

# Oncologia Pediátrica e Investigações Científicas em População Vulnerável

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n3.24>

*Pediatric Oncology and Scientific Investigations in Vulnerable Population*

Oncología Pediátrica e Investigaciones Científicas en Población Vulnerable

**Maria S. Pombo-de-Oliveira<sup>1</sup>**

No contexto populacional, as neoplasias pediátricas são doenças raras e, como tal, são menos exploradas em pesquisas de saúde pública que buscam agentes causais de câncer. A história natural de uma neoplasia maligna se fortalece por meio de evidências numericamente robustas na incidência e mortalidade e seu impacto em uma população de risco. O exemplo clássico é o câncer de pulmão, cujas pesquisas e resultados científicos desenvolvidos nas últimas três décadas culminaram com um grande sucesso no tratamento e nos programas preventivos da doença. No entanto, historicamente, o desvendar de uma neoplasia rara é de suma importância nos estudos de carcinogênese. Como exemplo, podemos citar as leucemias agudas na primeira infância, o retinoblastoma, meduloblastomas e o carcinoma vaginal de células claras, cujas investigações resultaram em grande sucesso nos tratamentos oncológicos em geral. As neoplasias pediátricas são cada vez mais investigadas e desvendadas quanto à biologia celular e às consequências das lesões genéticas que geram clone neoplásico (leucêmico e/ou tumoral). A diversidade e a complexidade de cada tipo de leucemia e/ou tumor embrionário (p.ex., meduloblastoma) estimulam os desafios atuais no âmbito da biotecnologia, com incessantes buscas para a melhor compreensão da multiplicidade clínica das neoplasias pediátricas. Atualmente, o conhecimento adquirido sobre os mecanismos celulares e moleculares, que segregam subgrupos de doenças com a mesma denominação histopatológica, são alvo de intervenções terapêuticas específicas.

Em termos epidemiológicos, muito pouco se conhece sobre as neoplasias pediátricas no Brasil. Como os países de baixo e médio desenvolvimento estão em transição epidemiológica nas áreas de doenças infecciosas e não transmissíveis, o tratamento do câncer pediátrico se tornou um foco de interesse global<sup>1</sup>.

As leucemias agudas são os tipos mais comuns de câncer infantil. Embora com termos comuns como “leucemia linfóide” ou “mieloide” (linfóides, LLA e mielóides, LMA), as leucemias são muito heterogêneas com vários subtipos de aspectos morfológicos (celulares) distintos e alterações moleculares, que são determinantes para o tratamento, previsão de repostas clínicas e sobrevida global, e fatores de riscos etiopatológicos<sup>2-4</sup>. Atualmente, o mapeamento genômico de tumores tem um grande potencial para definição de terapias dirigidas ao clone maligno<sup>5</sup>. Outro grande avanço na terapia oncológica foi o crescimento da imunoterapia com os sucessos clínicos obtidos, o bloqueio de ação de vias celulares (*checkpoint* imunológico) e terapias com células T de receptor de antígeno quimérico. Esses sucessos também ressaltam a importância da compreensão da imunologia básica do tumor para uma tradução clínica bem-sucedida no tratamento de crianças com câncer<sup>6</sup>.

Este volume da Revista Brasileira de Cancerologia (RBC) divulga trabalhos realizados em câncer pediátrico, a partir de diferentes abordagens multidisciplinares e clínicas resultantes de experiências individuais de diversas regiões do Brasil. Talvez a mensagem mais importante desta edição seja mostrar que estamos tentando construir a história natural de tumores pediátricos por meio de investigações realizadas em Centros de referência de tratamento de tumores pediátricos. Porém, nos vários artigos desta edição, destaca-se a necessidade de se realizar estudos multicêntricos, multidisciplinares e interdisciplinares. Sem essas características, hoje seria muito difícil tirar conclusões relevantes sobre o comportamento da neoplasia infantil no Brasil e nos países em desenvolvimento. Especial ênfase às pesquisas com registro de câncer de base populacional, que se destinam a retratar o problema no âmbito populacional. Em razão da vulnerabilidade das crianças, se faz urgentemente necessária, também, a elaboração de estudos epidemiológicos (leucemias e tumores embrionários), incluindo biomarcadores genético-moleculares associados aos fatores ambientais, cujos aspectos estão relacionados primariamente à exposição parental, como vem sendo feito em consórcio de estudos internacionais<sup>7</sup>.

Embora em muitos casos de leucemias agudas ou tumores embrionários não seja identificada nenhuma predisposição genética específica, essas doenças têm reconhecidamente uma base genética nas suas raízes de origem. Tumores

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). E-mail: [mpombo@inca.gov.br](mailto:mpombo@inca.gov.br). Orcid iD: <http://orcid.org/0000-0003-3986-8993>

**Endereço para correspondência:** Maria S. Pombo-de-Oliveira. Centro de Pesquisa, Divisão de Medicina Experimental, INCA. Rua André Cavalcanti, 37 - Centro. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 20231-050.



embrionários, como neuroblastoma, retinoblastoma e tumor de Wilms, são associados a mutações germinativas em *TP53*, *WT1*, *RBI* e *CDKN*, ou à presença de anomalias congênitas. Leucemias agudas na primeira infância têm origem na vida intrauterina<sup>3,4</sup>. De qualquer maneira, as alterações genéticas recorrentes são o “*pivot*” da tumorigênese e de grande relevância nos diagnósticos e tratamentos<sup>5,8</sup>. As alterações citogenéticas-moleculares que são restritas ao clone neoplásico, tais como as translocações, inversões, deleções, amplificação gênica e mutações pontuais, já são consideradas como mandatórias na caracterização das leucemias agudas, nos linfomas e em meduloblastoma, antes de qualquer conduta terapêutica. Portanto, faz-se necessário o treinamento continuado do profissional que abraça o tratamento de tumores pediátricos. O trabalho interdisciplinar entre um especialista médico, uma enfermeira, um biomédico, um biólogo molecular é de suma importância no sucesso do tratamento oncológico. Em especial, buscar, por intermédio da investigação interdisciplinar, o maior uso das ferramentas biotecnológicas disponíveis para identificar os pacientes que serão resgatados com tratamento específicos pela medicina de precisão<sup>8,9</sup>. Não esquecendo que a atenção à qualidade médica e do tratamento são os fatores mais influentes na evolução e sobrevida de crianças e adolescentes com tumores pediátricos. Existem crianças em países pobres que têm resultados favoráveis da doença, independentemente da limitação de recursos, pelo fato de esses países terem desenvolvido programas multi-institucionais.

Recentemente, com a formação de consórcios de pesquisas, surgiu uma nova geração de informações consistentes entre as diferentes etapas dos mecanismos de patogênese nos níveis da biologia celular, da relação genômica-epigenética, e da evolução de clone tumoral, sendo possível estabelecer associações de riscos com potenciais agentes “causais” de leucemias agudas e em alguns tumores pediátricos<sup>10</sup>. Dessa forma, será possível, e podemos ser otimistas quanto a estabelecer programas preditivos de evolução de doença, ou desenvolver medidas de aferição precisa de carga tumoral e, por que não, medidas de prevenção de tumores.

A partir deste volume da RBC, poderemos mostrar que os tumores pediátricos, independentemente de sua raridade, têm impacto nos estudos de carcinogênese, nas abordagens terapêuticas e mortalidade infantil e na qualidade de vida dos sobreviventes.

## REFERÊNCIAS

1. Bhakta N, Force LM, Allemani C, Atun R, Bray F, Coleman MP, et al. Childhood cancer burden: a review of global estimates. *Lancet Oncol*. 2019;20(1): e42-e53. doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30761-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30761-7).
2. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1): 47-60. doi:10.1016/j.pcl.2014.09.004.
3. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2018 Aug;18(8):471-484. doi:10.1038/s41568-018-0015-6.
4. Pombo-de-Oliveira MS, Andrade FG; Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. early-age acute leukemia: revisiting two decades of the Brazilian collaborative study group. *Arch Med Res*. 2016 Nov;47(8):593-606. doi:10.1016/j.arcmed.2016.11.014. Review.
5. Connolly JJ, Hakonarson H. The impact of genomics on pediatric research and medicine. *Pediatrics*. 2012;129(6):1150–1160. doi:10.1542/peds.2011-3636.
6. Couzin-Frankel J. Cancer immunotherapy. *Science*. 2013; 342(6165):1432–1433. doi:10.1126/science.342.6165.1432. Spec No Breakthrough of the year.
7. Tikellis G, Dwyer T, Paltiel O, Phillips GS, Lemeshow S, et al. The international childhood cancer cohort consortium (I4C): a research platform of prospective cohorts for studying the aetiology of childhood cancers. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(6):568-583. doi:10.1111/ppe.12519.
8. Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, Buchhalter I, Kleinheinz K, Rudneva VA, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature*. 2018 Mar 15;555(7696):321-327. doi: 10.1038/nature25480.
9. Forrest SJ, Georger B, Janeway KA. Precision medicine in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Feb;30(1):17-24. doi:10.1097/MOP.0000000000000570.
10. Whitehead TP, Metayer C, Wiemels JL, Singer AW, Miller MD. Childhood leukemia and primary prevention. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016 Oct;46(10):317-352. doi: 10.1016/j.ccppeds.2016.08.004.