

Diferenças clínicas, epidemiológicas e biológicas entre o câncer na criança e no adulto

Clinical, epidemiological and biological differences between cancer in children and in adults

A. Sérgio Petrilli¹, José Leite Carneiro Jr.², Monica Cypriano², Andrea Angel², Sílvia Toledo

Resumo

O câncer representa hoje a primeira causa de morte por doença entre a população de faixa etária compreendida entre 1 e 21 anos nos Estados Unidos e em outros países economicamente desenvolvidos. No Brasil, esta doença figura como a terceira causa de morte por doença entre a população de faixa etária compreendida entre 1 e 14 anos, sendo já a primeira causa de óbito no município e no estado de São Paulo no grupo etário compreendido entre 5 e 14 anos, excluindo-se acidentes e causas externas.

O objetivo deste artigo é informar a classe médica, principalmente a pediátrica, das particularidades do câncer infantil e de suas diferenças com as formas dos adultos, mais conhecidas e freqüentes. Graças à moderna abordagem multidisciplinar, o câncer infantil pode atingir índices de cura de 60% a 70%, mas, para tal, é imprescindível o diagnóstico precoce.

Portanto, é importante que toda a comunidade pediátrica mostre-se motivada e informada sobre os sinais e sintomas das neoplasias pediátricas, já que não dispomos de métodos de "screening" tão úteis e eficazes como para o controle do câncer do adulto.

Palavras-chave: câncer na infância; neoplasia; mortalidade infantil

Abstract

In the United States and in other economically developed nations, cancer is nowadays the most common cause of disease-related mortality for the age group 1 to 21 years. In Brazil it is the third major cause of disease-related mortality for the age - group 1 to 14 years. In São Paulo cancer is the main cause of death, excluding accidents, for the age-group 5 to 14 years.

The purpose of this paper is to inform the medical community, mainly pediatricians, about childhood cancer and differences between childhood cancer and adult neoplasms, which are more frequent and better known.

Due to modern multidisciplinary management, childhood cancer can reach cure rates of 60%-70%, therefore the importance of its early diagnosis.

That's why pediatricians must be motivated and informed about the signs and symptoms of neoplasms in children, as there is no screening methods for childhood cancer that may be so useful and efficient as there is for adult cancer control.

Key words: childhood cancer; neoplastic disease; childhood mortality

1 - Prof. Adjunto do Departamento de Pediatria e Chefe do Setor de Oncologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - Unifesp-EPM; 2 - Médicos Pediatras do Setor de Oncologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - Unifesp-EPM; 3 - Bióloga pesquisadora da Disciplina de Genética do Departamento de Morfologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - Unifesp-EPM.
Endereço para correspondência: Dr. A. Sérgio Petrilli - Rua Pedro de Toledo, 743 - Vila Clementino - 04023-061 - São Paulo - SP

Introdução

Uma enorme evolução ocorreu na área do conhecimento e nas possibilidades de cura do câncer da criança nos últimos anos. Pode-se e deve-se encarar a doença de forma nova e otimista. Para que isto ocorra, precisa-se conhecer melhor as características da doença do grupo pediátrico e suas diferenças das formas do adulto, as mais conhecidas.

Epidemiologia

Levando-se em conta a incidência de câncer na criança na década de 80, calculada a partir de dados obtidos em 64 países, aproximadamente 200.000 crianças no mundo todo desenvolvem câncer por ano. Destas, 105.000 estão na Ásia, 30.000 na África, 28.000 nas Américas e 14.000 na Europa⁽¹⁾.

Nos Estados Unidos e na maioria dos países economicamente desenvolvidos, o câncer é a primeira causa de morte por doenças na infância e adolescência (1 a 21 anos de idade). Mais de 10% dos óbitos que ocorrem em crianças menores de 15 anos são devidos a neoplasias, índice superado somente por acidentes⁽²⁾ (Figura 1). Nos países em desenvolvimento, que comportam 75% da população mundial, comparando-se aos outros

tipos de doença que ainda provocam a morte em crianças, o câncer situa-se entre o 3º e o 5º lugar como causa mortis nesta faixa etária. A tendência é que este índice de mortalidade por câncer passe a ser mais importante nos países em desenvolvimento, de um lado pela diminuição da incidência de doenças infecciosas e da taxa de natalidade, por outro, pelo aumento do consumo de tabaco e de alterações na dieta⁽³⁾. No Brasil, de acordo com o censo de 1988, publicado pelo Ministério da Saúde em 1993, o câncer figura como a terceira causa de morte por doença para a faixa etária de 1 a 14 anos⁽⁴⁾.

As infecções e as doenças do aparelho respiratório são as principais causas de morte por doença. (Tabela 1). Os acidentes (causas externas) são as principais causas de óbito não relacionado à doença⁽⁵⁾.

No município de São Paulo, o câncer passou a ser a quarta causa de morte em geral e a terceira causa de óbito por doença, superado somente por afecções do aparelho respiratório e infecções (Tabela 1). No grupo etário entre 5 e 14 anos de idade, no entanto, o câncer é a principal causa de morte por doença em São Paulo.

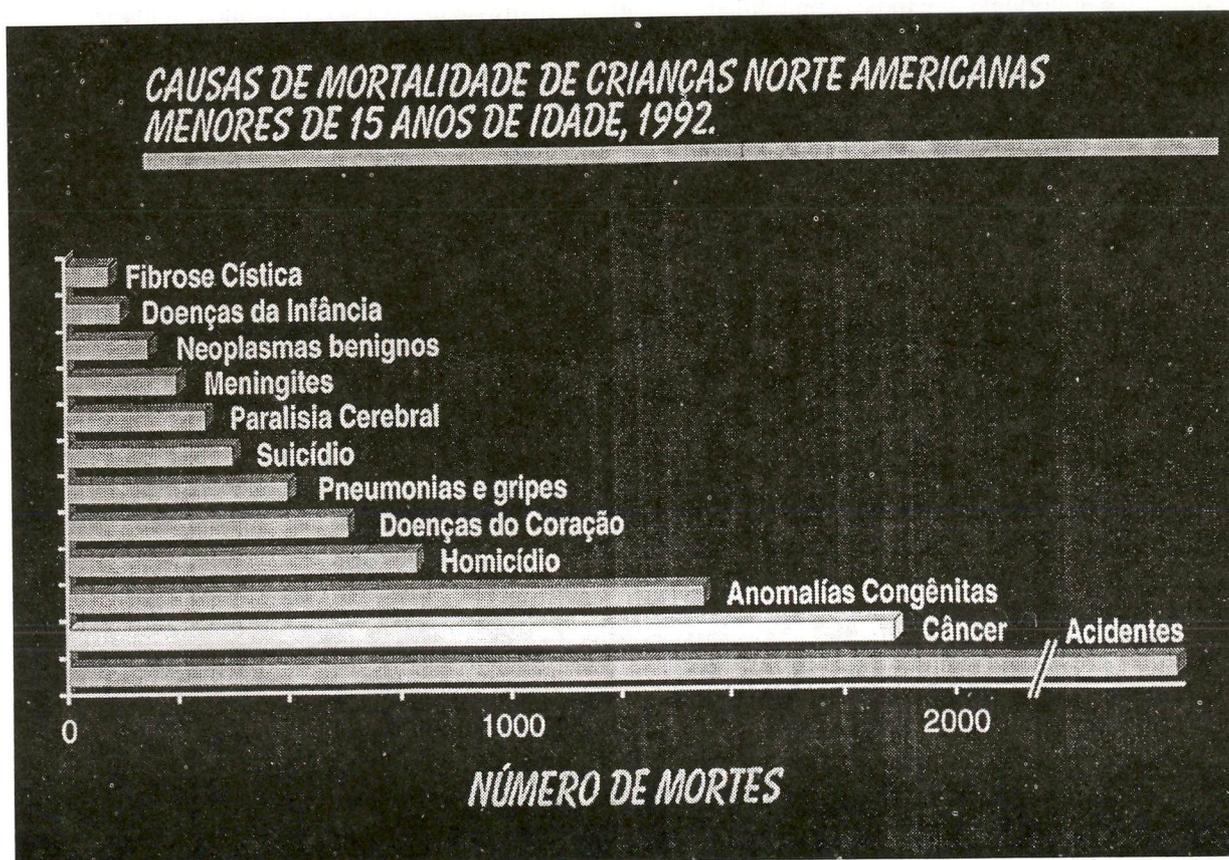


Fig. 1 - Adaptado de Silverberg e Lubera⁽²⁾

Tabela 1 - Comparativo das principais causas de mortalidade devido a doenças nos EUA⁽³¹⁾ e no Brasil⁽⁵⁾ em 1988

EUA 1-14 anos	Brasil 1-14 anos	São Paulo (Estado) 1-14 anos	São Paulo (Município)	Recife 1-14 anos
Câncer 1726	Infecções 4789	Aparelho respiratório 907	Aparelho respiratório 315	Aparelho respiratório 95
Anomalias 1309	Aparelho respiratório 4665	Infecções 535	Infecções 181	Infecções 84
Doenças do coração 626	Câncer 1887	Câncer 471	Câncer 162	Sistema nervoso 26
Pneumonia 349	Sistema nervoso 1854	Sistema nervoso 466	Sistema nervoso 137	Anomalias congenitas 24
Paralisia cerebral 85		Afecções mal definidas 288	Aparelho circulatório 80	Câncer 23

Projetando-se dados do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, observa-se que a incidência anual de câncer em americanos menores de 15 anos está em torno de 14/100.000 habitantes, ou seja, mais de 7.500 pessoas menores de 15 anos desenvolvem câncer a cada ano naquele país⁽¹⁾. Já entre os adolescentes na faixa de 15 a 21 anos estima-se que sejam diagnosticados mais de 3.500 casos novos de câncer por ano⁽⁶⁾ e, portanto, 11.000 crianças e adolescentes menores de 20 anos são diagnosticados com câncer a cada ano.

Considerando-se que a população brasileira tem cerca de 50% dos habitantes abaixo de 20 anos de idade, pode-se estimar em torno de 11.000 o número de casos novos de câncer por ano em nosso país, número igual ao norte-americano para esta faixa etária.

Esta incidência parece pequena quando comparada com os 1.500.000 casos novos de câncer que aparecem por ano na população adulta norte americana (> 21 anos), correspondendo a uma taxa anual de 370 casos/100.000 habitantes. Entretanto, apesar de lentamente, a incidência de câncer na infância aumentou em aproximadamente 12% nos últimos 15

anos, e esse aumento deve-se principalmente à elevação das duas neoplasias mais frequentes na criança: a leucemia linfóide aguda (LLA) e os tumores de sistema nervoso central (SNC)⁽⁷⁾. As LLA tiveram a sua incidência aumentada em 25% em 15 anos e os tumores de SNC em 30%. Outras cinco neoplasias da infância (linfoma não Hodgkin-LNH, Doença de Hodgkin, tumores renais, tumores de partes moles e tumores ósseos) não apresentaram aumento de incidência, o que descarta a hipótese de melhor notificação das neoplasias como causa virtual dessa elevação na incidência⁽¹⁾ (Tabela 2).

Na faixa etária maior de 21 anos, notou-se um aumento da incidência de câncer em idosos, em parte pelo aumento da expectativa de vida da população e melhor controle das doenças cardiovasculares e, por outro lado, pelo aumento da incidência de melanoma maligno nos adultos > 21 anos⁽¹⁾.

Com relação ao sexo, tanto meninos quanto meninas foram afetados pelo aumento da incidência. Entretanto, os pacientes menores de 15 anos de cor branca apresentaram incidência maior que os negros da mesma idade e os meninos brancos têm uma incidência consis-

Tabela 2 - Diferenças na epidemiologia entre o câncer de crianças e o de adultos.

	Câncer em crianças (<21 anos)	Câncer em adultos (≥ 21 anos)
Novos casos (EUA) (por ano)	11.000	1.500.000 total
Taxa de incidência (por 100.000 por ano)	16	370
Incidência x idade	Pico de incidência: no início da infância até 5 anos (idade média ao diagnóstico)	Diretamente proporcional ao crescimento do risco
Risco individual (média)	1 em 330 (até a idade de 20 anos)	1 em 3 (durante o tempo de vida)
Crescimento da incidência	12% em 15 anos LLA Tumores cerebrais	Câncer em idosos Melanoma

Adaptado de Bleyer^(1,32).

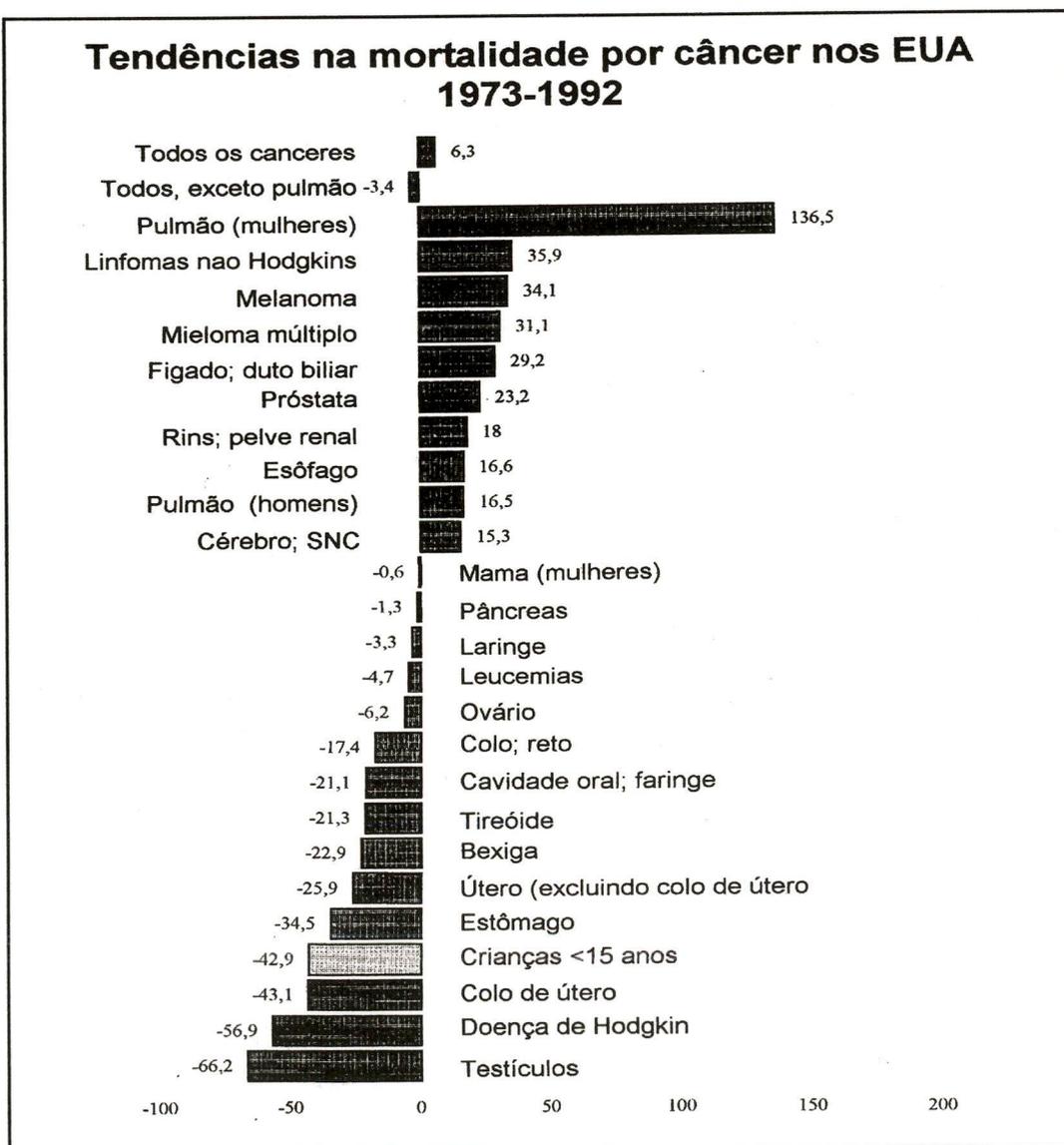


Fig. 2 - Adaptado de Scientific American, September, 96, 275(3):30

tentemente maior que as meninas brancas. Na raça negra, pouca diferença é observada entre homens e mulheres^(1, 7).

Na população adulta é notável o aumento da neoplasia pulmonar em mulheres, fator associado ao tabagismo, enquanto que as taxas de mortalidade do câncer de mama, colo e corpo uterino têm caído nos últimos 15 anos, em parte devido à campanha de educação populacional e, em parte, devido à possibilidade de testes de "screening" que favorecem o diagnóstico precoce⁽³⁾ (Figura 2). O quadro de distribuição das neoplasias no Brasil, de acordo com os dados dos Registros de Base Populacional de 1995⁽⁴⁾ mostra que os cânceres de pulmão, próstata e estômago são as localizações mais frequentes em todos os registros do país, para o sexo masculino. Para o sexo feminino, as localizações de câncer mais frequentes são: mama, colo de útero, cólon e reto. Na criança, as leucemias, linfomas e tumores do sistema nervoso central são os mais comuns.

Com relação à idade, observa-se relação nítida entre o envelhecimento e o aumento na

incidência de casos de câncer, o chamado "câncer da idade". Na criança, entretanto, observa-se um pico abaixo dos 5 anos de idade, o chamado "câncer do crescimento"⁽⁷⁾ (Figura 3).

Sendo assim, a criança é mais propensa a desenvolver câncer nos primeiros 5 anos de vida do que no resto da infância e adolescência. Certamente, causas biológicas, muitas ainda pouco conhecidas, da oncogênese na vida precoce explicam este fenômeno⁽⁷⁾.

Através deste dado epidemiológico isolado, há evidência clara de que o câncer na criança é devido a uma série de fatores diferentes daqueles responsáveis pelo desenvolvimento do câncer na idade adulta.

Biologia e gênese tumoral

O câncer se constitui num grupo heterogêneo de doenças; todos os tumores, entretanto, têm em comum sua origem em alterações do DNA. As neoplasias foram inicialmente relatadas a partir de observações feitas em animais, sendo descritas como o resultado de um processo de mutação de uma célula normal até a célula tumoral⁽⁹⁾.

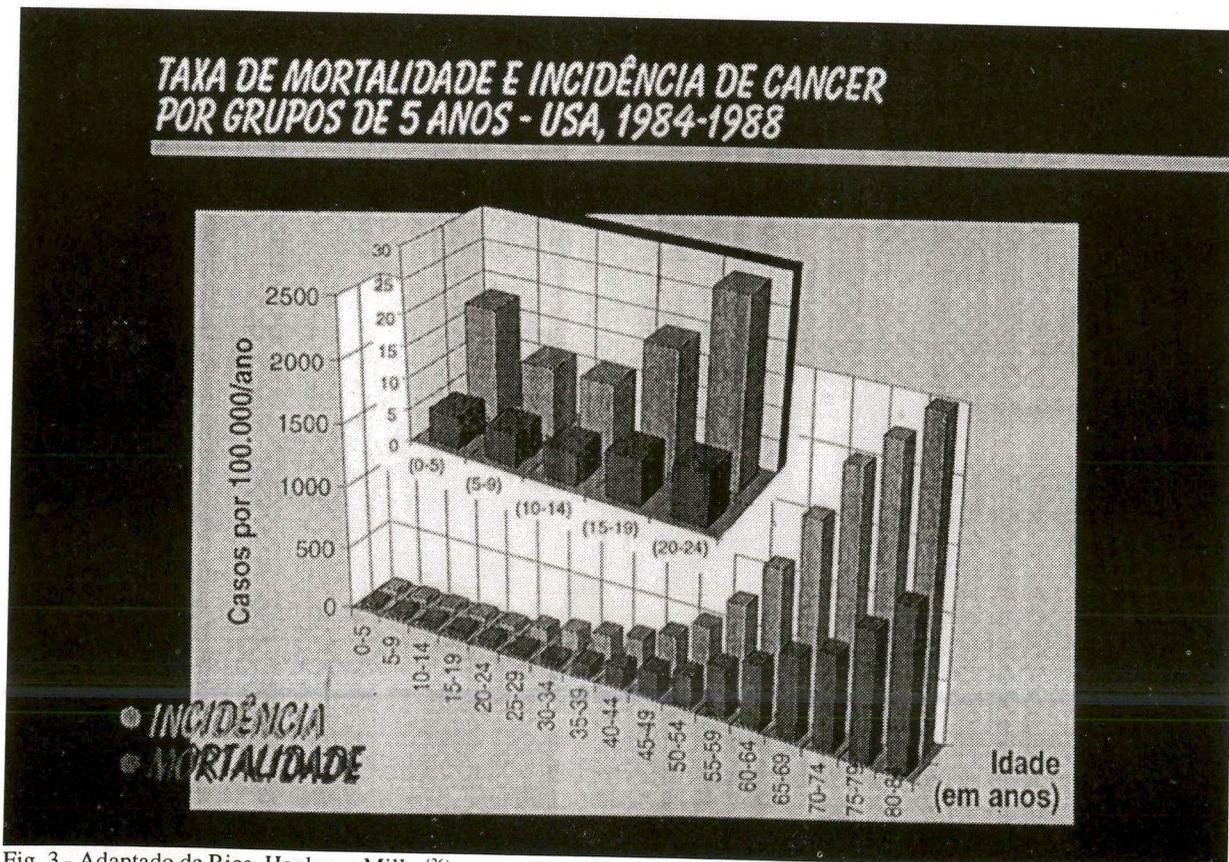


Fig. 3 - Adaptado de Ries, Hankey e Miller⁽²⁶⁾

O processo de formação tumoral tem sido dividido em estágios. O primeiro, chamado de iniciação, se refere ao evento mutagênico que pode ser imediatamente expresso ou permanecer latente por meses ou anos. É necessário um sinal mitogênico, endógeno ou exógeno, para desencadear o segundo estágio do processo tumoral, conhecido como promoção. Neste momento, o conjunto celular pode formar um tumor onde as células já não respondem ao controle de divisão e crescimento celular, mas ainda não estão capacitadas a invadir os tecidos vizinhos, produzindo-se um tumor benigno. As células tumorais são chamadas de malignas quando colecionam eventos genéticos que permitem ao tumor invadir os tecidos vizinhos bem como viajar pelo sistema circulatório, podendo estabelecer novas colônias em sítios distantes. Neste último estágio do processo de formação tumoral, conhecido como progressão, as células apresentam características próprias tais como: velocidade de divisão e crescimento celular, diferenças na resposta hormonal, resistência a drogas e habilidade de estabelecer novos tumores ou metástases, atingindo assim o momento máximo da progressão tumoral (Figura 4).

As mutações em células somáticas não são apenas freqüentes, são inevitáveis. Apesar dis-

to, só existem duas formas onde a mutação põe em risco um organismo: quando provocar uma proliferação celular alterada, gerando um clone de células mutantes, ou quando ocorrer muito cedo na vida embrionária, afetando uma célula que é progenitora de uma fração significativa do organismo como um todo.

Durante todo o processo evolutivo os organismos desenvolveram mecanismos precisos e sofisticados de controle, como por exemplo o mecanismo de levar células potencialmente cancerosas a cometer suicídio por um processo conhecido como morte celular programada (apoptose), ou levá-las à extinção através de respostas imunológicas. Assim, a detecção clínica de um tumor só é possível quando ele atinge a proporção de 10^9 células ou 1 grama de células, tendo desenvolvido meios de inativar ou transpor estes mecanismos precisos de controle.

A maioria dos tratamentos do câncer tem por objetivo combater o crescimento descontrolado, a invasão tecidual e as metástases; entretanto, é fundamental o conhecimento das múltiplas alterações genéticas envolvidas nos processos de tumorigênese, o que permite não só a expansão de possibilidades terapêuticas, como também o desenvolvimento de estratégias de prevenção.

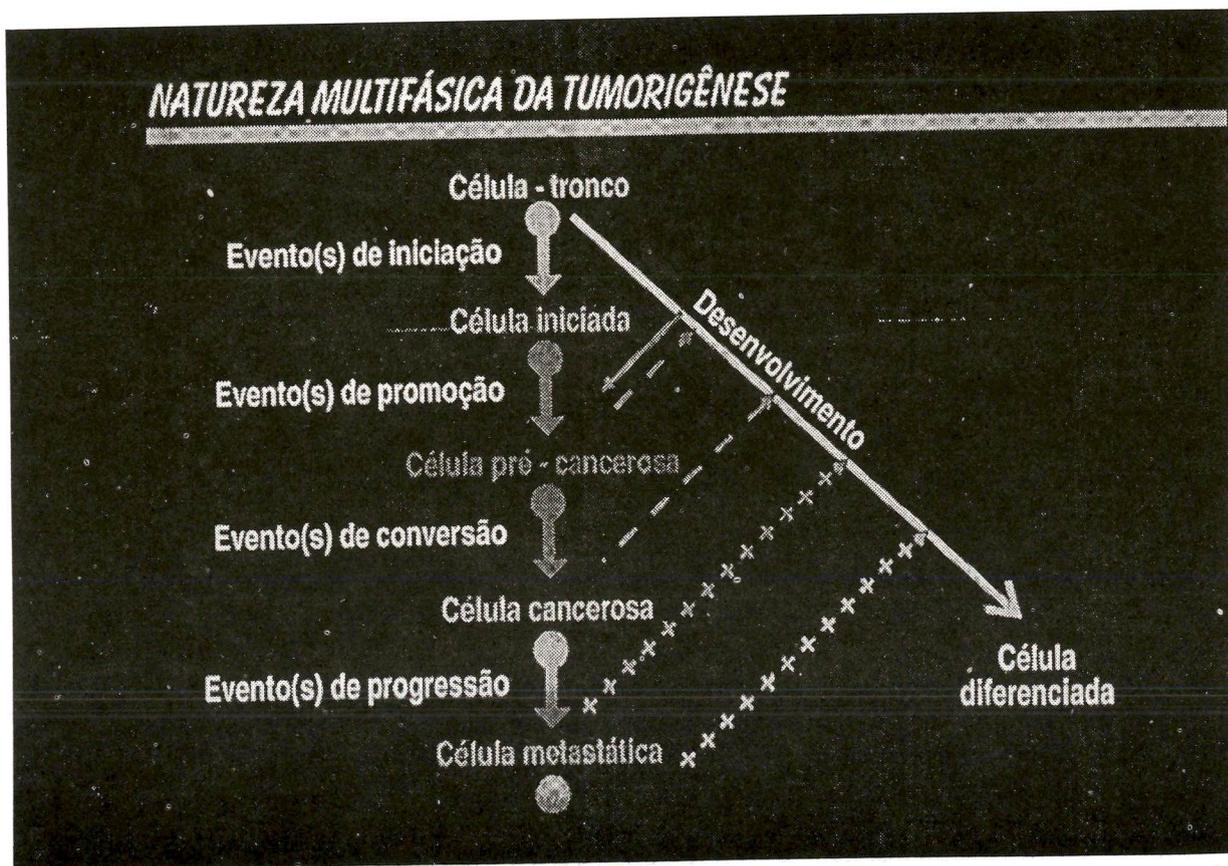


Fig. 4 - Adaptado de Helman, L.J., Thiele, C.J.⁽⁹⁾.

Estudos têm identificado três famílias distintas de genes diretamente relacionados ao câncer: os proto-oncogenes, cuja atividade está relacionada com a divisão e o crescimento celular normal; os genes supressores de tumor, também referidos como antioncogenes, cuja função é controlar a divisão e crescimento celular⁽¹⁰⁻¹²⁾ e os genes indutores de mutação, responsáveis pela manutenção da integridade do genoma e da fidelidade da transferência de informação⁽¹³⁾. O desequilíbrio no controle do crescimento e da proliferação celular está relacionado à ativação de proto-oncogenes em oncogenes, estimulando a divisão e a proliferação celular de forma excessiva ou inapropriada e à perda de função de supressores de tumor, perda esta que impede o controle do crescimento e da proliferação celular. A terceira família de genes, os genes indutores de mutação, não estão diretamente envolvidos no ciclo celular; no entanto, mutações nesses genes levam a uma ineficiência da replicação e reparo do DNA.

Embora os mecanismos de gênese tumoral devam ser similares em adultos e crianças, algumas características teciduais determinam comportamentos biológicos distintos. A maioria dos cânceres, especialmente o dos tecidos sólidos, tem a sua incidência aumentada com o avanço da idade. Alguns estudos sugerem que são necessárias de 4 a 6 mutações para o desenvolvimento de um tumor com capacidade de crescimento indefinido e de produção de metástases^(14, 15). Recentes avanços moleculares têm permitido o entendimento da possível

relação entre carcinogênese e envelhecimento, apesar de ainda permanecer pouco claro se os marcadores genéticos são comuns a todos os tipos de cânceres ou se os marcadores devem ser associados ao avanço da idade nos pacientes com câncer. Os aspectos fundamentais do desenvolvimento do câncer nos idosos não são muito bem conhecidos, os fatores genéticos responsáveis pela iniciação e progressão do câncer e sua conexão com os processos de envelhecimento ainda precisam ser mais bem esclarecidos através dos estudos celulares "in vitro" ou estudos de senescência replicativa⁽¹⁶⁾.

No adulto, onde a massa corpórea já está definida, o crescimento celular respeita os estímulos teciduais específicos; múltiplas agressões levariam ao "stress" proliferativo crônico, gerando a neoplasia. Podemos usar como exemplo a exposição contínua aos raios solares ultravioleta levando ao melanoma (Tabela 3).

Na primeira infância e na puberdade, onde a divisão celular é mais intensa, observamos picos de incidência de algumas neoplasias, sugerindo que o crescimento normal de tecidos embrionários e puberais criam um ambiente propício para a promoção tumoral⁽⁹⁾. Daí a alta incidência de neoplasias dos tecidos hematopoiéticos, linfáticos, osteomusculares, do SNC em crianças e adolescentes (Tabela 4). Os eventos genéticos responsáveis pela iniciação dos tumores infantis, portanto, devem ocorrer durante a vida embrionária, precedendo a diferenciação normal.

Tabela 3 - Diferenças na biologia entre o câncer de crianças e o dos adultos

	Câncer em crianças (< 21 anos)	Câncer em adultos (≥ 21 anos)
Etiologia e patogênese	“Câncer de crescimento” Mutações espontâneas	“Câncer da idade” Mutações induzidas por fatores ambientais (60-80%)
	Latência curta	Latência longa
	Locais de proliferação celular intensa	Locais de stress proliferativo crônico

Adaptado de Bleyer⁽³²⁾

A latência entre o tumor clinicamente detectável o disseminado tem relação com o comportamento tumoral, o que torna possível o diagnóstico precoce do câncer do adulto por meio de testes de "screening" como o Papanicolaou, pesquisa de sangue oculto nas fezes, autopalpação de mama e mamografia (Tabela 5). Nos adultos, a grande maioria dos tumores tem origem epitelial, e a velocidade

de crescimento, apesar de anormal, é lenta. Em cerca de 80% dos casos, o diagnóstico pode ser feito em tumores localizados ou regionais e 1/3 destes são de apresentação não invasiva. Já na criança, a alta velocidade de replicação celular origina clones agressivos, o que justifica o grande número de casos com tumores avançados ao diagnóstico e com capacidade metastática (Tabela 5).

Tabela 4 - Diferenças na biologia entre o câncer de crianças e o de adultos

	Câncer em crianças (< 21 anos)	Câncer em adultos (≥ 21 anos)	
Localização primária	Tecidos: Hematopoiético Linfático Sistema nervoso Ósseo Muscular Conjuntivo Boca	Órgãos: Mama Pâncreas Rim Pulmão Cólon e reto Estômago Próstata Ovário Bexiga Cérebro Útero Laringe Tiróide Fígado	
Histologia	Carcinoma Leucemias/Linfomas Sarcomas Tumores cerebrais Tumores embrionários	$< 3\%$ 48% 17% 20% 7%	87% 6% 3% 2% 1%

Adaptado de Bleyer^(1, 32)

Tabela 5 - Diferenças na biologia entre o câncer de crianças e adultos

	Câncer em crianças (< 21 anos)	Câncer em adultos (≥ 21 anos)
Estágio do diagnóstico	Disseminado (80%)	Localizado ou regional (80%)
Formas não invasivas	Nenhuma	1/3 de todos os casos: Pele: Carcinoma células escamosas Carcinoma células basais Melanoma não visceral Ca cérvix "in situ" Ca mama "in situ"
Regressão espontânea	Rara ($< 0,1\%$ de todos os casos)	Menos rara Carcinoma células renais Melanoma Alguns linfomas
Testes de rastreamento	Não disponíveis	Disponível para 60-70% Mamografia, Papanicolaou Sangue oculto nas fezes Colonoscopia, auto-exame

Adaptado de Bleyer^(1, 32)

Os estudos genéticos do câncer têm permitido uma maior compreensão dos mecanismos de tumorigênese. Estes mecanismos são empregados na prevenção ou no retardo do desenvolvimento de certas neoplasias (como a detecção de alterações genéticas envolvidas na gênese, promoção e progressão do câncer do cólon) e na utilização de achados genéticos que atuam como marcadores biológicos de grande importância prognóstica, como, por exemplo, a presença de amplificação do oncogene N-myc, que indica um prognóstico ruim em neuroblastomas.

Detecção e prevenção (Tabela 6)

Dadas as características biológicas distintas entre as neoplasias da criança e do adulto, torna-se fácil compreender por que a detecção precoce é mais freqüente nestes. Os adultos são portadores de tumores de crescimento lento e localização superficial (tecidos epiteliais), ao passo que as crianças são vítimas de neoplasias de localização mais profunda e crescimento rápido (tecidos mesenquimais)⁽¹⁷⁾.

Mesmo nos países desenvolvidos, o diagnóstico dos tumores da criança é, muitas vezes, feito de forma acidental, em um exame físico de rotina, ou então é percebido pelos pais quando a doença já se encontra em fase mais avançada.

Dentre os sinais e sintomas mais freqüentes do câncer na infância temos: palidez cutâneo-mucosa, adenomegalias, visceromegalias, cefaléia e vômito, massa abdominal, dor óssea ou articular, aumento do volume nas partes moles, febre, emagrecimento, sangramento (petéquias, equimose, hematúria). Mais raramente encontramos hipertensão,

neuroendocrinopatias, dificuldade respiratória, parestesia ou paralisia de membros⁽¹⁸⁾.

Os programas de educação e treinamento são instrumentos importantes na detecção precoce do câncer, tanto no adulto quanto na criança. Quanto a ações de prevenção, elas são eficazes em 60% a 80% dos casos de câncer em adultos; é que os fatores de risco predisponentes ao desenvolvimento de neoplasia - tabagismo, obesidade, dieta inadequada, antecedentes familiares, exposição ao sol - são diretamente atacados. Esta, entretanto, não é uma possibilidade para a criança; é que o câncer infantil não está associado a fatores de risco.

Tratamento

Nas últimas duas décadas, grandes avanços foram feitos no tratamento das neoplasias pediátricas. O que era uma abordagem pobremente organizada do câncer na infância transformou-se em uma bem organizada subespecialidade, que inclui grande número de pacientes em estudos clínicos controlados. Como resultado, existe uma abordagem sistemática (protocolos padronizados) à maioria das neoplasias infantis, apesar da baixa incidência de alguns tumores em particular.

O aumento da informação sobre o câncer na criança apontou o grande hiato existente entre a prática pediátrica e a clínica de adultos. Não somente protocolos diferentes são utilizados para tratar o mesmo diagnóstico, como também doenças biologicamente semelhantes podem comportar-se distintamente na infância. Como exemplo pode-se lembrar as leucemias linfóides agudas, que têm evolução muito mais favorável nas crianças do que nos adultos.

Tabela 6 - Diferenças na detecção, prevenção e tratamento entre o câncer de crianças e o de adultos

	Câncer em crianças (< 21 anos)	Câncer em adultos (≥ 21 anos)
Detecção precoce	Maioria acidental	Progride com a educação e treinamento
Prevenção	Sem efeito para câncer infantil Aumenta o efeito para câncer de adulto	60-80% previsível Pode ser feita prevenção
Tolerância ao tratamento	Mais cirurgia Mais quimioterapia	Mais radioterapia
Resposta à terapia	Geralmente responde à quimioterapia	Responde menos à quimioterapia

Além disso, uma diferença na filosofia de tratamento entre oncologistas pediátricos e de adultos freqüentemente existe. O comportamento da doença e os aspectos psicossociais da criança, do adolescente e da família são muito peculiares, e os oncologistas de adultos podem estar pouco familiarizados para lidar com muitas das questões que envolvem o tratamento do câncer infantil⁽¹⁹⁻²¹⁾. O mesmo ocorreria, certamente, se o oncologista pediatra tratasse de pacientes adultos. Existem evidências de que os pacientes com idade até 21 anos e portadores de moléstias mais freqüentes na adolescência (sarcomas de partes moles, ósseos e linfomas, predominantemente) deveriam ser tratados na área pediátrica/adolescência. No entanto, alguns tipos de leucemias em pacientes acima de 18 anos são melhor manejadas por hematologistas de adultos.

O tratamento do câncer do adulto e da criança representa um grande desafio ao médico generalista, ao especialista e à sociedade.

A cirurgia tem, atualmente, a tendência a ser menos mutilante e menos agressiva, atuando em conjunto com as outras formas de tratamento. Muitas vezes ela é o principal recurso terapêutico, pois os tumores, no adulto, são pouco sensíveis à quimioterapia. Em muitos casos de tumores infantis, entretanto, faz-se necessária a quimioterapia pré-operatória para evitarem-se maiores mutilações. Como exemplo, os sarcomas de partes moles e ósseos devem ser citados.

A radioterapia evoluiu com os modernos aparelhos e técnicas, podendo conseguir doses mais localizadas e com menor efeito colateral a distância. No adulto, a seqüela da radioterapia a longo prazo é de menor amplitude do que nas crianças e adolescentes com tecidos em crescimento.

Sendo a maioria dos tumores do adulto de origem epitelial (carcinomas) e com ciclos celulares mais lentos, as características do tratamento quimioterápico nestes casos são diferentes das do tratamento de tumores pediátricos; são utilizadas combinações de drogas específicas e os intervalos entre os ciclos são habitualmente mais alargados.

A utilização de fatores de crescimento e a infusão de células progenitoras hematopoiéticas abriu espaço para as dosagens mais ele-

vadas, os esquemas quimioterápicos com intensidade de dose maior e a megaterapia (transplante de medula óssea ou de células-tronco periféricas). Estas modalidades, tanto para adultos como para crianças, têm gerado uma grande quantidade de estudos clínicos, que demonstram haver um real benefício para um determinado grupo de pacientes, devendo ser muito bem discutida cada indicação. (Ex.: leucemia mielóide aguda na infância, tumores de mama no adulto.)

A manipulação do sistema endócrino através da hormonioterapia é um procedimento bem estabelecido para o tratamento de algumas neoplasias malignas sensíveis a hormônios. Inicialmente utilizada no câncer de mama, a hormonioterapia foi sendo subsequentemente aplicada a outros tumores que mostravam hormônio-sensibilidade, como os carcinomas de endométrio e de próstata. Na criança este tipo de tratamento praticamente não é utilizado.

A criança tem uma notável tolerância à quimioterapia e uma surpreendente recuperação pós-cirurgia, o que explica, na atual filosofia de terapia multimodal, a preferência a essas duas abordagens terapêuticas. Nos casos em que a radioterapia é indispensável, tenta-se diminuir a dose e o campo irradiado, evitando-se os efeitos colaterais, comuns no passado, como disfunção tireoidiana secundária à irradiação para Doença de Hodgkin ou catarata decorrente da radioterapia de tumores cerebrais⁽²²⁻²⁴⁾. Já os adultos toleram melhor a radioterapia e menos a quimioterapia como modalidade terapêutica.

A quimioterapia (QT) na criança avançou de tal forma que alguns princípios da terapia antineoplásica requerem experiência específica nesta faixa etária, incluindo-se aí os adolescentes, que também são seres em crescimento. Exemplos disso incluem a terapia multimodal, QT combinada, QT adjuvante intensiva, o uso da superfície corpórea ou peso corporal para determinação da dosagem mais adequada ao paciente, QT pré-operatória, melhora das técnicas de administração intravenosa (infusão contínua) e intratecal da QT, princípios de escalonamento e ajuste de dose para cada paciente⁽¹⁷⁾.

As combinações de QT, radioterapia e cirurgia que otimizem o controle do câncer e

diminuam as taxas de complicações são os objetivos de inúmeros estudos atuais, principalmente quanto a de grupos cooperativos.

Esses grupos cooperativos têm papel de destaque na elevação da sobrevida do câncer na criança, porque possibilitam o agrupamento de pacientes com o mesmo tipo de neoplasia e permitem a avaliação da resposta a diversas modalidades terapêuticas, a identificação de fatores prognósticos e o planejamento de novas estratégias para o tratamento e prevenção dos efeitos adversos da terapia⁽¹⁾.

O CCG (Childrens Cancer Group) e o POG (Pediatric Oncology Group) são os principais grupos cooperativos nos EUA. No Brasil através dos comitês da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, vários protocolos cooperativos estão em andamento. O protocolo brasileiro para Leucemias Linfóides Agudas foi o primeiro a ser elaborado, iniciando-se em 1980. Posteriormente iniciaram-se estudos cooperativos para os casos de tumor de Wilms, linfoma não-Hodgkin, osteossarcoma, retinoblastoma, tumores do sistema nervoso central, de células germinativas, histiocitose e outros⁽²⁵⁾.

Mortalidade

Embora o câncer na criança seja distinto, tanto biológica quanto etiologicamente, do câncer do adulto, ambos são invariavelmente fatais se não tratados ou tratados de forma inadequada. A única exceção é o neuroblastoma que apresenta um índice de 1 em 200 casos de involução espontânea^(1, 8).

A despeito do discreto aumento da incidência do câncer na infância, a mortalidade nesta faixa etária apresentou nítida diminuição.

Entre os 25 tipos de câncer retratados por Ries e colaboradores⁽²⁶⁾, o câncer da criança teve o quarto maior declínio nas taxas de mortalidade, precedido pelo câncer do testículo, doença de Hodgkin e câncer de colo do útero⁽⁷⁾ (Figura 2).

Isoladamente, a mortalidade por câncer diminuiu 38% no geral, e mais de 50% nas seguintes patologias: LLA (51%); doença de Hodgkin (68%); LNH (55%) e tumores de partes moles (68%). Essa redução ocorreu em todas as faixas etárias, porém de forma

mais pronunciada em crianças menores de 5 anos^(7, 26) (Figura 3).

A taxa de mortalidade isoladamente não reflete o impacto do câncer na saúde, especialmente entre as crianças com câncer. Por definição, a criança tem mais anos de vida a serem perdidos como resultado da morte pela neoplasia, pois tem o resto da vida produtiva a lucrar; no adulto, entretanto, a idade média ao diagnóstico é de 67 anos, ao término da sua vida produtiva⁽¹⁾.

Relacionando a taxa de mortalidade por câncer com a idade na ocasião do óbito e a expectativa de vida da população, obtemos um índice - anos de vida perdidos devido à neoplasia - medido em pessoas/ano. O índice reverso - pessoas/ano de vida salva - também pode ser calculado, e essa análise mostra que o tratamento eficiente contra o câncer infantil produz a segunda maior taxa de anos/vida salvos, superado apenas pelo câncer de mama^(1, 7).

Uma estimativa de 400.000 pessoas/ano de vida podem ser salvas anualmente, com as taxas atuais de incidência e sobrevida em crianças norte-americanas menores de 15 anos que são diagnosticadas com câncer a cada ano⁽²⁷⁾.

Sobrevida

A taxa de sobrevida, a médio e longo prazo, incluindo-se todos os tipos de câncer na infância, varia de 60%-80%, enquanto que no adulto é de 50-55%. Segundo as tendências atuais de sobrevida, o número de sobreviventes de câncer na infância, projetado para o ano 2000, nos Estados Unidos, é de 180.000 a 200.000, correspondendo a 1 para cada 900 adultos jovens (15 a 45 anos de idade). A menos que a tendência mude, teremos, no ano 2010, uma sobrevida de câncer para cada 250 pessoas entre 15-45 anos⁽²⁷⁾. No protocolo do Grupo Cooperativo Brasileiro para o tratamento de leucemias linfóides agudas na infância, iniciado em 1985 e avaliado recentemente, mostrou-se que 70% das crianças de todos os grupos de risco estão vivas e fora de terapia.

Os estudos por nós conduzido em portadores de osteossarcoma mostram uma sobrevida global livre de doença por 3 anos de 46%, sendo; no entanto, ela é de 60% para

os pacientes com tumores menores (< 12cm de diâmetro) e de 20% para os pacientes com tumores maiores (> 12 cm de diâmetro). Sabemos ainda que esta taxa de sobrevida é para um grupo de pacientes que alcançam os centros especializados multidisciplinares para serem tratados. Estes pacientes na verdade não chegam a ser metade dos 11.000 casos novos previstos de ocorrerem em nosso país anualmente.

O conceito de cura utilizado aplica-se para os pacientes que se mantêm sem evidências de recidiva da doença por um período de 5 anos.

Esse progresso será válido se a qualidade de vida, do ponto de vista físico, psíquico, intelectual, emocional e social justificarem o prolongamento da vida^(6, 28, 29).

Uma das metas no tratamento da neoplasia da infância é aumentar os índices de cura com diminuição dos efeitos indesejáveis a longo prazo, inclusive os efeitos relacionados com a fertilidade e gravidez no futuro⁽³⁰⁾. Nos adultos, essa preocupação não é tão emergente, já que a expectativa de vida é menor e os efeitos tardios são menos pronunciados.

Concluindo, o diagnóstico e tratamento do câncer infantil têm-se mostrado uma das mais promissoras áreas de estudo na Medicina. Tanto do ponto de vista assistencial, já que se trata de uma patologia cada dia mais curável, quanto do ponto de vista genético e celular, pois a gênese do câncer infantil representa um modelo sem paralelo e tem levado a descobertas significativas para o câncer em geral. Sua qualificação como entidade diferente das neoplasias do adulto é de grande importância.

Referências Bibliográficas

1. Bleyer, W.A. - Magnitude of the childhood cancer problem. *Cancer Bull*, 44: 444-450, 1992.
2. Silverberg, E.; Lubera, J.A. - Cancer statistics, 1989. *Ca*, 39: 3-20, 1989.
3. Magrath, I.; Litvak, J. - Cancer in Developing Countries: opportunity and challenge. Review. *J Natl Cancer Inst*, 85: 862-874, 1993.

4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Câncer no Brasil - Dados dos registros de base populacional. Rio de Janeiro, Pro-Onco, 1995, vol. II, 88 p.
5. Organización Panamericana de La Salud. Las condiciones de salud en las Américas. Washington: OPS, 2: 88-89, 1994.
6. Reaman, G.H.; Bonfiglio, J.; Krailo, M. - Cancer in adolescents and young adults. *Cancer*, 71: 3206-3209, 1993.
7. Bleyer, W.A. - What can be learned about childhood cancer from Cancer Statistic Review 1973-1978. *Cancer*, 71: 3229-3236, 1993.
8. Israel, M.A. Pediatric Oncology: Model tumors of unparalleled import. *J Natl Cancer Inst*, 81: 404-407, 1989.
9. Helman, L.J.; Thiele, C.J. - New insights into the causes of cancer. *Pediatr Clin North Am*, 38: 201, 1991.
10. Mc Conkey, E.H. - The genetic basis of cancer. In: Jones and Bartlet Publishers INC. Human geneticity - The molecular evolution, 216-246, 1993.
11. Israel, M.A. - Cancer cell biology. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, PA. JB. Lippincott, 207-215, 1989.
12. Cutter, R.G.; Semsei, I. - Development, Cancer and Aging: possible common mechanisms of action and regulation. *J Gerontol*, 44: 25-34, 1989.
13. Fishel, R.; Lescol, M.K.; Rao, M.R.S.; Copeland, N.G.; Jenkis, N.A.; Garber, J.; Kane, M.; Kolodmer, R. - The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell*, 75: 1027-1038, 1993.
14. Dux, D. - The role of aging in cancer incidence: an epidemiological study. *J Gerontol*, 44: 10-18, 1989.
15. Bodmer, W.F. - Cancer genetics. IN: British Medical Bulletin, v. 50. Genetics of malignant disease. B.A.J. Ponder, Scientific editor, 517-526, 1994.

16. Lee, S.W.; Wei, J.Y. - Molecular interactions of aging and cancer. *Clin Geriatr Med*, 13 (1): 69-77, 1997.
17. Bleyer, W.A. - Principles of cancer chemotherapy in children. *Cancer Bull*, 44: 461-469, 1992.
18. Fletcher, B.D.; Pratt, C.B. - Evaluation of the child with suspicion of a solid malignant tumors. *Clin Ped Am Norte*, 2: 235-259, 1991.
19. Brady, A.M.; Harvey, C. - The practice patterns of adults oncologists care of pediatric oncology patients. *Cancer*, 71: 3237-3240, 1993.
20. Pratt, C.B. - Some aspects of childhood cancer epidemiology. *Pediatr Clin North Am*, 32: 541-556, 1985.
21. Van Eys, J. - Ethical and medical issues in pediatric oncology. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1: 841-848, 1987.
22. Neglia, J.P.; Nesbit, M.E. - Care and treatment of long-term survivors of childhood cancer. *Cancer*, 71: 3386-3391, 1993.
23. Hancock, S.L.; Cox, R.S.; McDougall, I.R. - Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 325: 599-605, 1991.
24. Woo, S.Y.; Eifel P. - Evolution of radiotherapy in pediatric oncology. *Cancer Bull*, 44: 457-460, 1992.
25. Petrilli, A.S.; Gentil, F.C.; Epelman, S.; Lopes, L.F.; Bianchi, A.; Lopes, A.; Figueiredo, M.T.A.; Marques, E.; De Bellis, N.; Consentino, E.; Prospero, D.; Camargo, O.P.; Oliveira, N.R.; Franco, E.; Jaffe, N. - Increased survival, limb preservation and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer*, 68(4): 733-37, 1991.
26. Ries, L.A.G.; Hankey, B.F.; Miller, B.A. et al. - *Cancer Statistics Review 1973-1988*, Bethesda, Md: National Institutes of Health, 1991 NIH publication, no. 91-2789.
27. Bleyer, W.A. The impact of childhood cancer on the United States and the world. *Ca*, 40: 355-367, 1990.
28. Hays, D.M. Adult survivors of childhood cancer. *Cancer*, 71: 3306-3309, 1993.
29. Ettinger, R.S.; Heiney, S.P. Cancer in adolescents and young adults. *Cancer*, 71: 3276-3279, 1993.
30. Nicholson, H.S.; Byrne, J. Fertility and Pregnancy after treatment for cancer during childhood or adolescence. *Cancer*, 71: 3392-3398, 1993.
31. Silverberg, E.; Lubera, J.A. Cancer statistics 1988. *Ca*, 38: 5-22, 1988.
32. Bleyer, W.A. Conferência ministrada durante a 30ª ASCO: Encontro Anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica. Material adaptado com autorização do autor.
33. Parkin, D.M. et al. The International incidence of childhood cancer. *Int J Cancer*, 42: 511-520, 1988.
34. De Camargo B. Formação de um grupo cooperativo brasileiro para o tratamento de tumor de Wilms. *AMB Rev Assoc Med Bras*, 33: 118-119, 1987.
35. Pro-Onco Nutes. Controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro, 1990, 157 p.