

# I. Características do câncer da criança e do adolescente, segundo a classificação de tumores infantis

O câncer infantil não pode ser considerado uma simples doença, mas sim como uma gama de diferentes malignidades. Esse tipo de câncer varia de acordo com o tipo histológico, localização primária do tumor, etnia, sexo e idade. Encontram-se abaixo descritas informações sobre cada grupo da Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI).

## Grupo I: Leucemia

Esse grupo de neoplasias corresponde às categorias: I.a. Leucemia linfóide; I.b. Leucemia não linfocítica aguda; I.c. Leucemia mielóide crônica; I.d. Outras leucemias especificadas; I.e. Leucemias não especificadas.

As leucemias são o tipo de câncer infantil mais comum em menores de 15 anos na maioria das populações, correspondendo entre 25% e 35% de todos os tipos, com exceção à Nigéria, onde esse percentual é de 4,5% (Parkin, 1988).

Informações do SEER revelaram que de todos os casos de câncer em menores de 15 anos, as leucemias representaram 31% e em menores de 20 anos, 25% (Smith, 2002). A incidência manteve-se inalterada nos últimos 30 anos e as taxas de mortalidade declinaram acentuadamente, refletindo a melhora do tratamento (La Vecchia, 1998 e Linet, 1999).

O progresso terapêutico aconteceu na década de 40, quando foi demonstrada a ação dos agentes quimioterápicos contra os blastos leucêmicos. Atualmente se reconhece que a leucemia linfóide aguda consiste em uma doença com características heterogêneas e de diferentes aspectos biológicos. O tratamento deve ser selecionado de acordo com uma classificação com riscos padronizados, tais como índice do ácido desoxirribonucléico (DNA), citogenética, resposta precoce à terapia, imunofenotipagem e presença de doença no sistema nervoso central. O tratamento consiste em um dos relatos de maior sucesso. Combinações de drogas quimioterápicas, a adição de esquemas de manutenção e o tratamento profilático de doença do sistema nervoso central melhoraram significativamente a sobrevida, passando de 40-50% na década de 70 para 70-80% na década de 90 (Miller, 1984). Inúmeros fatores foram responsáveis por esta melhora, incluindo o conhecimento profundo da biologia celular, que permitiu direcionar a escolha das drogas, o tratamento de suporte, a experiência clínica da instituição e a padronização de protocolos.

Em instituições especializadas, a sobrevida melhorou sensivelmente. Em Recife, a sobrevida global em cinco anos foi de 32%, durante o período de 1980 a 1989, para 63% entre 1997 a 2002. Durante o primeiro período houve 14% de recaídas e 16% de abandono de tratamento, enquanto no último foi observado 3,3% de recaída e 0,5% de abandono (Howard, 2004). No Hospital do Câncer de São Paulo também foi observada melhora da sobrevida em cinco anos, passando de 13% entre 1975 e 1979 para 55% de 1995 a 1999. Nesta casuística foram incluídos todos os casos admitidos no hospital, inclusive os já tratados e que apresentavam recorrência da doença (De Camargo, 2003). Com a utilização do protocolo alemão BFM-90 e 95 em um grupo de crian-

ças brasileiras portadoras de leucemia linfóide aguda, a sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 50,8% (+- 7,2) (Laks, 2003).

A inseparável tríade de fatores sociais, econômicos e nutricionais foi descrita como papel fundamental no prognóstico da criança com leucemia (Walters, 1972). No Brasil, Viana et al. (1994) demonstrou que a desnutrição foi um fator prognóstico independente nas crianças portadoras de leucemia linfóide aguda. Outras experiências também sugerem a desnutrição como um fator importante de influência na sobrevida. Lobato-Mendizabal e Ruiz-Arguelles (1989) descreveram sua experiência no México, onde a sobrevida foi de 83% nas crianças nutridas e de apenas 26% nas crianças desnutridas. Pedrosa et al. (2000) não notou relação entre a sobrevida e o estado nutricional da criança em um grupo de pacientes do nordeste do Brasil. Sgarbieri et al. (1999) avaliou informações antropométricas e os níveis séricos de zinco e cobre de 23 crianças portadoras de leucemias. Notou que crianças portadoras de leucemias não apresentavam diferenças antropométricas com o grupo controle, porém apresentavam níveis séricos diminuídos de zinco e de cobre. Outros fatores com valor prognóstico aparentemente não diferem nas diversas populações. Alterações citogenéticas das crianças brasileiras são semelhantes às de outras populações, não sendo, portanto, um fator responsável pelos diferentes prognósticos (Melo, 2002 e Silva, 2002). Não está claro se os fatores étnicos e sócio-econômicos são fatores prognósticos independentes (Coebergh, 1996 e Stiller, 2000).

Em 1997 foi desenvolvido, pelo Ministério da Saúde em parceria com o Banco do Brasil, o Programa Criança e Vida, com a finalidade de equipar oito laboratórios em diferentes regiões do Brasil para prover o diagnóstico de câncer pediátrico nas áreas carentes. Desde então houve uma nítida melhora no reconhecimento e classificações das leucemias no país.

O INCA vem atuando neste cenário através da Rede de Atenção Oncológica, apoiando o Programa de Hematologia e Oncologia Pediátrica que oferece a diversos estados do Brasil diagnóstico e pesquisa nas leucemias (INCA, 1996-2008). Entre 1999 e 2007 foram cadastradas 3.395 crianças de 0 a 18 anos e suas amostras biológicas. Desta rede saíram vários trabalhos de pesquisa, incluindo estudos epidemiológicos do tipo caso-controle. Um estudo caso-controle com 202 crianças portadoras de leucemias agudas do lactente e 440 controles de base hospitalar, foi conduzido em diferentes estados (Bahia, Paraíba, Pernambuco, Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Distrito Federal). Observou-se uma associação significativa entre o uso materno de hormônios durante a gravidez (OR= 8,76(IC 95% 2,85-26,93)). Foi realizada a associação de medicações utilizadas durante a gravidez e o rearranjo do gene MLL. Apesar de não ser significativa, a associação pode sugerir que exista uma interação entre a exposição materna durante a gravidez e o rearranjo MLL (dipirona=OR= 1,45 (IC 95% 0,75-2,86); metronidazol = OR= 1,72 (IC 95% 0,64-4,58) e quinolonas =OR= 2,25 (IC 95% 0,70-25,70)) (Pombo-de-Oliveira, 2006). O alto peso ao nascimento também demonstrou estar associado a um aumento de risco das leucemias agudas do lactente (Koifman, 2008). A associação de risco no papel dos polimorfismos no metabolismo de folato foi estudada em 358 crianças portadoras de leucemias agudas (LLA e LMA) e 514 controles saudáveis. Não foi observada associação entre os polimorfismos 677C>T e 1298A>C e o risco no total da casuística do caso-controle, porém encontrou-se associação do alelo 1298C a um maior risco de leucemias nas crianças de regiões carentes no Brasil (Zanrosso, 2005 e Ramos, 2006).

O Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento da Leucemia Linfóide Aguda (GCBTLI) surgiu em 1980. Desde o primeiro estudo (1980-1982), observou-se uma melhoria na sobrevida, que passou de 50% para 58% no segundo estudo (1982-1995) e 70% no terceiro estudo (1985-1988) (Brandalise, 1993). No estudo GBTLI ALL-99, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente entre um regime de terapia de manutenção com a utilização de 6MP (50mg/m<sup>2</sup> diário/ MTX 25 mg/m<sup>2</sup>/semanal) e um regime intermitente do uso de MTX (200mg/m<sup>2</sup>/EV em 6 horas a cada 21 dias/ 6MP (100mg/m<sup>2</sup>/dia-10 dias)). Dos 560 pacientes registrados, 512 foram analisados, pois 22 apresentaram resposta lenta e foram para o tratamento de alto risco. A taxa de remissão foi de 95,3% e 439 (87,9%) encontravam-se em remissão completa contínua. O período médio de acompanhamento foi de 2 anos. De acordo com o regime de manutenção, a sobrevida livre de eventos foi de 80% e 88% (p=0,048) para o grupo convencional e intermitente, respectivamente. A toxicidade hepática, hematológica e do sistema nervoso central foi superior para o grupo convencional. Apesar do pequeno tempo de acompanhamento, o estudo sugeria

que o regime intermitente apresentava uma sobrevida livre de evento maior e com menor toxicidade (Brandalise, 2007).

Nos EUA, em 1995, 35% dos óbitos por câncer infantil foram devido à leucemia. A taxa de mortalidade declinou cerca de 50% entre os anos de 1975 e 1995, com uma diminuição estatisticamente significativa de 3,4% ao ano. Esta redução foi observada por grupo etário em ambos os sexos (Ries, 1999).

Para o Brasil, o estudo de Ribeiro, 2007 demonstrou uma tendência decrescente na mortalidade para o período entre 1980 e 2002. Segundo o índice de exclusão social (SEI) descrito pelo autor, essa redução foi maior nos estados mais desenvolvidos. Houve um decréscimo da mortalidade em ambos os sexos no Distrito Federal e nos estados do Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul e São Paulo. Observou-se um aumento da mortalidade nos estados de Alagoas, Ceará, Maranhão, Piauí, Amazonas e Rio Grande do Norte. Houve, ainda, uma correlação significativa entre o SEI e as taxas de mortalidade, pois a mortalidade diminuiu mais nos estados com melhores condições socioeconômicas (Ribeiro, 2007).

Já no caso das crianças e adolescentes portadores de leucemia não linfocítica aguda ou leucemia mielóide aguda (LMA), o avanço foi sensivelmente menor. Houve importante progresso na mortalidade precoce relacionada à toxicidade do tratamento. Observou-se um decréscimo das taxas de óbito nas duas primeiras semanas de 5% a 10% na década de 70, chegando a 2% atualmente (Pui, 1998). Com a introdução do protocolo alemão BFM (Berlin-Frankfurt-Munich), a sobrevida melhorou consideravelmente. A Universidade Federal de Minas Gerais fez uma análise retrospectiva e prospectiva de 83 crianças portadoras de LMA tratadas entre 1986 e 2000 e demonstrou que, após a introdução do protocolo alemão, a taxa de remissão passou de 40% para 66% ( $p = 0,11$ ). A probabilidade de sobrevida em cinco anos foi de 31% (Viana, 2003). No Rio Grande do Sul, 532 pacientes foram diagnosticados com LMA entre 1996 e 2000, sendo 114 pacientes abaixo de 18 anos. A sobrevida global em cinco anos foi de 17%. Houve um predomínio de casos M3, fato já descrito na América Latina (Capra, 2007).

Segundo informações do projeto EUROCARE, as taxas de mortalidade foram reduzidas em 7% ao ano. A sobrevida global apresentou uma sensível melhora durante o período compreendido entre 1978 e 1989 (Gatta, 2001). O prognóstico foi melhor para as crianças do sexo feminino, na faixa etária de 5 a 9 anos. Pacientes provenientes da Finlândia, Reino Unido, Alemanha, Holanda e Itália apresentaram melhor sobrevida em 1 ano ( $\geq 65\%$ ). Os resultados mais desfavoráveis foram observados nos países do leste da Europa e Espanha. Na Itália, no registro de Piemonte, a sobrevida aumentou lentamente até atingir 38% entre 1990 a 1994 quando comparado ao período de 1970 a 1974 (Pastore, 2001b). As informações apresentadas pelo SEER apontaram uma taxa de sobrevida em cinco anos para crianças, entre 1985-1994, de 40% (Ries, 1999).

## Grupo II: Linfomas e neoplasias retículo-endoteliais

Esse grupo de neoplasias corresponde às categorias: II.a. Doença de Hodgkin (DH); II.b. Linfomas não-Hodgkin (LNH); II.c. Linfoma de Burkitt; II.d. Miscelâneas de neoplasias linfo-reticulares e II.e Linfomas não especificados. Correspondem ao terceiro tipo de câncer mais comum em crianças norte-americanas, após as leucemias e os tumores do sistema nervoso central (Little, 1999). Já nos países em desenvolvimento correspondem ao segundo lugar, ficando atrás apenas das leucemias (Braga, 2002).

A adenopatia é uma queixa freqüente nos consultórios pediátricos e, na maioria das vezes, corresponde a processo benigno. A indicação precoce da biópsia é controversa, uma vez que se trata de um procedimento invasivo que muitas vezes necessita de anestesia. Em países em desenvolvimento, a incidência de doença metastática é maior. Na Nicarágua, 20% das 45 crianças portadoras de linfoma de Hodgkin (LH ou Doença de Hodgkin – DH) apresentavam metástases ao diagnóstico (Baez, 1996).

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) que ocorrem nas crianças correspondem a um grupo heterogêneo com diversos tipos histológicos, sendo mais comum o tipo Burkitt. Segundo informações do SEER, a incidência permanece constante na faixa etária entre 5 e 14 anos, porém a incidência nos adoles-

centes de 15 a 19 anos passou de 10,7 por milhão, entre 1975-1979, para 16,3 por milhão no período 1990-1995 (Ries, 1999).

O progresso do tratamento das crianças portadoras de linfoma não-Hodgkin iniciou com a combinação de múltiplas drogas quimioterápicas (Mott, 1981). O principal marco desse avanço foi uma série de estudos do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nova Iorque, EUA, com a utilização de um protocolo terapêutico denominado LSA2-L2 (Wollner, 1975, Wollner, 1976 e Wollner, 1979). O Hospital do Câncer de São Paulo utilizou este protocolo entre 1975-1982 e 1983-1986, com algumas modificações no último período. A sobrevida em 24 meses nos dois períodos foi de 49,6% e 65,2%, respectivamente. No segundo período, adicionou-se a droga quimioterápica metotrexate. A mortalidade no período da indução foi extremamente alta e a ocorrência de sepse foi quatro vezes maior do que no primeiro período, sem a utilização do metotrexate (De Andréa, 1988). Em 1986, o protocolo foi modificado de acordo com estes resultados, mantendo o metotrexate, porém com a utilização do resgate com leucovorin. Os resultados foram encorajadores: 85% dos casos entraram em remissão após a fase indutora e 94% destes sobreviveram (De Andréa, 1990). Com a adição da droga VM-26, 38 entre 39 pacientes portadores de linfoma não-linfoblástico tratados no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas de SP entraram em remissão completa e 36 ficaram livre de eventos. Entre os linfomas não-Burkitt, 100% se encontravam livres de eventos e entre os linfomas de Burkitt, 86% (Maluf, 1994).

Em uma experiência em Recife com 110 crianças portadoras de linfoma não-Hodgkin entre 1994 e 2003, a sobrevida global em cinco anos foi de 70%. A idade média foi de seis anos e o tipo histológico mais comum foi o de Burkitt. Nenhum fator clínico teve valor prognóstico (Pedrosa, 2007).

Em relação à DH, o declínio da mortalidade foi constante nos EUA, na União Européia e no Japão (La Vecchia, 1991, Hoppe, 1994, Levi, 2002). Nos países do leste europeu, a queda foi lenta e só foi observada após 1990, quando os esquemas quimioterápicos se tornaram disponíveis nestes países. Esta redução não acompanhou a queda da mortalidade de outras doenças, como as cardiovasculares, observadas no período (Levi, 2002). A sobrevida das crianças registradas no EURO CARE variou de 68% na Estônia a 96% na Alemanha e 100% na Eslovênia, resultados semelhantes a outros países, como EUA, com 91% (1985-1994), Austrália, 92% (1980-1989) e Canadá, 90% (1985-1988) (Giles, 1995, Villeneuve, 1998 e Pastore, 2001a).

Em uma análise comparando a sobrevida das crianças portadoras de linfoma de Hodgkin em dois centros norte-americanos e um centro no nordeste do Brasil (Recife), a sobrevida em relação aos pacientes com fatores favoráveis foram semelhantes. Porém, entre os pacientes com fatores desfavoráveis, a sobrevida livre de eventos daqueles tratados em Recife foi pior do que os tratados nos centros norte-americanos (60% vs. 78%;  $p=0,08$ ). A sobrevida após a recaída também foi inferior no centro pernambucano quando comparado com os norte-americanos (25% vs. 61%;  $p=0,08$ ). A sobrevida global dos pacientes com fatores desfavoráveis foi significativamente inferior em Recife do que nos centros americanos (72% vs. 91%;  $p=0,01$ ). Os autores sugerem que uma terapia mais agressiva, com tratamento de suporte, deve ser incluída nesse grupo de pacientes (Hsu, 2007).

Ainda para crianças portadoras de linfoma de Hodgkin, o Centro Boldrini, em Campinas-SP, analisou 37 crianças e adolescentes tratados entre 1978 e 1988, verificando sobrevida global de 78% em cinco anos. Observou-se que 50% dos pacientes encontravam-se com estágio avançado (III/IV) e com pelo menos um sintoma sistêmico classificado como B, frequência muito maior do que em outras séries. Os subtipos histológicos foram semelhantes a outras séries (Faria et al. 1996).

A associação entre o linfoma de Burkitt e o vírus Epstein-Barr (EBV) foi demonstrada através de estudos epidemiológicos baseados em material sanguíneo. Tais estudos encontraram gene viral nos tumores provenientes de áreas endêmicas. Um estudo de coorte realizado em Uganda coletou aproximadamente 32.000 amostras de sangue de crianças com idade acima de oito anos durante o período de 1972-1974. Foi confirmado um total de 16 casos de linfoma de Burkitt (Little, 1999).

## Grupo III: Tumores de sistema nervoso central e miscelânea de neoplasias intracranianas e intra-espinhais

Esse grupo de neoplasias corresponde às categorias: III.a. Ependimoma; III.b. Astrocitoma; III.c. Tumores neuroectodérmicos primitivos; III.d. Outros gliomas; III.e. Outras neoplasias intracranianas e intra-espinhais especificadas e III.f. Neoplasias intracranianas e intra-espinhais não especificadas.

Estima-se que cerca de 8% a 15% das neoplasias pediátricas são representadas por esse grupo, sendo o mais freqüente tumor sólido na faixa etária pediátrica (Little J, 1999 e Ries, 1999). Nos países desenvolvidos, estes representam o segundo grupo de diagnóstico mais comum na infância, contribuindo com cerca de 19% a 27% das neoplasias. Nos países em desenvolvimento constituem o terceiro mais incidente (Little, 1999).

Sua incidência está aumentando progressivamente e a sobrevida melhorou pouco em relação às outras neoplasias (Gurney, 1999). Não se sabe se a incidência está aumentando ou se as melhorias no diagnóstico teriam sido responsáveis por este aumento. Desmeulles et al. (1992), revendo uma casuística de tumores de SNC, concluiu que 20% dos tumores não teriam sido diagnosticados na ausência das técnicas de neuro-imagem. Esse aumento despertou interesse de diversos pesquisadores e alguns autores acreditam que esteja relacionado à introdução de técnicas diagnósticas mais precisas e menos invasivas, enquanto outros demonstram que embora essas mudanças tenham tido um efeito real sobre a incidência há evidências de que há outros fatores etiológicos relacionados, como a possível introdução de carcinógenos.

Com relação à mortalidade nos EUA, informações do SEER mostram uma redução da mortalidade nos períodos 1982-1985 e 1986-1989 quando comparados com o período 1978-1981 (Magnani, 2001a). Em 1995, cerca de 25% dos óbitos por câncer infantil naquele país foram devido aos tumores de SNC. Houve um declínio de 1,1% ao ano para os tumores de cérebro e SNC, abrangendo 23% de 1975 a 1995 (Ries, 1999). A mortalidade causada por tumores do SNC ainda consiste na mais alta taxa em crianças portadoras de neoplasias (Bleyer, 1999). Os avanços obtidos até hoje no tratamento destes tumores são frutos do trabalho em conjunto de diversas especialidades. Ainda há muito espaço para o progresso.

As taxas de mortalidade para tumores cerebrais no Brasil foram analisadas por Monteiro e Koifman em 2003, quando observaram um acréscimo de 2,24/100.000 habitantes para 3,35/100.000 habitantes, correspondendo a um aumento de 50% no período estudado (1980-1998). Essas taxas foram mais elevadas na infância que na adolescência, aumentando posteriormente com a idade e alcançando níveis altos nos mais idosos. Os autores sugerem que este crescimento pode ser explicado parcialmente pela maior disponibilidade de acesso aos cuidados com a saúde, em particular aos meios de diagnóstico por imagem (Monteiro, 2003).

A sobrevida difere de acordo com o tipo histológico, tamanho e localização do tumor. Para todos os tipos histológicos de tumores do SNC houve um discreto aumento na sobrevida durante os períodos 1975-1984 (60%) e 1985-1994 (65%), segundo informações do SEER (Ries, 1999). Informações do EUROCORE demonstraram uma melhora entre 1978 e 1989, não sendo observadas mudanças entre 1990 e 1992. Observou-se uma variação da sobrevida em cinco anos entre os países, sendo 26% na Estônia e 73% na Suécia. Nos EUA, segundo informações do SEER, houve melhora entre 1975 e 1994 em crianças com mais de cinco anos (Gurney, 1999). Em um estudo realizado em Piemonte, na Itália, a melhora da sobrevida observada de 1985 a 1989 não foi confirmada em crianças diagnosticadas e tratadas entre 1990 e 1994 (Pastore, 2001b).

Um estudo de Rosemberg e Fujiwara (2005) descreveu a ocorrência de 1.195 casos de tumores cerebrais pediátricos matriculados na Faculdade de Medicina de São Paulo entre 1974 e 2003, na faixa etária de 0 a 21 anos. O sexo masculino foi o mais afetado, com 68,3% dos casos, dos quais 58,7% tinham localização supratentorial, 31,4% infratentorial e 9,9% espinal. Entre estes, ependimomas e schivanomas foram os mais freqüentes. Entre os tumores cerebrais, o astrocitoma pilocítico foi o mais freqüente, ocorrendo em 18% dos casos, seguido de astrocitoma difuso (14%), meduloblastoma (11%) e craniofaringiomas (11%) (Rosemberg, 2005).

Em um estudo da Universidade Federal do Paraná (1990-96) com 3.318 biopsias de SNC, 623 (18,7%) eram pacientes pediátricos (entre cinco meses e 15 anos). A maioria (277) tinha doença localizada na fossa posterior e origem glial. Os tipos histológicos mais comuns foram o astrocitoma com 27,9%, meduloblastoma (9,95%), endimoma (4,97%) e glioblastoma (3,37%) (Torres, 1997).

No Instituto de Oncologia Pediátrica/GRAAC, da Universidade Federal de SP, foram registrados, em quatro anos (1993-1997), 70 casos de crianças e adolescentes (1 a 15 anos), dos quais 38 tinham localização infratentorial. Os tipos histológicos mais freqüentes foram o meduloblastoma (21 casos), astrocitoma (15 casos) e germinomas (11 casos). As seqüelas neurológicas apareceram em 75% dos casos, 34% apresentaram recorrência da doença e 21% foram a óbito. (Serafim, 2001).

## Grupo IV: Tumores do sistema nervoso simpático

Esse grupo de neoplasias corresponde às categorias: IV.a. Neuroblastoma e ganglioneuroblastoma e IV.b. Outros tumores do sistema nervoso simpático. Os tumores do sistema nervoso simpático são responsáveis por 7,8% de todos os cânceres em crianças menores de 15 anos de idade (Little, 1999). Neste grupo, o tumor mais freqüente na criança é o neuroblastoma. Nos EUA, aproximadamente 700 crianças e adolescentes menores de 20 anos são diagnosticados com tumor de sistema nervoso simpático a cada ano, dos quais aproximadamente 650 são neuroblastomas (Ries, 1999).

O progresso na cura das crianças portadoras de neuroblastoma não foi tão acentuado como o registrado nos outros tumores. A cura da criança com neuroblastoma continua sendo um grande desafio. Cinquenta por cento apresentaram-se com doença avançada ao diagnóstico e com uma sobrevida que não ultrapassou os 40%. O neuroblastoma é, no mundo inteiro, um grande desafio na realização do diagnóstico com doença localizada. Programas de rastreamento através da dosagem de catecolaminas foram realizados no Japão, nos EUA e na Europa, em diferentes faixas etárias. Entretanto, apesar de demonstrarem um aumento na incidência em estádios iniciais, não houve diminuição da incidência dos estádios avançados nem tampouco da mortalidade. Estes programas de rastreamento do neuroblastoma foram abandonados (Yamamoto, 1995, Woods, 1996, Woods, 1998 e Woods, 2003). O maior progresso realizado quanto ao neuroblastoma foi o reconhecimento do mesmo como doença heterogênea do ponto de vista de seus aspectos biológicos, genéticos e morfológicos com comportamento clínico diferente (Brodeur, 1997).

Nos EUA, as informações registradas pelo SEER mostraram que a sobrevida melhorou somente para as crianças entre 1 e 4 anos, passando de 35% de 1975 a 1984 para 55% em 1985-1994. Nas crianças maiores de quatro anos, a sobrevida manteve-se em 40% (Ries, 1999). Informações do EURO-CARE demonstraram que a taxa de sobrevida em cinco anos foi de 48%, com diferenças importantes entre os países. As menores taxas de sobrevida foram observadas na Escócia (28%), Dinamarca (32%) e Inglaterra (35%), enquanto a maior foi verificada na Itália (66%). O risco de óbito após o diagnóstico para o período 1982-1985 foi reduzido em 26% quando comparado ao período 1978-1981. Em relação às taxas observadas do primeiro período (1978-1981), estas permaneceram inalteradas até 1989 e houve nova redução de 63% no período 1990-1992 (Spix, 2001).

O Instituto da Criança, do Complexo Hospital das Clínicas, em São Paulo, utilizou um protocolo terapêutico no tratamento das crianças portadoras de neuroblastoma que aumentou significativamente a sobrevida delas (Odone-Filho, 1992).

Crianças menores de 15 anos admitidas em três hospitais pediátricos do Paraná durante um período de 11 anos (1990-2000) foram analisadas de acordo com características clínicas e a sobrevida. Foram registrados 125 casos, 33 do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, 33 do Hospital Erasto Gaetner e 59 do Hospital Pequeno Príncipe. Esses três hospitais contemplam 76% dos casos de todos os cânceres do estado. De acordo com o estadiamento, 102 casos apresentavam doença avançada (estádio III/IV). Em relação à idade, 62% tinham mais de dois anos ao diagnóstico e somente 25% eram menores de um ano, diferindo da literatura na qual a maior parte se apresenta nesta faixa etária. Os autores sugerem que exista um atraso de diagnóstico no estado.

Dois grandes estudos, um nos Estados Unidos e outro na Itália, descreveram a incidência de neuroblastoma com estágio IV em 45% e 42%, respectivamente (De Bernardi, 2003; Parise, 2006). A sobrevida em cinco anos foi dependente da idade nos pacientes com doença disseminada, sendo de 7% naqueles acima de dois anos e 43% nos menores. Todos os pacientes com estágio I sobreviveram e 17% dos pacientes do estágio IV também (Parise, 2006).

## Grupo V: Retinoblastoma

O retinoblastoma (RB), tumor intra-ocular maligno, pode ocorrer de forma familiar ou esporádica.

Na Europa, América do Norte e Austrália, o retinoblastoma corresponde a cerca de 2% a 4% de todos os tumores na infância. Nos EUA, aproximadamente 11% dos retinoblastomas se desenvolvem no primeiro ano de vida e somente 3% se desenvolvem em crianças até 15 anos de idade (Little, 1999 e Ries, 1999).

A incidência aumentou na última década, provavelmente pela propagação do gene pelos sobreviventes da doença. Algumas evidências indicam que o retinoblastoma é mais freqüente em países em desenvolvimento e em regiões tropicais, especialmente na América Latina, África e Ásia, representando de 10% a 15% dos tumores pediátricos (Magrath, 1997 e Strahlendorf, 1997).

Um estudo referente à presença do vírus HPV no retinoblastoma unilateral sem história familiar foi realizado em 43 crianças procedentes de Campinas. O DNA do HPV tipo 16-35 estava presente em 12 casos (27,9%). A presença foi mais freqüente nos tumores diferenciados (63,3%) e nos maiores estádios, porém investigações mais aprofundadas são necessárias (Palazzi, 2003).

As tendências da mortalidade de câncer ocular na criança (0-15 anos) entre 1980 e 2002, no Brasil, foram descritas por Ribeiro & Antoneli (2007). Foi observado um decréscimo da mortalidade constante em ambos os sexos. Os autores sugerem que esse decréscimo pode ser atribuído à melhora do tratamento e sobrevida (Ribeiro, 2007a).

O fator prognóstico mais importante é a extensão da doença ao diagnóstico. . Nos países desenvolvidos, a sobrevida para a maioria dos pacientes encontrava-se em torno de 95% (Donaldson, 1997). O tratamento atual visa não só a sobrevida, mas também a preservação da visão e minimizar as seqüelas tardias. Informações do SEER demonstraram que 93% estão vivos após 5 anos do diagnóstico. A sobrevida excede 90% nas informações do EUROCORE na maioria dos países europeus. O pior prognóstico foi observado na Itália (83%) e na Estônia (80%), porém estas informações necessitam de maior investigação, pois estes países apresentaram um menor número de casos (Sant, 2001).

Erwenne e Franco (1989) avaliaram 153 casos consecutivos de crianças portadoras de retinoblastoma admitidos no Hospital do Câncer, em São Paulo, entre 1975-1979. Destes, 50% apresentavam doença avançada, isto é, doença extra-ocular. A taxa de sobrevida em três anos foi de 28,8% comparada com 89,4%, quando a doença era intra-ocular ( $p < 0,001$ ) (Erwenne, 1989).

No Hospital do Câncer de São Paulo a sobrevida global passou de 35%, entre 1975 e 1979 para 91% de 1995 a 1999 (De Camargo, 2003). Em uma análise das crianças portadoras de retinoblastoma intra-ocular (198 casos entre 1986-1997), a sobrevida global foi de 90%. Nos pacientes com doença metastática houve uma melhora da sobrevida após a introdução dos quimioterápicos ifosfamida/etoposide ao esquema VCA/CDDP/VM26 (Antoneli, 2003).

## Grupo VI: Tumores renais

Esse grupo de neoplasias corresponde às categorias: VI.a. Tumor de Wilms, tumor rabdóide e sarcoma de células claras; VI.b. Carcinoma renal e VI.c. Tumores renais malignos não especificados. Os tumores renais representam de 5% a 10% de todos as neoplasias infantis (Little, 1999). Destes, 95% são do tipo embrionário, denominado de nefroblastoma ou tumor de Wilms (TW). Outros tipos histológi-

cos que estão incluídos nesse grupo como o sarcoma de células claras, tumor rabdóide e os carcinomas renais, são raros na infância. No passado, a incidência do tumor de Wilms era considerada estável, independentemente de etnia, sexo e área geográfica (Innis, 1973). Mais recentemente notou-se variação geográfica e temporal desta doença com maior incidência na Escandinávia, Nigéria e Brasil, e menor no Japão, Índia e Cingapura (Parkin, 1988).

O estudo do EUROCORE observou uma diminuição de óbito entre 1978 e 1992, porém significativa somente após o ano de 1985 (Plesko, 2001). Este mesmo estudo demonstrou uma sobrevida de 83% em cinco anos. No registro de câncer de Piemonte, na Itália, a sobrevida das crianças portadoras de tumor de Wilms aumentou de 41,7%, entre 1970 e 1974 para 86,7% de 1985 a 1989. Posteriormente houve uma diminuição não significativa para 65,7% de 1990 a 1994 (Pastore, 2001b). Informações registradas pelo SEER demonstraram um acréscimo da sobrevida em cinco anos, passando de 81% entre 1975 e 1984 para 92% de 1985 a 1994 (Ries, 1999).

No Hospital do Câncer, em São Paulo, antes de 1970, com um tratamento aleatório a sobrevida não ultrapassava 8%. Em 1971, com a formação de uma equipe multidisciplinar, a sobrevida passou para 34% e a partir de 1979, utilizando um protocolo baseado no grupo cooperativo norte-americano (NWTs), a sobrevida atingiu 83% (De Camargo, 1987a). Com essa experiência foi formado o Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms (GCBTTW). O GCBTTW iniciou os estudos em 1978 (De Camargo, 1987b) e, já no primeiro deles, registrou 25% dos casos estimados de tumor de Wilms no Brasil (De Camargo, 1991). Este mesmo grupo demonstrou que é possível organizar um grupo cooperativo no país com a colaboração de diversos profissionais da área interessados no progresso da oncologia pediátrica. De uma maneira aleatória, demonstrou a possibilidade de reduzir o custo do tratamento utilizando dose única de actinomicina D. A sobrevida livre de doença em quatro anos foi semelhante em ambos os braços terapêuticos. As crianças que receberam o tratamento com actinomicina D dose única fizeram 1.921 visitas hospitalares a menos do que aquelas que receberam o regime previsto com doses fracionadas de actinomicina D (De Camargo, 1994). Foram observadas informações epidemiológicas clínicas com características próprias da população brasileira. A ocorrência de anomalias congênitas foi semelhante aos grupos cooperativos NWTs e da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP), de 9,1%. As crianças portadoras de tumores de Wilms bilaterais apresentavam idade mais baixa do que os casos de doença unilateral (37,2 meses e 45,9 meses, respectivamente). Observou-se, ainda, uma associação entre etnia e sexo com a idade ao diagnóstico. Os pacientes negros e do sexo feminino apresentaram idade mais avançada (Franco, 1991). A associação mais importante com idade foi a extensão da doença. Nenhum paciente com doença localizada apresentou idade maior que oito anos, enquanto 10% dos pacientes com doença avançada apresentavam idade entre 8 e 10 anos. Esta informação sugere que há um atraso no diagnóstico das crianças com idade mais avançada. A média do peso tumoral foi maior nos pacientes que apresentaram sintomas relacionados ao tumor, exceto para hematuria e disuria. As crianças com perda de peso tinham tumores, em média, 50% maiores do que as que não apresentaram a mesma queixa (Franco, 1991). O estudo de caso-controle realizado por Sharpe C et al., em 1995, apresentou um risco maior nas crianças com mais de dois anos de idade cujos pais usavam inseticidas (Sharpe, 1995). O uso da medicação dipirona pelas mães durante a gravidez também demonstrou ser um fator de risco. Nas crianças com diagnóstico realizado antes dos 25 meses, a idade materna foi mais avançada (Sharpe, 1996).

O objetivo atual do tratamento do tumor de Wilms bilateral, além de manter uma sobrevida alta, é a preservação de ambos os parênquimas renais. No GCBTTW, a preservação foi de 57%. Dos 14 pacientes com tumor de Wilms bilateral sincrônico, oito apresentaram uma sobrevida global de 79%. A enucleação do tumor foi realizada em seis rins e nefrectomia parcial, em 10 dos 16 rins (Alfer, 1993). Uma análise de sobrevida de 132 pacientes tratados com tumor de Wilms no INCA, no Rio de Janeiro, de 1990 a 2000, revelou que a sobrevida geral em cinco anos foi de 84,6%. As probabilidades de sobrevida para doença nos estádios I, II, III e IV foram 100%, 94,2%, 83,2% e 31,3%, respectivamente (Grabois, 2005).

A análise da tendência das taxas de mortalidade em tumores renais no estado de São Paulo apresentou uma diminuição significativa entre 1980 e 2000 (de 0,36/100 mil em 1984 para 0,09/100 mil em 1992). A média do coeficiente de mortalidade foi de 0,23 para o sexo feminino e 0,21 para o sexo masculino. Entre os períodos de 1980 a 1982 e 1998 a 2000, a mortalidade por câncer renal nas me-



ninas com idade até 14 anos diminuiu 64% no estado de São Paulo. Essas taxas são comparáveis a informações da Europa e dos Estados Unidos (Ribeiro, 2006).

A partir de 2001, o Grupo Cooperativo Brasileiro para tratamento do Tumor de Wilms passou a integrar o grupo internacional da SIOP, participando do protocolo SIOP-2001 Nefroblastoma.

## Grupo VII: Tumores hepáticos

Esse grupo de neoplasias corresponde às categorias: VII.a. Hepatoblastoma, VII.b. Hepatocarcinoma e VII.c. Tumores hepáticos malignos não especificados. Os tumores hepáticos são raros nas crianças, sendo mais freqüente o hepatoblastoma. Cerca de 85% destes tumores ocorrem antes dos cinco anos. O hepatocarcinoma apresenta variações geográficas importantes dependentes da exposição ao vírus da hepatite B.

As freqüências relativas dos tumores hepáticos encontravam-se distribuídas entre 0,8 a 1,3% na Europa, Austrália e nos Estados Unidos (Parkin, 1988) e aproximadamente 2,5% no Japão e na Tailândia (Sriamporn, 1996).

Na Europa, Austrália e no Japão, as taxas de incidência estão em torno de cinco a sete casos por milhão de crianças e adolescentes (De Nully, 1989, Stiller, 2006 e Mc Whirter, 1996). Poucos registros de câncer possuem um número de tumores hepáticos suficiente para estimar a razão de incidência por sexo com confiança (Parkin, 1988, De Nully, 1989, Kaatsch, 1995 e Stiller, 2006).

Informações do EURO CARE demonstraram que a sobrevida para as crianças portadoras de hepatoblastoma apresentou um aumento importante entre 1978 e 1989, sendo de 36% no primeiro período (1978-1985) e 51% no segundo período (1986-1989). A idade foi um fator prognóstico, pois as crianças maiores de 10 anos apresentaram pior sobrevida (Moller, 2001). Informações do SEER demonstraram uma sobrevida de 59% de 1985 a 1994 (Ries, 1999). Para os pacientes portadores de hepatocarcinoma, a sobrevida é pior: cerca de 20%, segundo estudo do EURO CARE e 40% pelas informações do SEER (Moller, 2001).

Em 1990 foi formado um grupo internacional através do suporte da SIOP e, a partir de então, foi proposto o protocolo terapêutico atualmente utilizado por diversas instituições brasileiras (SIOPEL).

## Grupo VIII: Tumores ósseos malignos

Esse grupo de neoplasias corresponde às categorias: VIII.a. Osteossarcoma; VIII.b. Condrossarcoma; VIII.c. Sarcoma de Ewing; VIII.d. Outros tumores ósseos malignos específicos e VIII.e. Tumores ósseos malignos não especificados. Dentre estes tumores, o tumor de Ewing e o osteossarcoma representam 5% dos cânceres que ocorrem na criança (Little, 1999).

Informações dos registros de câncer de base populacional (RCBP) sugerem que a incidência de osteossarcoma seja maior na população negra dos EUA, Itália, Brasil, Alemanha e Espanha (Parkin, 1988). Para o Brasil, a incidência do osteossarcoma, na faixa etária entre 10 e 14 anos, foi maior no RCBP de São Paulo (Parkin, 1993).

O marco inicial do progresso para os pacientes portadores de osteossarcoma foi a introdução dos regimes quimioterápicos, baseados em altas doses de metotrexate, associados à cirurgia. O padrão ouro da quimioterapia até hoje é o regime T10, introduzido por Rosen et al. (1982) no final da década de 70. Recentemente tem-se adicionado a ifosfamida, mas não há evidências claras que melhorem a sobrevida. As informações do SEER demonstraram um acréscimo da sobrevida no período mais recente, passando de 49% entre 1975 e 1984 para 63 % no último período (1985 a 1994) (Ries, 1999). Observou-se nos países europeus um aumento na sobrevida nos pacientes portadores de osteossarcomas quando comparados aos períodos 1978-1981 e 1982-1985, porém não houve melhora nos períodos subsequentes de 1986-1989 e 1990-1992. Informações do EURO CARE demonstraram uma sobrevida

de 52% para os pacientes portadores de osteossarcoma e de 50% para os portadores de tumor de Ewing. Os pacientes portadores de osteossarcoma com idade entre 0 e 4 anos apresentaram o pior prognóstico, enquanto para os portadores de tumor de Ewing o pior prognóstico foi observado na faixa etária entre 10 e 14 anos. Para os pacientes portadores de osteossarcoma observou-se uma melhora da sobrevida até 1985, posteriormente a sobrevida se manteve estável. Os pacientes portadores de tumor de Ewing apresentaram um aumento da sobrevida até 1980, permanecendo estável nos períodos mais recentes (Stiller, 2001a).

O primeiro ensaio clínico para osteossarcoma, no Brasil, iniciou-se em 1982 no Hospital do Câncer, em São Paulo. Este estudo utilizou um protocolo quimioterápico com a administração de cisplatina e adriamicina intra-arterial e resultou em uma sobrevida livre de eventos (SLE) de 44,1%. Após esta experiência adicionaram-se altas doses de metotrexate. O segundo estudo foi conduzido entre 1987 e 1990 e a SLE foi de 65%. Identificaram-se como fatores relevantes com valor prognóstico o tamanho do tumor, grau de necrose e tipo de cirurgia (Petrilli, 1991). O terceiro estudo registrou pacientes de 1991 a 1996 e o quarto, entre 1996 e 1999. Cinco instituições brasileiras participaram do estudo: Instituto de Oncologia Pediátrica, GRAACC/UNIFESP; Hospital do Câncer de São Paulo; Hospital das Clínicas-FMUSP; Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esses dois estudos foram analisados em conjunto e a sobrevida global (SG) em cinco anos, de 209 pacientes, foi de 50,1% e a SLE, de 39%. Para os pacientes com doença localizada sem a presença de metástases, a SG e a SLE foi de 60,5% e 45, 5%, respectivamente. (Petrilli, 2006). A análise multivariada demonstrou que os fatores com valor prognóstico foram: metástases ao diagnóstico ( $p < 0,0001$ ), grau de necrose I e II ( $p = 0,046$ , e tamanho do tumor ( $p = 0,0071$ )). Infelizmente, esse número representa somente 10% dos casos estimados no Brasil (Petrilli, 2006).

A experiência isolada do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 1992 e 2000, com 50 pacientes, mostrou uma sobrevida global de 33%. Entre os pacientes que não apresentaram metástase, a sobrevida foi de 45% e somente dois dos 19 com metástase estão vivos e livre de doença. O grau de necrose, presença de metástases e nível de DHL foram os principais fatores de prognósticos (Rech, 2004).

O Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento do Osteossarcoma continua seus estudos ativamente. Atualmente formou-se um grupo latino com a participação de instituições da Argentina e do Uruguai. Um dos grandes desafios é classificar os tumores de pior prognóstico ao diagnóstico inicial, com a intenção de tratamento mais agressivo desde o início.

Dalla-Torres et al. identificaram três genes diferencialmente expressos em osteossarcoma. O THB-SE foi altamente expresso em biópsias de tumores de pacientes com doença metastática ( $p = 0,0001$ ), sugerindo ser um marcador de agressividade. Expressão elevada de SPARC foi encontrada em 51/55 (96,3%) das biópsias, e correlacionou-se com pior SLE ( $p = 0,03$ ) e sobrevida livre de recaída ( $p = 0,07$ ). Expressão elevada de SPPI mostrou correlacionar-se com melhor sobrevida, sugerindo ser um bom marcador, associado à resposta inflamatória e remodelagem óssea (Dalla-Torres, 2006).

## Grupo IX: Sarcomas de partes moles

Esse grupo de neoplasias corresponde às categorias: IX.a. Rbdomiossarcoma e sarcoma embrionário; IX.b. Fibrossarcoma, neurofibrossarcoma e outras neoplasias fibromatosas; IX.c. Sarcoma de Kaposi; IX.d. Outros sarcomas de partes moles especificados e IX.e. Sarcomas de partes moles não especificados.

Os sarcomas de partes moles correspondem de 4% a 8% de todas as neoplasias malignas na infância (Little, 1999). Os rbdomiossarcomas (RMS) originários da musculatura esquelética são o tipo que mais frequentemente acomete as crianças.

Houve uma tendência de melhora na sobrevida, de acordo com as informações do EURO CARE, durante os períodos 1978-1981, 1982-1985, 1986-1989 e 1990-1992. Entre 1985 e 1989, a sobrevida em cinco anos na Europa foi de 62% (Stiller, 2001b). Houve uma grande variação de resultados entre

os diferentes países, sendo a menor sobrevida observada na Eslováquia e na Finlândia (Stiller, 2001b). Informações do SEER para os sarcomas de partes moles demonstraram que não houve melhora na sobrevida em cinco anos durante os períodos de 1975 a 1984 e 1985 a 1994, sendo a mesma de 71%. Houve pequena melhora da sobrevida das crianças portadoras de rabdomiossarcoma, passando de 59% para 64% entre 1975 e 1984 e de 1985 a 1994, respectivamente (Ries, 1999). Os fatores prognósticos foram sexo e idade. As crianças do sexo feminino apresentaram uma sobrevida pior do que as do sexo masculino e os pacientes do grupo etário de 10 a 14 anos apresentaram o pior prognóstico (Stiller, 2001b).

No Brasil existem poucas informações referentes ao rabdomiossarcoma (RMS), há apenas relatos de experiências de instituições isoladas no tratamento do mesmo. Em 1993, no Instituto da Criança, em São Paulo, foram estudados 83 pacientes com RMS no período de 1978 a 1992, obtendo sobrevida livre de doença de 42%, sendo 7,69% no estágio IV; 35,11% no estágio IIIB; 68,75% no estágio IIIA; 72,75% no estágio II e 75% no estágio I (Maluf, 1993). No Hospital de Câncer AC Camargo, de 1991 a 2002, a sobrevida geral em cinco anos para pacientes com sarcomas de partes moles foi de 25% para pacientes com doença metastática, 57,4% para aqueles com doença avançada e 72% para os pacientes com doença localizada ( $p < 0,001$ ) (Rodrigues, 2003). Em 2006, no INCA, em análise retrospectiva de pacientes com rabdomiossarcoma tratados de 1986 a 2004, a probabilidade acumulada de SG e de SLE em 60 meses para pacientes com doença metastática (GC IV), doença avançada (GC III) e localizada (GC I+II) ao diagnóstico foi de 17,8%, 68,3% e 79,6% ( $p < 0,001$ ) para SG e de 14,9%, 57,5% e 69,1% ( $p < 0,001$ ) para SLE, respectivamente. Em análise referente ao diagnóstico tardio observou-se que o intervalo de tempo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico variou entre 4 a 720 dias, com mediana de 2,3 e média de 3,8 meses. A história dos pacientes com metástases tendeu a ser mais longa do que aquela dos casos com doença localizada (três meses contra dois meses;  $p = 0,07$ ). O índice de massa corporal foi abaixo do percentil 10 em 30% dos pacientes. Sobrevida livre de eventos em 60 meses para todos os pacientes, assim como para os sem doença metastática, o baixo peso ao diagnóstico, avaliado pelo percentil do IMC  $\leq 10$  e a presença de linfonodos regionais foram fatores prognósticos independentes. O tamanho tumoral, apesar de não ter entrado no modelo multivariado, permaneceu como um dos fatores prognósticos importantes (Ferman, 2005 e Ferman, 2006).

## Grupo X: Neoplasias de células germinativas, trofoblásticas e outras gonadais

Esse grupo de neoplasias corresponde às categorias: X.a. Tumores de células germinativas intracranianas e intra-espinais; X.b. Outros tumores de células germinativas não gonadais e tumores de células germinativas não gonadais não especificados; X.c. Tumores de células germinativas gonadais; X.d. Carcinomas gonadais e X.e. Outros tumores gonadais malignos e tumores gonadais não especificados. Consistem em um grupo heterogêneo com diversas localizações e tipos histológicos. São tumores relativamente raros, que correspondem de 2% a 4% de todos os tumores da infância (Parkin, 1988).

Nos EUA, para os estados cobertos pelo programa SEER, estes tumores se apresentaram mais frequentes no sexo masculino e nos brancos. A taxa de sobrevida melhorou de 77% para 87% nos períodos de 1975-1984 e 1985-1994, respectivamente. A melhor sobrevida foi encontrada para pacientes com tumores em localizações não específicas e especialmente em crianças menores de cinco anos. O aumento observado para os pacientes com tumores localizados no ovário ou testículo foi de aproximadamente 12% (82% para cerca de 94%) (Ries, 1999). O local primário é um fator importante no prognóstico. Informações registradas no EUROCARE demonstraram que os pacientes com tumores de células germinativas originárias nas gônadas apresentaram uma melhor sobrevida do que os pacientes com tumores intracranianos. A sobrevida apresentou diferença significativa entre os países da Europa, sendo a mais baixa encontrada na Estônia (43%) e na Eslováquia (57%) e as mais elevadas na Alemanha, Reino Unido e país de Gales (85%) (Kramárová, 2001).

O Grupo Brasileiro para tratamento de tumores de células germinativas foi formado em 1991. Entre 1991 e 1992, 11 pacientes provenientes de quatro instituições de saúde de três estados brasileiros tiveram registros da doença em estádios avançados (III e IV). O protocolo consistiu de altas doses

de cisplatina e etoposide. Entre os nove casos com tumores irressecáveis, seis entraram em remissão completa após três ciclos de quimioterapia e os tumores foram totalmente ressecados. Todos permaneceram em remissão com uma média de acompanhamento de 17 meses. Esse estudo demonstrou que altas doses de cisplatina e etoposide são eficazes no controle de tumores de células germinativas com doença avançada (Lopes et al. 1995). A experiência do Hospital do Câncer de São Paulo, durante o período de 15 anos (1983 a 1997), em 106 crianças com diagnóstico de tumor de célula germinativa, demonstrou uma melhora significativa da sobrevida com a utilização do protocolo do grupo cooperativo brasileiro (TCG-91). No primeiro período (1983-1986), a sobrevida foi de 43%, no segundo período (1987-1991) 54% e no último (1991-1997), com a utilização do protocolo TCG-91, foi de 80% ( $p = 0,07$ ) (Lopes, 2007).

## Grupo XI: Carcinomas e outras neoplasias malignas epiteliais

Esse grupo de neoplasias corresponde às categorias: XI.a. Carcinoma de córtex adrenal; XI.b. Carcinoma de tireóide; XI.c. Carcinoma de nasofaringe; XI.d. Melanoma maligno; XI.e. Carcinoma de pele e XI.f. Outros carcinomas e carcinomas não especificados.

A ocorrência de carcinoma em crianças e adolescentes é rara, correspondendo a cerca de 2% dos casos (McWhirter, 1989 e Stiller, 1994). Informações mais recentes do SEER apontam que a incidência de todos os carcinomas em indivíduos com idades menores que 20 anos corresponde a 9,2% dos tumores pediátricos (Ries, 1999). O carcinoma de tireóide nas crianças e adolescentes é raro, porém sua incidência aumentou sensivelmente com o acidente de Chernobyl, em 1986 (Bard, 1997). A sobrevida nas crianças é superior àquela encontrada nos adultos (Ries, 1999 e Storm, 2001). No registro de câncer do Hospital do Câncer de São Paulo, de 1988 a 1994, os carcinomas na faixa etária entre 0 e 18 anos corresponderam a 6,3% do total, com predominância no sexo feminino e nos brancos. Essa alta frequência se deve, provavelmente, ao encaminhamento a um centro de referência para tratamento de câncer em crianças e adultos (Ribeiro, 1999).

O carcinoma de adrenal é extremamente raro na literatura. O registro de câncer de Manchester documentou 12 casos em 33 anos (1954 a 1986), com uma estimativa de 0,38 casos por milhão de crianças abaixo de 15 anos (Birch, 1988). Nos Estados Unidos, a taxa estimada da incidência é de 0,3 por milhão, enquanto na França é de 0,2 por milhão (Bernstein, 1999 e Desandes, 2004). Para o Brasil, desde 1969 tem sido relatada uma evidência de maior incidência. O fato foi observado em um estudo no qual se notou uma grande frequência numa série de tumores – 12 (2,3%) entre 520 casos registrados na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo em 15 anos (Marigo, 1969). Informações mais recentes do Hospital das Clínicas, da Universidade Federal do Paraná, revelaram uma frequência de 7% dos tumores infantis (Latronico, 2004). Investigações laboratoriais dessas crianças e suas famílias têm revelado que a maioria apresentou uma mutação germinal TP53 R337H (Ribeiro, 2001 e Latronico, 2004). Estas informações sugerem que a incidência de carcinoma de adrenal na região sul do Brasil é 12 a 18 vezes maior do que a relatada nos Estados Unidos e na Europa (Pianoski, 2006).

Os nódulos de tireóide são menos comuns nas crianças do que nos adultos, porém quando presentes são mais frequentemente malignos. A ocorrência de carcinoma de tireóide em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos é relativamente rara, sendo o mais comum o carcinoma papilar, que apresenta prognóstico mais favorável do que no adulto. De 1961 a 2000, 38 pacientes entre 4 e 18 anos foram tratados no Hospital do Câncer de São Paulo. Destes, 29 tinham histologia de carcinoma papilar, quatro de folicular, um de células de Hurthle e quatro de carcinoma medular. A sobrevida global em 10 anos foi de 93%, 100% e 50% para os pacientes com carcinoma papilar, folicular e medular, respectivamente (Kowalski, 2003).

Os melanomas de pele são raros na infância, porém apresentam um acréscimo na incidência entre os adolescentes. Informações de 61 RCBP de 20 países da Europa documentaram uma incidência de 0,7 por milhão de crianças e 12,9 por milhão de adolescentes. As maiores taxas foram descritas nas ilhas Britânicas (De Vries, 2006). Entre 1980 e 2000, 32 crianças e adolescentes foram registrados no

Hospital do Câncer de São Paulo. Destes, 12 (37,5%) tinham menos de 12 anos. Cinco casos apresentavam nevus melanocítico congênito gigante, três xeroderma pigmentoso e um nevus melanocítico displásico. O tipo mais comum foi nodular e 43,8% tinham mais do que 4mm de espessura. A sobrevida global em cinco anos foi de 64%. Devido à raridade nessa faixa etária, o diagnóstico tardio ocorre mais frequentemente (De Sá, 2004).

## Grupo XII: Outros tumores malignos não especificados

Esse grupo de neoplasias corresponde às categorias: XII.a. Outros tumores malignos especificados e XII.b. Outros tumores malignos não especificados. Em um estudo com os RCBP brasileiros, o percentual de tumor mal classificado variou entre 0% a 56,7%. Tal fato pode contribuir para a diferença no perfil da incidência do câncer pediátrico observado no país, sobretudo para os tumores do SNC. (Reis, 2007).