 15 years old and how it spreads around the world. In addition observational epidemiologic studies analyze the risk factors and the prognostic factors, which help us to aid into three levels of prevention. First, we try to eliminate or reduce the risk factors. Second, we can try to detect the tumor in the early stages. And the last level, we would attempt to improve the survival rates of the patients and improve their quality of life. Several epidemiological studies have helped to improve our knowledge in this group of diseases which are very severe in children until 15 years old.

This paper presents the incidence rates, according to gender, for some of the most important childhood cancers, namely: leukemias, lymphomas, sarcomas, retinoblastoma, hepatoblastoma, neuroblastoma, Wilms'tumor and central nervous system tumors. Moreover it reviews the main risk and prognostic factors, as well as the survival rates for these tumors. We opted to review each group of tumor separately as they are different in characteristics.

Incidence rates have increased, specially in western countries. This occurrence is strongly linked with environmental factors which have become more important in recent years and have led to increase cancer risks. Few risk factors have been discovered in the past few years, although much research has been devoted to the problem. The main issue is the rarity of the childhood cancer and often the sample sizes of the studies are very small. This makes it more difficult to discover the significant risk factors, from a statistical point of view. Therefore multicentric studies using standardized protocols are recommended in order to deal with this issue. It will be useful to identify risk groups and then apply preventive actions. It is also recommended to encourage the cancer registries to use standardized methodologies and more active record linkage with registries of congenital abnormalities. It can favor the collaborative studies between cancer registries and congenital abnormalities registries.

A new era in cancer epidemiology has begun with the molecular epidemiology. The discovery of new oncogenes and biologic markers can improve our knowledge in this area help us to prevent the cancer in childhood.

Referências bibliográficas

- 1 - ALTMAN, A. J. - *Chronic leukemias of childhood*. *Pediatr Clin North Am.*, 35:765-87, 1988.
- 2 - American Cancer Society. *Cancer facts & figures*, 1993.
- 3 - ANDREA, M. L. et al. - *Factors of prognostic importance in childhood non-Hodgkin's lymphoma treated: with two modified LSA₂-L₂ protocols*. *Cancer*, 62:240-50, 1988.
- 4 - ARUNDEL, S. E. & KINNIER-WILSON, L. M. - *Parental occupations and cancer: a review of the literature*. *J Epidemiol Comm Health*, 40:30-6, 1986.
- 5 - BATES, M. N. - *Extremely low frequency electromagnetic fields and cancer: the epidemiologic evidence*. *Environ Health Perspect.*, 95:147-56, 1991.
- 6 - BRESLOW, N. et al. - *Epidemiology of Wilms' tumour*. *Med Pediatr Oncol.*, 21:172-81, 1993.
- 7 - BUCKLEY, J. D. - *The aetiology of cancer in the very young*. *Br J Cancer.*, 66(Suppl XVII):s-s12, 1992.
- 8 - CAMARGO, B.; ANDREA, M. L. M.; FRANCO, E. L. - *Catching up with history: treatment of Wilms'tumour in a developing country*. *Med Pediatr Oncol.*, 15:270-6, 1987.
- 9 - CAMARGO, B. & FRANCO, E. L. - *Single-dose versus fractionated-dose dactinomycin in the treatment of Wilms'tumour*. *Cancer*, 67:2990-6, 1991.
- 10 - CARTER, M. C.; THOMPSON, E. I.; SIMONE, J. V. - *The survivors of childhood solid tumours*. *Pediatr Clin North Am.*, 38:505-26, 1991.
- 11 - CRIST, W. M. & KUN, L. E. - *Common solid tumours of childhood*. *N Engl J Med.*, 324:461-71, 1991.
- 12 - D'ANGIO, G. J. - *Oncology seen through the prism of Wilms'tumour*. *Med Pediatr Oncol.*, 13: 53-8, 1985.
- 13 - D'ANGIO, G. J. et al. - *Biology and management of Wilms'tumour*. In: Levine, A.S. - *Cancer in the young*. New York, Masson, pg. 633-62, 1982.
- 14 - DOLL, R. - *Progress against cancer: an epidemiologic assessment*. *Am J Epidemiol.*, 134:675-88, 1991.
- 15 - ERWENNE, C. M. & FRANCO, E. L. - *Age and lateness of referral as determinants of extraocular retinoblastoma*. *Ophthalmic Paediatr Genet.*, 10:179-84, 1989.
- 16 - EVANS, A. S. & MULLER, N. E. - *Viruses and cancer:causal associations*. *Ann Epidemiol.*, 1:71-92, 1990.
- 17 - FRANCO, E. L. et al. - *Epidemiological and clinical correlations with genetic characteristics of Wilms'tumour: results of the Brazilian Wilms'Tumour Study Group*. *Int J Cancer*, 48:641-6, 1991.
- 18 - FRANCO, E. L. - *Cancer epidemiology: substance and methods*. *Ciência e Cultura*, 46:46-62, 1994.
- 19 - FRANCO, E. L. - *The role of epidemiology in the study of cancer causes and prognostic factors*. In: Bertino, J. R. ed. *Molecular biology of cancer* (no prelo).
- 20 - GESSLER, M. et al - *Homozygous deletion in Wilms'tumours of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping*. *Nature*, 343:774-8, 1990.
- 21 - GREEN, D. M.; BRESLOW, N. E.; D'ANGIO, G. J. - *The treatment of children with unilateral Wilms'tumour*. *J Clin Oncol.*, 11:1009-10, 1993.
- 22 - GREENBERG, R. A. & SHUSTER Jr, J. L. - *Epidemiology of cancer in children*. *Epidemiol Rev.*, 7:22-48, 1985.
- 23 - HOSSFELD, D. K. et al. - *Manual de oncologia clínica*. Trad. Fundação Oncocentro de São Paulo. São Paulo, Springer-Verlag, 1993.
- 24 - HOLM, L. E. - *Cancer occurring after radiotherapy and chemotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 19:1303-8, 1990.
- 25 - ISRAEL, M. A. - *Pediatric oncology: model tumours of unparalleled import*. *J Natl Cancer Inst.*, 81:404-8, 1989.
- 26 - KOWALSKI, L. P. & FRANCO, E. L. - *Epidemiologia do câncer no Brasil e no mundo*. In: Schwartzmann, G. ed. *Oncologia clínica: princípios e práticas*. Porto Alegre, Artes Médicas, pg. 19-30; 1991.
- 27 - KUIJTEN, R. R. & BUNIN, G. R. - *Risk factors for childhood brain tumours*. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev.*, 2:277:88, 1989.
- 28 - LEMERLE, J.; VOUTE, P. A.; TOURNADE, M. F. et al. - *Preoperative versus postoperative radiotherapy, single versus multiple courses of actinomycin D in the treatment of Wilms'tumour: preliminary results of a controlled clinical trial conducted by the International Society of Paediatric Oncology (SIOP)*. *Cancer*, 38:647-54, 1976.
- 29 - LEMERLE, J. et al - *Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms'tumour: results of an International Society of Paediatric Oncology (SIOP) clinical trial*. *J Clin Oncol.*, 1:604-9, 1983.
- 30 - LI, F. P. - *Cancer families: human models of susceptibility to neoplasia - the Richard Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture*. *Cancer Res.*, 48:5381-6, 1988.
- 31 - LI, F. P. - *Cancers in children*. In: Schottenfeld, D. & Fraumeni JR, J. F. eds. *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia, W. B. Saunders, pg. 1012-24; 1982.
- 32 - LINET, M. S. & DEVESA, S. S. - *Descriptive epidemiology of childhood leukaemia*. *Br J Cancer*, 63:424-9, 1991.
- 33 - LINK, M. P. - *Non-Hodgkin's lymphoma in children*. *Pediatr Clin North Am.*, 32:699-720, 1985.
- 34 - MACLENNAN, R. et al. - *Cancer registration and its techniques*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1978. (IARC Scientific Publications, nº 21).
- 35 - MESROBIAN, H. G. - *Wilms'tumour: past present future*. *J Urol.*, 140:231-8, 1988.
- 36 - MILLER, R. W. - *Geographical and ethnic differences in the occurrence of childhood cancer*. In: Parkin, D. M. et al. - *International incidence of childhood cancer*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pg. 3-7; 1988. (IARC Scientific Publication, nº 87)
- 37 - Ministério da Saúde. *Estatística de mortalidade, Brasil-1989*. Brasília, Divisão Nacional de Epidemiologia, 1993.
- 38 - MIRRA, A. P. & FRANCO, E. L. - *Cancer incidence in São Paulo, Brazil*. São Paulo, Ludwig Institute of Cancer Research, 1985. (LICR Monograph series in Cancer Epidemiology, Vol. 1).
- 39 - MITCHELL, C. - *Multistage carcinogenesis in paediatric and adult cancers*. *Eur J Cancer*, 28:296-8, 1992.
- 40 - MURPHY, S. B. - *Childhood non-Hodgkin's lymphoma*. *N Engl J Med.*, 299:1446-8, 1978.
- 41 - MURPHY, S. B. et al. - *Do children benefit from mass screening for neuroblastoma? Consensus statement from the American Cancer Society Workshop on neuroblastoma screening*. *Lancet*, 337:344-6, 1991.
- 42 - National Cancer Institute of Canada. *Canadian cancer statistics 1994*. Toronto, 1994.
- 43 - National Wilms'tumour Study Group. *Wilms'tumour: status report*. 1990. *J Clin Oncol.*, 9: 877-87, 1991.
- 44 - NEGLIA, J. P. & ROBISON, L. L. - *Epidemiology of the childhood acute leukemias*. *Pediatr Clin North Am.*, 35:675-92, 1988.
- 45 - O'LEARY, L. M. - *Parental occupation exposures and risk of childhood cancer: a review*. *Am J Ind Med.*, 20:17-35, 1991.
- 46 - PARKIN, D. M. et al. - *International incidence of childhood cancer*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1988. (IARC Scientific Publication, nº 87).
- 47 - PETRILLI, A. S. et al. - *Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma*. *Cancer*, 68:733-7, 1991.
- 48 - PINCOTT, J. R. - *Advances in the histopathology of childhood tumours*. *Cancer Surv.*, 3:603-15, 1984.
- 49 - PRESTON-MARTIN, S. & CORREA, P. - *Epidemiological evidence for the role of nitroso compounds in human cancer*. *Cancer Surv.*, 8:459-73, 1989.
- 50 - RAMOT, B. & MAGRATH, I. - *Hypothesis: the environment is a major determinant of the immunological sub-type of lymphoma and acute lymphoblastic leukaemia in children*. *Br J Haematol.*, 52:183-9, 1982.
- 51 - ROSS, J. A. et al. - *Epidemiology of childhood leukemia, with focus on infants*. *Epidemiol Rev.*, 16:243-72, 1988.
- 52 - SHARPE, C. R. et al. - *Parental exposures to pesticides and risk of Wilms'tumour in Brazil*. *Am J Epidemiol.*, 141:210-7, 1995.
- 53 - SHARPE, C. R. & FRANCO, E. L. - *The etiology of Wilms'tumour*. (submetido a publicação).
- 54 - SMITH, S. D. et al. - *Non-Hodgkin's lymphoma in children*. *Semin Oncol.*, 17:113-9, 1990.
- 55 - ZERBINI, M. C. N. et al. - *Primary malignant liver epithelial tumours in children: a study of DNA content and proliferations markers*. *Mod Pathol.*, 8:145, 1995. (abstract)