

EPIDEMIOLOGIA DOS SARCOMAS

Epidemiology of the sarcomas

MARIA DO ROSARIO D.O. LATORRE¹ EDUARDO L. FRANCO²

Os estudos epidemiológicos são grandes auxiliares na luta contra o câncer, pois descrevem a ocorrência das neoplasias malignas, fazendo comparações geográficas e análises da tendência ao longo do tempo. 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 preservação. 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.

Neste trabalho são apresentados os coeficientes de incidência, segundo sexo, para neoplasia de ossos e neoplasias malignas do tecido conjuntivo e partes moles, como um todo e para alguns tipos específicos, como o rabdomiossarcoma, osteossarcoma e sarcoma de Ewing. 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.

Embora os coeficientes de incidência tenham declinado, principalmente na Europa, nos últimos anos e as taxas de sobrevida tenham melhorado consideravelmente, ainda permanece obscuro quais seriam os grupos de risco que mereceriam atenção especial dos profissionais da área da saúde. Isso possibilitaria a detecção precoce e, conseqüentemente, evitaria a utilização de terapias mais agressivas. 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.

Palavras-chave: Sarcomas, revisão, epidemiologia.

Keywords: Sarcomas, review, epidemiology.

Introdução

1 - Prof. Doutora, Depto de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo - Brasil.

2 - Prof. Titular e Diretor, Divisão de Epidemiologia, Depto de Oncologia, Universidade McGill, Montreal, Canadá.

Os principais objetivos da pesquisa epidemiológica (13,33) são: 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 esse padrão. Através dessa análise há a possibilidade de prever a ocorrência da doença em uma população (ou subpopulação) com base em suas características ou em determinada exposição e, dessa forma, prevenir e/ou controlar o agravamento à saúde. De acordo com esses objetivos os estudos epidemiológicos observacionais são divididos em descritivos e analíticos.

Estudos epidemiológicos descritivos

O objetivo principal desse tipo de estudo é descrever o comportamento da doença em uma população, fazer compa-

Endereço para correspondência: Depto de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública - Av. Dr. Arnaldo 715 - 1º andar - CEP 01246-904 - São Paulo - SP.

rações geográficas e análises de tendências no tempo e, assim, gerar hipóteses que possam ser testadas em estudos epidemiológicos analíticos (9,14).

As fontes de dados para os estudos epidemiológicos descritivos são as estatísticas de morbidade e de mortalidade.

As estatísticas de morbidade são produzidas pelos registros de câncer de base populacional (9,14,16), que são instituições que coletam informações sobre todos os casos novos de câncer de uma determinada área geográfica definida. Com isso é possível se obter os coeficientes de incidência 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. Esse coeficiente é definido como o número de casos novos dividido pela população do meio do período, em determinada área, multiplicado por uma base, que no caso de câncer geralmente é 100.000. Ao se compararem áreas com estrutura etária diferentes, ou analisarem 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 anteriormente), porém com os coeficientes padronizados por idade. Para o cálculo dos coeficientes padronizados escolhe-se uma população de referência (para comparações internacionais recorre-se a população mundial de 1960) e estima-se qual seria o coeficiente de incidência para a população-padrão se ela estivesse submetida aos coeficientes idade-específicos da(s) população(ões) de estudo.

No mundo existem, atualmente, mais de 200 registros de câncer de base populacional (cerca de 30 específicos para câncer em criança) (12) e no Brasil funcionam apenas cinco: 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 dez 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.

A Agência Internacional de Pesquisas de Câncer (International Agency for Research on Cancer - IARC) publica a série *Cancer Incidence in Five Continents*, onde apresenta os coeficientes de incidência de todos os registros de câncer do mundo, segundo região anatômica do tumor, sexo e idade (12). Essa série encontra-se em seu sexto volume (27) e são publicados os dados cuja confiabilidade foi considerada adequada pelo IARC.

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 com 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 (Ministério da Saúde, 1996). 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 sobrevivência não tem se alterado substancialmente, a mortalidade poderia estar retratando o comportamento da incidência. Porém isso não é o que tem ocorrido com os sarcomas, onde as taxas de sobrevivência, para vários tipos de tumores, têm aumentado muito nos últimos anos. Nesse caso, 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. Esses estudos podem ser observacionais ou experimentais, porém neste trabalho serão apresentados os estudos observacionais. Os estu-

Tabela 1 - Apresentação dos resultados de um estudo epidemiológico examinando a associação entre um determinado fator e risco da doença.

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

dos observacionais analíticos 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. Geralmente a escolha por um estudo observacional, e não experimental, é devida às questões de ética e/ou de custo (33). A tabela 1 sintetiza os resultados de um estudo epidemiológico, para um determinado fator de exposição.

Todos os estudos analíticos 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 sequência temporal, a plausibilidade biológica e resultados consistentes com outros estudos também devem ser observados. Para tanto são necessários tanto os estudos observacionais quanto os experimentais.

Qualquer que seja o tipo de estudo epidemiológico, geralmente, há uma variável de interesse, também chamada de variável dependente ou resposta. Essa variável pode ser o número de casos de determinada doença, ou a sua incidência, ou sua probabilidade de ocorrência, ou outra medida que vise descrever a frequência com que a mesma ocorre. Às vezes, a variável dependente de interesse é o tempo decorrido até o aparecimento de algum evento. Há, ainda, uma ou mais variáveis, denominadas independentes, preditoras ou covariáveis, cujo relacionamento com a variável dependente é o objetivo do estudo epidemiológico. Devem ser consideradas, também, outras variáveis 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 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 indiví-

duo exposto é mais alto ou mais baixo em relação àquele 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 relativamente rara, como no caso de um tipo específico de 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 prejudica estudos de causalidade. Além disso, como o câncer 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 são pouco utilizados na epidemiologia do câncer, exceto na investigação de lesões precursoras cujos riscos são tipicamente mais altos que o dos tumores que delas resultam.

Um outro tipo de estudo observacional é o de coorte. Na forma mais simples desse delineamento 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 acompanham-se os dois grupos, por determinado período de tempo, ao final do qual verificam-se quantos indivíduos adoeceram. Esse é o melhor tipo de delineamento para se estudar causalidade, pois se tem a garantia de 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 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. 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.

O tamanho da amostra é sempre uma questão importante no planejamento do estudo. Fundamentalmente quando o evento é raro, em termos do número absoluto, os estudos têm amostras muito pequenas e isso prejudica a análise estatística, pois é difícil se obter significância estatística devido ao pequeno tamanho da amostra (15). Tal problema é independente do tipo de estudo. Enquanto que, para tumores em adultos, os 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.

A análise de certos fatores de risco, principalmente aqueles relacionados à ocupação, é difícil de ser realizada sem viés (1,32). A comparação entre os trabalhos pode ficar prejudicada se os diversos estudos utilizarem metodologias diferentes. 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 (24).

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 (9).

Contudo, utilizar a técnica é a parte mais simples de todo o processo de modelagem. Questões do tipo qual modelo utilizar, quando, por que e para que exigem que o pesquisador tenha sólidos conhecimentos de estatística e epidemiologia, uma razoável compreensão das relações etiológicas ou prognósticas da doença em questão e criatividade. Análises estatísticas razoavelmente sofisticadas passaram a ser muito empregadas e são comuns em artigos da literatura médica, porém muitas vezes a sua utilização é discutível. Isso enfatiza a necessidade de que as escolas de graduação na área da saúde, em geral, se dediquem, também, ao treinamento em relação às técnicas estatísticas aplicadas à Epidemiologia. Os alunos de graduação, de pós-graduação e pesquisadores, devem aprender, também, a ler criticamente as seções de material e métodos e de resultados de qualquer trabalho científico, melhorando, assim, a qualidade de suas pesquisas no que se refere à análise estatística (17).

Além disso, os avanços na biologia molecular, durante os últimos dez 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, apresenta novos horizontes na explicação da história natural do câncer em geral (9).

Através dos estudos epidemiológicos é possível, pois, descrever como as neoplasias malignas ocorrem 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 sobrevida do paciente mas a sua qualidade de vida. Os inúmeros estudos epidemiológicos muito contribuíram para o atual conhecimento dos sarcomas (6), enfatizando a importante participação dos estudos multicêntricos que utilizam metodologias de coleta e análise de dados padronizadas.

Epidemiologia dos sarcomas

Os sarcomas de osso e de tecido conjuntivo e partes moles representam cerca de 1% de todos os cânceres em adultos, porém essa proporção aumenta para quase 10% em crianças com menos de 15 anos (12,10). Esses tumores representam um grupo heterogêneo de neoplasmas cuja etiologia ainda é pouco conhecida. Raramente as publicações existentes fornecem as informações segundo cada um dos tipos de sarcoma

Tabela 2 - Coeficientes padronizados* de incidência anual de neoplasia maligna dos ossos, segundo área, período e sexo.**

Área	Período	Coeficiente padroniza- do* de incidência anual (por 100.000 hab.)	
		Masculino	Feminino
ÁFRICA			
Setif (Argélia)	86/89	0,9	1,2
Gâmbia	87/89	0,5	0,5
Bamako (Mali)	87/89	1,4	0,9
AMÉRICA			
Goiânia (Brasil)	88/89	1,0	0,4
Porto Alegre (Brasil)	87	2,0	1,2
Cali (Colômbia)	82/86	1,0	0,9
Cuba	86	1,9	1,3
Canadá	83/87	1,2	0,9
SEER Program: brancos	83/87	1,0	0,7
negros		0,6	0,4
ÁSIA			
Tianjin (China)	83/87	2,1	1,6
Madras (Índia)	83/87	0,7	0,7
Israel : judeus	82/86	1,0	0,7
não-judeus		0,8	0,8
Nagasaki (Japão)	83/87	0,4	0,5
EUROPA			
Dinamarca	83/87	1,0	0,7
Saarland (Alemanha)	83/87	1,2	0,5
Florença (Itália)	85/87	2,1	1,1
Múrcia (Espanha)	84/87	1,4	0,4
Inglaterra e País de Gales	83/87	0,9	0,7
OCEANIA			
New South Wales (Austrália)	83/87	1,0	0,8

Fonte: Parkin e col., 1992

* população-padrão é a população mundial

**categoria 171 da CID-9ª revisão

separadamente. Somente em nível de registro de base populacional e não em publicações é que se consegue a informação para cada um dos tipos de sarcoma.

Os principais tumores malignos nos ossos, a saber, osteossarcoma, condrossarcoma e sarcoma de Ewing são codificados dentro da mesma categoria pela Classificação Internacional de Doenças (CID), embora sejam entidades clínicas diferentes. Embora em alguns registros de câncer de base populacional esses dados possam ser obtidos, os anuários fornecem os coeficientes de incidência na denominação neoplasia maligna de osso (CID 9ª revisão). Esse problema se agrava quando se lembra que o osso é uma localização de metástase freqüente para tumores primários de mama ou próstata, por exemplo. A confirmação histológica auxilia na distinção entre uma neoplasia primária ou secundária, pois a maioria dos tumores primários de osso são sarcomas e os metastáticos são tumores epiteliais. A porcentagem de confirmação histológica varia muito de um registro para outro registro. Enquanto que em países menos desenvolvidos essa porcentagem está em torno de 60%, em registros com longas séries essa porcentagem é superior a 90% (3). A acurácia do diagnóstico poderia, então, interferir nas análises. A tabela 2 e a figura 1 apresentam os coeficientes de incidência para tumores malignos dos ossos para diversos países.

Observa-se que as taxas de incidência de tumores ósseos no sexo masculino variaram de 0,4 a 2,1 casos por 100.000 habitantes em todos os continentes. Nas áreas em que o coeficiente de incidência para o sexo masculino é baixo, o mesmo se verifica no sexo feminino, como o que ocorre na Gâmbia, entre os negros do Programa SEER ou em Nagasaki (Japão). Os maiores coeficientes foram os de Porto Alegre (Brasil), Cuba, Tianjin (China) e Florença (Itália). Apenas a cidade de Setif (Argélia) mostrou taxa de incidência maior para o sexo feminino, comparativamente ao sexo masculino. Relativamente ao Brasil, Goiânia tem um valor que pode ser considerado intermediário (1,0 para o sexo masculino e 0,4 para o sexo feminino), bem abaixo do que se verificou em Porto Alegre (2,0 para o sexo masculino e 1,2 para o sexo feminino).

Com os dados temporais disponíveis (3) verifica-se que na Europa a incidência tem se mantido estável ou em declínio, o mesmo acontecendo na Austrália. Na Ásia não há um padrão uniforme, mas, geralmente, nas áreas em que tem ocorrido um aumento na incidência, como Miyagi, Nagasaki e Osaka (Japão), isso se deve, fundamentalmente, pelo aumento da porcentagem de confirmações histológicas, ou

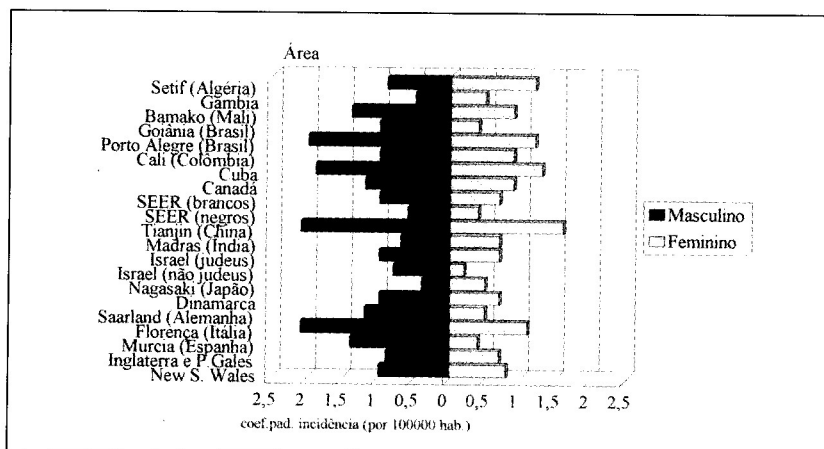


Figura 1 - Coeficientes padronizados por idade de incidência anual (por 100.000 habitantes) de neoplasia maligna dos ossos (rubrica 170 da CID-9), segundo área, período e sexo.

Tabela 3 - Coeficientes padronizados* de incidência anual de neoplasia maligna do tecido conjuntivo e partes moles, segundo área, período e sexo.**

Área	Período	Coeficiente padroniza- do* de incidência anual (por 100.000 hab.)	
		Masculino	Feminino
ÁFRICA			
Setif (Argélia)	86/89	1,2	0,4
Gâmbia	87/89	0,5	0,1
Bamako (Mali)	87/89	0,3	0,5
AMÉRICA			
Goiânia (Brasil)	88/89	1,2	0,7
Porto Alegre (Brasil)	87	1,3	1,5
Cali (Colômbia)	82/86	2,5	2,4
Cuba	86	1,4	1,8
Canadá	83/87	2,3	1,6
SEER Program: brancos	83/87	2,2	2,0
negros		1,7	2,0
ÁSIA			
Tianjin (China)	83/87	1,6	1,0
Madras (Índia)	83/87	0,9	0,7
Israel : judeus	82/86	2,2	0,6
não-judeus	1,6	0,6	
Nagasaki (Japão)	83/87	0,6	0,6
EUROPA			
Dinamarca	83/87	1,6	1,3
Saarland (Alemanha)	83/87	2,2	1,6
Florença (Itália)	85/87	2,5	1,5
Múrcia (Espanha)	84/87	1,4	1,3
Inglaterra e País de Gales	83/87	1,4	1,1
OCEANIA			
New South Wales (Austrália)	83/87	1,9	1,2

Fonte: Parkin e col., 1992

* população-padrão é a população mundial

**categoria 171 da CID-9ª revisão

seja, pela melhoria da qualidade dos dados. Os coeficientes de incidência de tumores de osso em Cuba têm permanecido altos ao longo do tempo (em torno de 2 por 100.000 habitantes). Esse padrão é praticamente o dobro do que se observa no Canadá e Estados Unidos, onde as taxas têm permanecido em torno de 1 por 100.000 habitantes. Para o município de São Paulo, no período de 1969 a 1978, o coeficiente de incidência padronizado esteve sempre por volta de 1,7 por 100.000 habitantes (22).

Os sarcomas de tecido conjuntivo e partes moles são agrupados na categoria 171 na CID-9ª revisão. Nessa categoria encontram-se os fibrossarcomas, hemangiossarcomas, leiomiossarcomas e outros tipos de sarcomas, separados pela localização anatômica e não pela histologia do tumor. O sarcoma de Kaposi era classificado na categoria 173 da CID-9ª revisão, juntamente com outros tipos de neoplasmas da pele (com exceção dos melanomas). Somente na 10ª revisão da CID é que foi detectada uma categoria especial para sarcoma de Kaposi, porém as publicações existentes referem-se a dados anteriores à implantação da 10ª revisão da CID. A tabela 3 e o gráfico 2 apresentam os coeficientes de incidência padronizados pela população mundial para os neoplasmas de tecido conjuntivo e partes moles, segundo área, período e sexo.

Os menores coeficientes de incidência encontram-se em algumas localidades da África, além de Goiânia (Brasil), Madras (Índia), não-judeus de Israel e em Nagasaki (Japão). Porto Alegre apresenta um valor intermediário, assim como Cuba, Tianjin (China), Dinamarca, Múrcia (Espanha) e na Inglaterra e País de Gales. As maiores taxas estão no Canadá, áreas do Programa SEER (Estados Unidos), tanto para brancos como para negros, Saarland (Alemanha) e Florença (Itália). Porém as diferentes incidências não mostram uma relação uniforme entre os sexos. Em algumas localidades, como em Setif (Argélia), Canadá ou Florença (Itália) o coeficiente para o sexo masculino é superior ao do sexo feminino. O mesmo já não ocorre em Cali (Colômbia), ou negros do programa SEER ou em Nagasaki (Japão), onde a razão entre os

sexos é praticamente 1. Em Porto Alegre (Brasil) e em Cuba o coeficiente de incidência feminino é maior do que o masculino. As variações internacionais não são muito grandes e a flutuação estatística observada nos coeficientes de incidência referem-se mais ao pequeno número de casos do que algum comportamento da doença, propriamente dito (35).

Os sarcomas representam um conjunto de tumores diferentes, cuja etiologia provavelmente

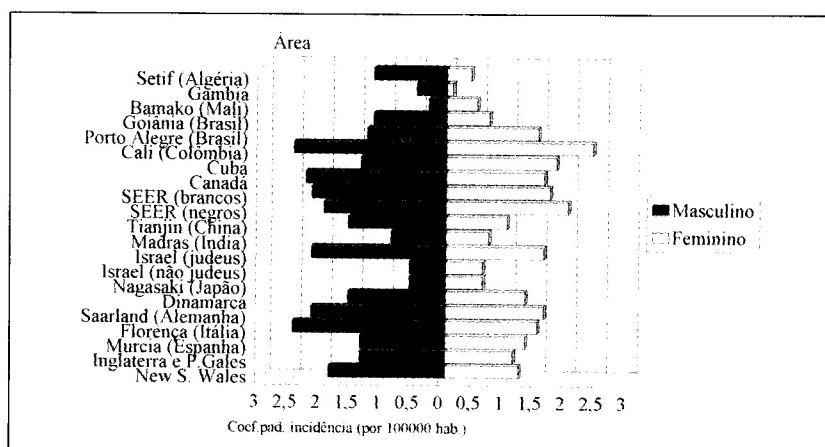


Figura 2 - Coeficientes padronizados por idade de incidência anual (por 100.000 habitantes) de neoplasia maligna do tecido conjuntivo e partes moles, segundo área, período e sexo.

Tabela 4 - Coeficientes padronizados* de incidência anual de rabinomiossarcom 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
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	
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
Israel: judeus	70/79	4,5	2,6
não-judeus	0,8	2,5	
Hong Kong	74/79	2,3	2,0
Bombaim (Índia)	70/79	1,9	1,5
Xangai (China)	72/79	1,6	4,2
EUROPA			
Zaragoza (Espanha)	73/82	5,4	8,6
Saarland (Alemanha)	67/82	3,0	1,2
Dinamarca	78/82	7,2	0,9
Turim (Itália)	67/81	3,3	2,9
Inglaterra e País de Gales	71/80	5,1	3,5
OCEANIA			
New South Wales (Austrália)	72/82	8,6	3,5

Fonte: Parkin e col., 1988A

* População-padrão é a população mundial

te é diversa. Dentre os vários fatores de risco estudados, muita ênfase tem sido dada na relação entre o aparecimento de sarcoma e a exposição a fatores ambientais ou ocupação, porém nenhum resultado conclusivo foi encontrado. A dificuldade de se quantificar a exposição segundo cada um dos possíveis agentes é a principal crítica aos diversos trabalhos (30). Porém nem só fatores exógenos devem estar relacionados. A maior incidência em crianças também sugere a possibilidade de existirem alguns fatores de risco genéticos ou de distribuição familiar.

O aumento das taxas de sobrevida em pacientes com tumores na infância possibilitou a análise da probabilidade de se adquirir um segundo tumor na idade adulta. Meadows e cols. (20), em estudo multicêntrico verificaram que os primeiros tumores que mais apresentaram aparecimento de uma segunda neoplasia foram: retinoblastoma, doença de Hodgkin, sarcoma de tecidos moles e tumor de Wilms. Dos 52 pacientes com retinoblastoma, 20 (38%) tiveram sarcoma de osso como segundo câncer e 16 (31%) sarcoma de tecidos moles. Dos 40 pacientes com sarcomas de tecidos moles com ocorrência de segundo tumor, 10 (25%) tiveram sarcoma osteogênico e 9 (23%) um segundo sarcoma de partes moles. Do total de pacientes que tiveram um segundo tumor, os sarcomas foram os mais frequentes nesse segundo câncer.

A sobrevida global dos pacientes com sarcomas de tecido conjuntivo e partes moles é de 50% cinco anos após o início do tratamento e tumores das extremidades têm prognóstico mais favorável do que aqueles de outras localizações (12).

Os tumores de tecidos moles são mais comuns na cabeça e pescoço. Resultados do Registro de Sarcoma de Cabeça e Pescoço (37) mostram que a sobrevida global após cinco anos foi de 70% e os maiores fatores prognósticos foram a adequada ressecção do tumor e o tipo histológico. Pacientes com condrossarcoma e dermatofibrossarcoma tiveram taxa de sobrevida próxima a 100%, após cinco anos de acompanhamento. Essa porcentagem foi de 70% para o fibrossarcoma e as piores taxas foram para osteossarcoma, angiossarcoma e rabinomiossarcoma, todos com taxas abaixo de 50%.

Cerca de 10% a 20% dos sarcomas são retroperitoneais, com taxas de sobrevida geralmente baixas se não houver detecção precoce do câncer (7,19). Os sarcomas são as neoplasias mais comuns no coração, pericárdio e grandes vasos (31,36). Embora extremamente raros, os sarcomas de útero, ovário, vagina e vulva têm prognóstico muito pobre (5).

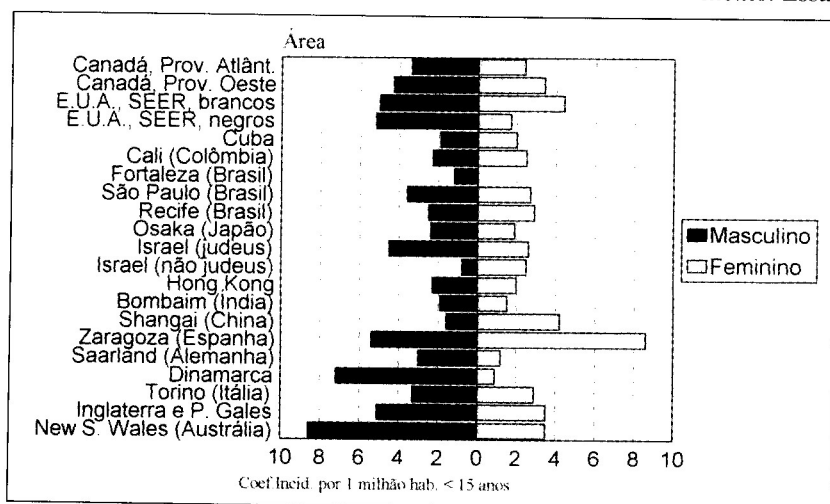


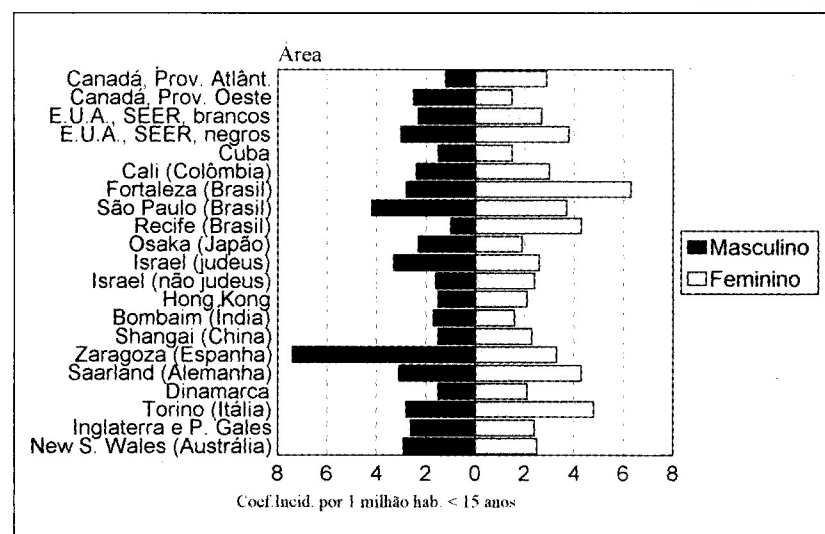
Figura 3 - Coeficientes padronizados por idade de incidência anual (por 1.000.000 crianças) de rabinomiossarcoma em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo.

Tabela 5 - 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
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	
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	3,7
Recife (Brasil)	67/79	1,0	4,3
ÁSIA			
Osaka (Japão)	71/80	2,3	1,9
Israel: judeus	70/79	3,3	2,6
não-judeus	1,6	2,4	
Hong Kong	74/79	1,5	2,1
Bombaim (Índia)	70/79	1,7	1,6
Xangai (China)	72/79	1,5	2,3
EUROPA			
Zaragoza (Espanha)	73/82	7,4	3,3
Saarland (Alemanha)	67/82	3,1	4,3
Dinamarca	78/82	1,5	2,1
Turim (Itália)	67/81	2,8	4,8
Inglaterra e País de Gales	71/80	2,6	2,4
OCEANIA			
New South Wales (Austrália)	72/82	2,9	2,5

Fonte: Parkin e col., 1988A

* População-padrão é a população mundial



O risco de desenvolvimento de sarcomas após a radioterapia foi estudado por Mark e cols. (18). Eles analisaram todos os casos de sarcoma de cabeça e pescoço tratados no Centro Médico da Universidade da Califórnia e não encontraram evidências de que os pacientes pudessem ter desenvolvido câncer após a radioterapia.

Hartley e cols. (10), em estudo caso-controle com crianças com menos de 15 anos, encontraram associação estatisticamente significativa entre mães com sintomas de toxemia na gravidez e sarcoma de tecidos moles. O estadiamento da doença e o tamanho do tumor parecem ser fatores prognósticos importantes para esses sarcomas (8). Zahm e cols. (38), em estudo caso-controle com adultos de 21 anos ou mais, encontraram como fatores de risco para sarcoma de tecidos moles o tabagismo e a utilização de cloranfenicol (antibiótico) para tratamento clínico. Outros tipos de medicamentos, antecedentes familiares de câncer, ocupação e associações com outras doenças também foram analisados, mas não se encontrou nenhum outro fator de risco estatisticamente significativo.

Os tipos mais comuns de sarcomas de tecidos moles são o leiomiossarcoma, lipossarcoma, o fibrossarcoma e o rabdomiossarcoma, nessa ordem (34). Porém, ao serem analisados somente os cânceres na infância, verifica-se que 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%) (4). Hartley e cols. (10), analisando crianças com menos de 15 anos, também encontraram associação entre utilização de antibiótico logo após o nascimento e rabdomiossarcoma.

Ao se analisarem todas as idades, as taxas de sobrevivência piores são para os rabdomiossarcomas: 26% para brancos e 32% para negros, após cinco anos de seguimento (34). Os fatores prognósticos mais importantes 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 cinco anos após o diagnóstico passou de 53% no período de 60/63, para 71% em 80/85 (4).

Não existem evidências de diferenças significativas na incidência de rabdomiossarcoma em meninos e meninas (26). As informações disponíveis sobre a incidência de rabdomiossarcoma referem-se às crianças menores de 15

Figura 4 - Coeficientes padronizados por idade de incidência anual (por 1.000.000 crianças) de osteossarcoma em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo.

Tabela 6 - Coeficientes padronizados* de incidência anual de sarcoma de Ewing 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
AMÉRICA			
Canadá : Prov. Atlântico	70/79	2,6	1,8
Prov. Oeste	2,4	2,2	
SEER Program: brancos	73/82	2,5	2,4
negros	0,3	0,4	
Cuba	70/81	1,1	1,1
Cali (Colômbia)	77/81	0,8	-
Fortaleza (Brasil)	78/80	1,2	-
São Paulo (Brasil)	69/78	3,3	1,6
Recife (Brasil)	67/79	1,0	2,0
ÁSIA			
Osaka (Japão)	71/80	0,5	0,7
Israel: judeus	70/79	2,2	1,8
não-judeus	-	1,7	
Hong Kong	74/79	0,4	0,5
Bombaim (Índia)	70/79	2,3	2,0
Xangai (China)	72/79	0,3	0,4
EUROPA			
Zaragoza (Espanha)	73/82	3,8	1,0
Saarland (Alemanha)	67/82	3,1	4,3
Dinamarca	78/82	2,4	4,0
Turim (Itália)	67/81	2,7	1,2
Inglaterra e País de Gales	71/80	1,9	1,5
OCEANIA			
New South Wales (Austrália)	72/82	2,7	2,5

Fonte: Parkin e col., 1988

* População-padrão é a população mundial

anos e estão apresentadas na tabela 4 e gráfico 3, segundo sexo, em diferentes regiões geográficas.

Observa-se que, geralmente, os rabdomiossarcomas são mais incidentes no sexo masculino do que no feminino, com exceção de Zaragoza (que apresenta o maior coeficiente de incidência para o sexo feminino), crianças não-judeias de Israel e em Xangai, na China. 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 de Fortaleza e Bombaim mostram que o rabdomiossarcoma é raro em ambos os sexos.

A maioria dos sarcomas de osso são os osteossarcomas e o sarcoma de Ewing, que ocorrem, geralmente, em pacientes jovens (26). Outros, como os condrossarcomas e fibrossarcomas são relativamente raros. O osteossarcoma ocorre, principalmente, na adolescência, durante o período de acentuado crescimento no jovem, sendo que em 90% dos casos a localização primária é a tíbia. Porém ocorre outro pico de incidência entre os 70 e 75 anos (34). A tabela 5 e o gráfico 4 apresentam os coeficientes de incidência padronizados por idade, segundo sexo, para esse tipo de tumor, em pacientes menores de 15 anos.

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 apresenta baixos coeficientes de incidência para os tumores na infância, especificamente para o osteossarcoma, tem alta taxa para o sexo feminino. São Paulo apresenta altos coeficientes de incidência para ambos os sexos.

Cerca de 10% a 20% dos casos de osteossarcoma apresentam metástases, geralmente pulmonares, ao diagnóstico. Porém mesmo naqueles casos iniciais, cerca de 80% apresentam metástases após um ou dois anos de seguimento. Os fatores mais associados a um pior prognóstico,

quando o paciente é jovem, são o sexo masculino e o estadiamento avançado 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 (28,29). 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 cinco anos após a doença; atualmente essa porcentagem

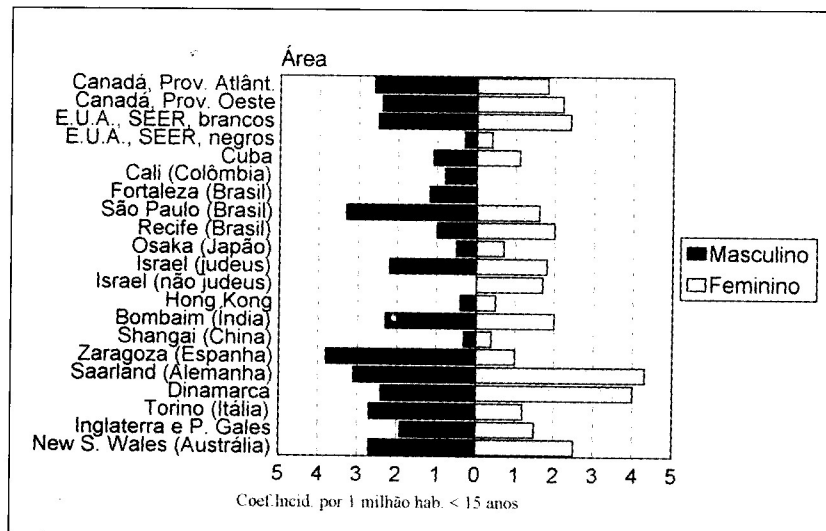


Figura 5 - Coeficientes padronizados por idade de incidência anual (por 1.000.000 crianças) de sarcoma de Ewing em menores de 15 anos, segundo área, período e sexo.

é de 59% (4). A exposição à radiação por íons tem sido relatada como fator de risco para o osteossarcoma (34,10). Em estudo caso-controle, Moss e cols. (23), encontraram uma associação entre osteossarcoma e residência em localidade com menos de 9.000 habitantes e sugerem que isso pode estar relacionado com alguma exposição ambiental. Esses autores pesquisaram alguns agentes, mas nenhum teve associação estatisticamente significativa com o risco da doença.

O sarcoma de Ewing, embora raro, é um tumor muito grave que ocorre na infância, sendo que dados americanos mostram que apenas 44% das crianças sobrevivem até cinco anos após o diagnóstico, não tendo se alterado muito esse valor nas duas últimas décadas. O pico de incidência ocorre dos dez aos 20 anos (34). O pior prognóstico é para as crianças com tumores pélvicos (4). Holli e cols. (11) em estudo caso-controle, detectaram um maior risco de adquirir sarcoma de Ewing em crianças cujos pais trabalharam na agricultura nos seis meses anteriores ao nascimento e em crianças que tiveram excesso de exposição a certos medicamentos. No entanto, alguns autores consideram que não existem evidências de que fatores ambientais ou familiares poderiam estar associados a esse tipo de sarcoma (10). Geralmente sua frequência é semelhante para ambos os sexos até os 13 anos, quando passa a existir uma pequena predominância no sexo masculino (11). Schottenfeld & Fraumeni (34) referem que esse tipo de câncer é praticamente inexistente na população não-branca. Os avanços na terapia que ocorreram nos últimos 30 anos fizeram com que a sobrevida livre da doença, após cinco anos, passasse de 15% para mais de 50% (11). A tabela 6 e o gráfico 5 apresentam coeficientes de incidência para o sarcoma de Ewing para crianças menores de 15 anos.

São Paulo e Zaragoza apresentam os maiores coeficientes de incidência para os meninos, enquanto que para o sexo feminino as taxas mais expressivas encontram-se em Saarland e na Dinamarca. As menores incidências referem-se à população negra de menores de 15 anos coberta pelo programa SEER, Cali, Osaça, Hong Kong e Xangai.

Desde o aparecimento da síndrome da imunodeficiência

adquirida (Aids), a incidência de sarcoma de Kaposi tem aumentado gradativamente e, atualmente, nos Estados Unidos, ela é 20.000 vezes mais comum do que antes do início da epidemia. Embora o sarcoma de Kaposi seja considerado como uma manifestação comum em pacientes com Aids, a causa disso ainda é desconhecida. Esse tipo de sarcoma é dez vezes mais comum em homossexuais ou bissexuais masculinos do que em outros homens com Aids e quatro vezes mais em mulheres cujos parceiros eram bissexuais quando comparadas com mulheres com parceiros heterossexuais (2). Não se sabe ainda se essa forte associação está ligada a algum agente infeccioso e/ou a mecanismos imunológicos (2,35). Sarcoma de Kaposi no coração tem sido encontrado em pacientes com Aids e naqueles que ficaram imunodeprimidos após a realização de transplante (31).

Perspectivas futuras

Os estudos epidemiológicos são grandes auxiliares na luta contra o câncer. Especificamente em relação aos sarcomas, devido à sua raridade, muito pouco se tem avançado em termos de compreensão dos fatores etiológicos. Ainda permanece obscuro quais seriam os grupos de risco que mereceriam atenção especial dos profissionais da área da saúde. Isso possibilitaria a detecção precoce e, conseqüentemente, evitaria a utilização de terapias mais agressivas.

Porém muito se tem conseguido em termos da melhora das taxas de sobrevida e das condições de vida dos sobreviventes, graças a protocolos clínicos que procuram definir a terapia mais efetiva, com um mínimo de efeitos colaterais.

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 de exposição a agentes ambientais. 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 sarcomas em nosso meio.

Summary

Epidemiologic studies have helped the fight against cancer. They describe the occurrence of cancer 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.

This paper presents the incidence rates, according to gender, for bone and soft tissue sarcoma and some specific sarcomas, namely: rhabdomyosarcoma, osteosarcoma and Ewing's sarcoma. Moreover it reviews the main risk and prognostic factors, as well as the survival rates for these tumors. We decided to review each group of tumor separately as they have different characteristics.

The incidence rates have decreased, specially in western countries and the survival rates have increased. But few risk factors have been found in the past few years, although much research has been devoted to the problem. The main issue is the rarity of the sarcomas and often the sample sizes of the studies are very small. This makes it more difficult to find the significant risk using standardized protocols are recommended in order to deal with this issue. It will be useful to identify risk groups and then apply preventative actions.

Referências bibliográficas

- 1 - Arundel SE, Kinnier-Wilson LM. Parental occupations and cancer: a review of the literature. *J Epidemiol Community Health* 1986;40:30-6.
- 2 - Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, et al. Kaposi's sarcoma among persons with Aids: a sexually transmitted infection? *The Lancet* 1990;335:123-8.
- 3 - Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, et al. Trends in cancer incidence and mortality. Lyon, 1993. (IARC Scientific Publications nº 121).
- 4 - Crist, WM. & Kun, LE Common solid tumours of childhood. *N Engl J Med*, 324:461-471, 1991.
- 5 - DiSaia, PJ & Pecorelli, S Gynecological sarcomas. *Semin Surg Oncol*, 10:369-373, 1994.
- 6 - Doll, R. Progress against cancer: an epidemiologic assessment. *Am J Epidemiol*, 134:675-688, 1991.
- 7 - Fabregat, J, Jorba, R, Jaurieta, E, et al. Long-term results of surgical treatment of soft tissue retroperitoneal sarcomas. *Rev Clin Esp*, 191:349-353, 1992.
- 8 - Fizazi, K, Cojean, I, Le Cesne, A et al. Soft tissue sarcomas: general review. *Bull Cancer Paris*, 81:835-852, 1994.
- 9 - Franco, EL. Cancer epidemiology: substance and methods. *Ciência e Cultura*, 46(1/2):46-62, 1994.
- 10 - Hartley, AL, Birch, JM, McKinney, PA, et al. The inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC): case-control study of children with bone and soft tissue sarcomas. *Br J Cancer*, 58:838-842, 1988.
- 11 - Holli, EA, Aston, DA, Ahn, DK, et al. Ewing's bone sarcoma, paternal occupational exposure, and others factors. *Am J Epidemiol*, 132:122-129, 1992.
- 12 - Hossfeld, DK, Sherman, CD, Love, RR, et al. Manual de Oncologia Clínica. Trad. Fundação Oncocentro de São Paulo. São Paulo: Springer-Verlag, 1993.
- 13 - Kleinbaum, DG, Kupper, LL, Morgenstern, H. Epidemiologic research. Califórnia, Lifetime Learning Publications, 1982.
- 14 - Kowalski, LP, & Franco, EL Epidemiologia do câncer no Brasil e no mundo. In: Schwartzmann, G, ed. *Oncologia Clínica: Princípios e Práticas*. Porto Alegre: Editora Artes Médicas, 1991:19-30.
- 15 - Kuijten, RR & Bunin G R. Risk factors for childhood brain tumours. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2:277-288, 1993.
- 16 - Jensen, OM, Parkin, DM, MacLennan, R, et al. Cancer registration: Principles and methods. IARC Scientific Publications N.º 95, Lyon. International Agency for Research on Cancer (World Health Organization), 1991.
- 17 - Latorre, MRDO Comparação entre alguns métodos estatísticos em análise de sobrevivência: aplicação em uma coorte de pacientes com câncer de pênis. São Paulo, 1996. [Tese de Doutorado apresentada na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo].
- 18 - Mark, RJ, Bailet, JW, Poen, J, et al. Post irradiation sarcoma of the head and neck. *Cancer*, 72:887-893, 1993.
- 19 - McGrath, PC. Retroperitoneal sarcomas. *Semin Surg Oncol*, 10:364-368, 1994.
- 20 - Meadows, AT, Baum, E, Fossati-Bellani, F, et al. Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol*, 3:532-538, 1985.
- 21 - Ministério da Saúde. Estatística de Mortalidade, Brasil-1991. Brasília, DF: Divisão Nacional de Epidemiologia/MS, 1996.
- 22 - Mirra, AP, & Franco, EL. Cancer incidence in São Paulo County - Brazil 1969-1973-1978. São Paulo, Registro de Câncer de São Paulo/Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, 1985.
- 23 - Moss, ME, Kanarek, MS, Anderson, HA, et al. Osteossarcoma, seasonality, and environmental factors in Wisconsin, 1979-1989. *Archives of Environmental Health*, 50:235-241, 1995.
- 24 - O'Leary, LM, Hicks, AM, Peters, JM, et al. Parental occupation exposures and risk of childhood cancer: a review. *Am J Ind Med*, 20:17-35, 1991.
- 25 - Parkin, DM, Stiller, CA, Draper, GJ, et al. International Incidence of Childhood Cancer. Lyon, 1988. (IARC Scientific Publication n.º 87).
- 26 - Parkin, DM, Stiller, CA, Draper, G.J, et al. International incidence of childhood cancer. *Int J Cancer*, 42: 511-520, 1988.
- 27 - Parkin, DM, Muir, CS, Whelan, SL, et al. Cancer incidence in five continents - Volume VI. Lyon, 1992. (IARC Scientific Publications n.º 120).
- 28 - Petrilli, AS, Gentil, FC, Epelman, S, et al. Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer*, 68(4):733-737, 1991.
- 29 - Picci, P, Ferrari, S, Bacci, G, et al. Treatment recommendations for osteosarcoma and adult soft tissue sarcomas. *Drugs*, 47:82-92, 1994.
- 30 - Poole, C, Invited commentary: evolution of epidemiologic evidence on magnetic fields and childhood cancers. *Am J Epidemiology*, 143: 129-132, 1996.
- 31 - Raaf, HN, Raaf, JH Sarcomas related to the heart and vasculature. *Semin Surg Oncol*, 10: 374-382, 1994.
- 32 - 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*, 52:183-189, 1982.
- 33 - Rothman, K.J. Modern Epidemiology. Boston, Little, Brown and Company, 1986.
- 34 - Schottenfeld, D, Fraumeni, JF Cancer epidemiology and prevention. Philadelphia, WB Saunders Company, 1982.
- 35 - Storm, HH, Cancers of soft tissue. *Cancer Surv*, 19-20:197-217, 1994.
- 36 - Turner, A, Batrick, N. Primary cardiac sarcomas. *Int. J Cardiol*, 40:115-119, 1993.
- 37 - Wanebo, HJ, Kness, RJ, MacFarlane, JK, et al. Head and neck sarcoma: report of the Head and Neck Sarcoma Registry. Society of Head and Neck Surgeons Committee on Research. *Head Neck*, 14:1-7, 1992.
- 38 - Zahm, SH, Blair, A, Holmes, FF, et al. A case-control study of soft-tissue sarcoma. *Am J Epidemiol*, 130:665:674, 1989.