

O Impacto dos Fatores de Riscos na Gênese das Neoplasias Pediátricas: Esforços de Prevenção Primária São Necessários

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n1.4937>

The Impact of Risk Factors on the Genesis of Pediatric Neoplasms: Primary Prevention Efforts Are Necessary

El Impacto de los Factores de Riesgo en la Génesis de las Neoplasias Pediátricas: Son Necesarios Esfuerzos de Prevención Primaria

Maria S. Pombo-de-Oliveira¹; Daniela Palheiro Mendes de Almeida²

INTRODUÇÃO

Recentemente, a Revista Brasileira de Cancerologia (RBC) tornou pública uma chamada de artigos originais para publicações no número temático sobre “Vigilância do câncer e seus fatores de risco”, cujo tema central foi abordar as lacunas e os avanços nas investigações sobre a prevenção e vigilância do câncer no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Uma temática muito oportuna para defender a opinião sobre o desafio de incentivar a prevenção de câncer pediátrico. Após uma revisão da literatura, foram sumarizadas as principais evidências que sustentam as iniciativas já existentes sobre prevenção de cânceres pediátricos. Em contraste com as neoplasias de adultos, não existem programas de rastreio populacional de câncer pediátrico, baseados em evidências ou estratégias de redução de riscos no estilo de vida, mesmo com estudos epidemiológicos apontando para vigência de determinados fatores de riscos.

As neoplasias pediátricas são rapidamente fatais se não diagnosticadas e tratadas em centros especializados. Nos países com alto índice de desenvolvimento humano (IDH), 80% dos pacientes com câncer pediátrico têm uma sobrevida superior a 5 anos de vida. Essa estimativa mostra o progresso substancial que foi feito no diagnóstico e nos protocolos terapêuticos vigentes. Consequentemente, a diminuição da mortalidade do câncer pediátrico depende de recursos adequados para diagnóstico precoce e para os tratamentos de alta complexidade em saúde.

DESENVOLVIMENTO

Incidências de tumores pediátricos

As taxas de incidência de base populacional (Tlbp) dos cânceres pediátricos variam em todo o mundo entre

as neoplasias hematológicas, como leucemias e linfomas, e os tumores sólidos, como sistema nervoso central (SNC), Wilms, retinoblastoma, sarcomas e tumores raros como hepatoblastoma, tumor gonadal e de células germinativas¹.

No Brasil, as Tlbp ajustadas por idade, sexo e tipo de câncer, calculadas em 2010, demonstraram uma variação consistente de incidência entre os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) no país em relação aos principais grupos de neoplasias: leucemias, linfomas e tumores do SNC. A taxa média de incidência global foi de 154,3 por milhão; crianças de 1 a 4 anos de idade tiveram as taxas de incidência mais altas, lideradas pelas leucemias². Os cânceres prevalentes em adolescentes e adultos jovens (AAJ), de 13 a 24 anos, diferem daqueles em crianças e adultos, e um sistema de classificação foi proposto para reclassificar esses casos³. Camargo et al.⁴, aplicando a classificação de AAJ, analisaram as informações dos RCBP do Brasil e encontraram uma Tlbp mediana de 232,31/milhão para sexo feminino e 218,07/ milhão para sexo masculino, com altas taxas de incidência de carcinoma do colo do útero⁴. Essas Tlbp em AAJ diferem de países com alto IDH, cuja ordem de prevalência é liderada por leucemias, linfoma de Hodgkin, tumor de tireoide, melanoma e tumores do SNC⁵.

Infelizmente, apesar da divulgação de tendência de elevação de Tlbp, principalmente nos países de baixa e média receita financeira (países com baixo-médio índice de IDH), os esforços de planejamento de controle do câncer pediátrico ainda são negligenciados. Os cânceres infantis (idade inferior a 10 anos) são os mais afetados, destacando o grande desafio para implementação da prevenção primária. A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a mais frequente, com um pico de incidência entre 2-4 anos, e possui imunofenótipo e citogenética bem definidos.

Hipóteses plausíveis sobre a etiopatologia dos tumores malignos da primeira infância (LLA, tumor de Wilms,

¹Instituto Nacional de Câncer (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: masocspoliveira@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1507-004X>

²Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. E-mail: daniela.almeida@ini.fiocruz.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1936-4774>

Endereço para correspondência: Maria S. Pombo-de-Oliveira. Rua Paulo César de Andrade 274, 701 – Laranjeiras. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. CEP 22221-090. E-mail: masocspoliveira@gmail.com



retinoblastoma, neuroblastoma e meduloblastoma) se sustentam em razão da interação entre a predisposição genética e exposições ambientais⁶. Dessa forma, os fatores de riscos são divididos principalmente em duas categorias: (1) endógena e (2) exógena. A primeira abrange fatores genéticos como alterações cromossômicas, variantes genômicas e mudanças epigenéticas; já a segunda categoria compreende os fatores de riscos, por causa das exposições (irradiação ionizante, radiação UV), químicos (poluentes ambientais, tabaco, compostos N-nitrosos, benzeno) e agentes biológicos (aflatoxina, esteroides, vírus).

Fatores endógenos: hereditariedade, susceptibilidade genética

De uma forma global, o percentual de crianças com câncer associado ao componente hereditário varia entre 5-50%, conforme os tipos de tumores (hematológicos ou sólidos). Crianças com anormalidades cromossômicas consequentes de erros genéticos são altamente susceptíveis a neoplasias, variando com o tipo do tumor, como gliomas (45%), retinoblastoma (45-50%), Wilms (5-10%), leucemias (5%). As investigações epidemiológico-genéticas demonstram que o tumor de Wilms, o rabdomiossarcoma e o hepatoblastoma compartilham patogênese comum com anomalias congênitas envolvendo o cromossomo 11^{7,8}. Já é bem documentada a predisposição genética com retinoblastoma (mutação em *RB1*), sarcomas (mutações em *P53*), tumores de SNC e meningiomas (mutações em genes da família *APC* e *NF2*) por meio de herança autossômica dominante das variantes genéticas. Nesses casos, o câncer ocorre pelo acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas adicionais. De acordo com o modelo de “dois acertos” de Knudson, as perdas de funções dos genes ocorrem por intermédio de deleção ou inativação dos genes-alvo, nos dois alelos⁸⁻¹⁰. Essas mutações ocorrem no âmbito de uma célula individual, portanto, uma única mutação não é suficiente para a carcinogênese e necessita de outras alterações secundárias de origem ambiental para o desenvolvimento completo da carcinogênese. As leucemias agudas (LA) e os tumores como retinoblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, que ocorrem até a idade de 4 anos, têm assinaturas genéticas “pré-neoplásicas” e indicam uma origem intrauterina. Em relação às neoplasias hematológicas, uma evidência inquestionável é a predisposição para LA em crianças com trissomia do cromossoma 21, também conhecida como síndrome de Down. Hipoteticamente, a interação de variantes poligênicas e a instabilidade cromossômica contribuem para a diversidade clonal das leucemias nessas crianças^{11,12}.

Recentemente, vários estudos vêm divulgando a ocorrência de vários membros de uma mesma família, com

leucemias agudas e a identificação de variantes genéticas associadas, o que caracteriza o componente genético desses casos¹³. Para as evidências de associações genéticas e hereditárias, a vigilância para diagnóstico precoce nesses tumores é crucial para o tratamento e a qualidade de vida da criança.

Fatores exógenos: meio ambiente

As leucemias e os tumores embrionários na primeira infância frequentemente se originam durante a vida fetal, com eventos genéticos somáticos. Os denominados clones celulares podem evoluir para o fenótipo tumoral se houver interação com fatores ambientais^{10,14}. Algumas crianças são especialmente vulneráveis a esses fatores de riscos em virtude de variações genéticas “silenciosas”. Estudos epidemiológicos identificaram vários fatores de risco ambientais associados a LA e AAJ, cujos resultados são confirmados mediante metanálises de dois grandes consórcios internacionais com diversos países^{15,16}.

Dois fatores de riscos (irradiação ionizante e exposição a pesticidas durante a concepção e gravidez materna) são consistentemente associados às leucemias da primeira infância (LLA e leucemias mieloides) e aos tumores de origem embrionários¹⁷. Viver nas proximidades de instalações nucleares, de campos eletromagnéticos, de refinarias de petróleo, bem como o contato com benzeno, solventes e tintas domésticas durante a vida intrauterina e na primeira infância mostraram um nível de evidência de risco. A ingestão materna de hormônios, o alto peso ao nascer e o parto cesáreo são positivamente associados às LA e apresentaram algum nível de evidência¹⁷. A exposição a doses moderadas a altas de radiação ionizante pode causar vários tipos de câncer e é especialmente sensível em crianças.

Em relação à exposição ao tabaco, é consenso que o fumo materno durante a gestação (ativo ou passivo) aumenta o risco de câncer em crianças. A exposição passiva ao fumo durante a gravidez e durante a amamentação está associada a um aumento no risco de leucemia e tumores do SNC¹⁸.

Além disso, a exposição a pesticidas durante a gravidez é consistentemente associada a um aumento no risco para leucemia infantil, razão de chances de magnitudes superiores a *odds ratio* (OR): 1,88¹⁹. Os pesticidas comprovadamente podem causar danos genéticos e epigenéticos que contribuem para a carcinogênese^{20,21}.

A obesidade materna, especialmente antes da gravidez, tem sido associada a um aumento significativo no risco de câncer infantil, incluindo leucemia e tumores cerebrais^{22,23}. Crianças nascidas de mães com índice de massa corporal ≥ 40 têm um risco 57% maior de

desenvolver leucemia. Além disso, a obesidade infantil também é um fator de risco importante, pois pode levar a alterações metabólicas e inflamatórias que predisponem ao desenvolvimento de cânceres tanto na infância quanto na vida adulta²⁴. Portanto, a prevenção e o controle da obesidade – materna e infantil – são cruciais para reduzir o risco de câncer infantil.

Uma das infecções mais conhecidas associadas ao risco de câncer infantil é a exposição ao citomegalovírus (CMV), tanto *in utero*, no período neonatal ou na primeira infância. A plausibilidade biológica se sustenta nos mecanismos da disfunção imunológica causada pelo CMV, que facilita a expansão de clones pré-leucêmicos²⁵. Outras infecções pós-natais, virais, entéricas e do trato urinário foram associadas a um aumento no risco de LA, linfomas e tumores do SNC²⁶. Infecções comunitárias durante a gravidez e ao redor do nascimento, como o sarampo, também foram associadas a um risco aumentado de linfoma de Hodgkin²⁷. Paradoxalmente, a exposição a múltiplas infecções durante o primeiro ano de vida pode ter um efeito protetor para LLA, sugerindo que a ausência de múltiplos contatos infecciosos na infância pode ser um fator de risco²⁸.

As mudanças no ambiente e a presença de agentes pandêmicos podem afetar a incidência dos tipos de AL. Por exemplo, a taxa excessiva de nascimento por parto cesáreo aumentou significativamente ao longo dos anos em vários países (18,6 para 55,9%) e em paralelismo com o aumento da prevalência de doenças imunológicas crônicas na infância. O aumento no risco de LLA (OR: 1,20; intervalo de confiança – IC 95%, 1,01-1,43), linfomas, hepatoblastoma (OR: 1,89; IC 95% 1,03-3,48) e sarcomas, em crianças nascidas por parto cesáreo (*hazard ratio* – HR: 1,16; IC 95%, 1,04-1,30), foi demonstrado por meio dos dados de registros de nascimento e dos RCBP de Minnesota²⁹. Essa magnitude de risco foi particularmente pronunciada entre meninas e/ou crianças de 1 a 5 anos de idade³⁰. Um estudo recente demonstrou essa associação de riscos com LLA³¹. Crianças brasileiras nascidas por parto cesáreo e sem amamentação com leite materno tiveram risco aumentado de LLA (OR: 1,10; IC 95%, 1,04-1,15)³¹. Hipoteticamente, o parto cesáreo altera a colonização microbiana inicial do recém-nascido, impactando no desenvolvimento do sistema de vigilância imunológica. Portanto, o parto cesáreo exemplifica um fator ambiental que permite a prevenção com políticas para evitar cirurgias obstétricas desnecessárias em partos.

Os estudos epidemiológicos abordando unicamente AAJ são escassos. Esse grupo em parte é incluído na faixa etária de investigações pediátricas (até 14 anos) e em adultos (a partir de 18 anos), portanto se faz urgente

responder sobre quais são as exposições ambientais associadas a eventos moleculares somáticos que elevam o risco de neoplasias em AAJ.

Câncer pediátrico e prevenção primária

A prevenção eficaz do câncer infantil depende não apenas da identificação dos fatores de risco associados à doença, mas também do reconhecimento dos pacientes que apresentam maior risco de desenvolvê-la, cujas medidas preventivas poderiam ser mais benéficas. Diante do exposto, as iniciativas de prevenção podem ser resumidas em dois grupos de tumores: (1) aqueles de origem intrauterina; (2) os que afetam adolescentes e adultos jovens. Entre os principais fatores de risco modificáveis relacionados ao câncer na primeira infância, estão a prevenção da exposição materna, durante a gestação, a radiações ionizantes, pesticidas, tabagismo, exposições parentais, obesidade materna e infantil, além de infecções virais específicas que ocorrem entre mãe e filho.

A suplementação materna de folato pode influenciar a metilação do DNA em genes críticos para o desenvolvimento do câncer, sugerindo um mecanismo protetor (OR: 0,37), portanto, recomenda-se a suplementação de folato para mulheres grávidas para prevenir não só defeitos do tubo neural, como reduzir o risco de câncer infantil³². Adicionalmente, a amamentação tem sido associada a um efeito protetor contra o câncer infantil. Uma metanálise mostrou que a amamentação está associada a uma redução significativa no risco de leucemia (OR: 0,77; IC 95%, 0,65-0,91)³³.

A adolescência e a idade de adulto jovem são fases complexas da vida com muitas transições físicas, emocionais, cognitivas e sociais que representam grandes desafios para implantação de programas de prevenção primária. A magnitude dos fatores de riscos em AAJ timidamente mencionados aqui e os estudos epidemiológicos abordando unicamente AAJ são escassos. No entanto, já existem iniciativas promissoras no Brasil, como a vacinação contra o papilomavírus humano (HPV) entre populações adolescentes, campanhas contra o tabaco, sobre exposição solar e controle da obesidade^{34,35}. Tratamentos antirretrovirais para HIV vertical também podem ser considerados uma medida preventiva para ocorrência de linfomas em crianças³⁶. Existe uma grande lacuna que necessita avançar na triagem genética neonatal e na implementação de programas de vigilância para síndromes de predisposição ao câncer³⁷. Estudos de modelagem sugerem que a triagem genética neonatal pode identificar crianças em risco e permitir a vigilância precoce, resultando em uma redução convincente nas mortes por câncer^{38,39}.



CONCLUSÃO

As perspectivas para a prevenção do câncer infantil são alentadoras, e o impacto dos fatores de risco mais consensualmente identificados associados à patogênese das neoplasias pediátricas poderá ser evitado. Além das prevenções de exposição de riscos ambientais (materno-fetal), deve-se incluir a identificação de variantes genéticas patogênicas associadas a predisponentes ao câncer no painel de triagem genética de recém-nascidos. Poucos estudos realizaram rastreamento neonatal (no sangue do cordão umbilical, ou no teste do pezinho) em grande escala e são capazes de determinar a eficácia do procedimento para respaldar uma iniciativa de saúde pública. Portanto, a implementação dessa triagem genética neonatal enfrenta desafios éticos, logísticos e de custo-efetividade. A integração de ferramentas de suporte à decisão clínica e a educação dos profissionais de saúde e das famílias são essenciais para maximizar os benefícios dessa abordagem. Não há dúvida de que a presença de alterações genéticas somáticas e/ou constitutivas detectadas precocemente pode contribuir na compreensão da epidemiologia das neoplasias pediátricas.

CONTRIBUIÇÕES

Ambas as autoras contribuíram igualmente na concepção e no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica; e aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. GBD 2017 Childhood Cancer Collaborators. The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1211-25.
2. Camargo B, Oliveira Santos M, Rebelo MS, et al. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer.* 2010;126(3):715-20.
3. Barr RD, Holowaty EJ, Birch JM. Classification schemes for tumors diagnosed in adolescents and young adults. *Cancer.* 2006;106(7):1425-30.
4. Balmant NV, Souza Reis R, Pinto Oliveira JF, et al. Cancer incidence among adolescents and young adults (15 to 29 years) in Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(3):e88-96.
5. Husson O, Ligtenberg MJL, van de Poll-Franse LV, et al. Comprehensive assessment of incidence, risk factors, and mechanisms of impaired medical and psychosocial health outcomes among adolescents and young adults with cancer: protocol of the prospective observational COMPRAYA cohort study. *Cancers (Basel).* 2021;13(10):2348.
6. Jongmans MCJ, Loeffen JLCM, Waanders E, et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: an easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet.* 2016;59(3):116-25.
7. Ruymann FB, Maddux HR, Ragab A, et al. Congenital anomalies associated with rhabdomyosarcoma: an autopsy study of 115 cases. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee (representing the Children's Cancer Study Group, the Pediatric Oncology Group, the United Kingdom Children's Cancer Study Group, and the Pediatric Intergroup Statistical Center). *Med Pediatr Oncol.* 1988;16(1):33-9.
8. Mori H, Colman SM, Xiao Z, et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(12):8242-7.
9. Foss-Skiftesvik J, Li S, Rosenbaum A, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 4069 children with glioma identifies 9p21.3 risk locus. *Neuro Oncol.* 2023;25(9):1709-20.
10. Hein D, Borkhardt A, Fischer U. Insights into the prenatal origin of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39(1):161-71.
11. Jeon S, Lo YC, Morimoto LM, et al. Evaluating genomic polygenic risk scores for childhood acute lymphoblastic leukemia in latinos. *medRxiv [Preprint].* 2023;2023.06.08.23291167.
12. Brown AL, Smith AJ, Gant VU, et al. Inherited genetic susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Blood.* 2019;134(15):1227-37.
13. Mendes-de-Almeida DP, Andrade FG, Sampaio Carvalho MPS, et al. Identifying childhood leukemia with an excess of hematological malignancies in first-degree relatives in Brazil. *Front Oncol.* 2023;13:1207695.
14. Cazzola A, Cazzaniga G, Biondi A, et al. Prenatal origin of pediatric leukemia: lessons from hematopoietic development. *Front Cell Dev Biol.* 2021;8:618164.
15. Metayer C, Milne E, Clavel J, et al. The childhood leukemia international consortium. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(3):336-47.
16. Patel DM, Jones RR, Booth BJ, et al. Parental occupational exposure to pesticides, animals and organic dust and risk of childhood leukemia and central nervous system tumors: Findings from the International Childhood Cancer Cohort

- Consortium (I4C). *Int J Cancer*. 2020;146(4):943-52.
17. Onyije FM, Olsson A, Baaken D, et al. Environmental risk factors for childhood acute lymphoblastic leukemia: an umbrella review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):382.
 18. Metayer C, Petridou E, Arangur  JMM, et al. Parental tobacco smoking and acute myeloid leukemia: the childhood leukemia international consortium. *Am J Epidemiol*. 2016;184(4):261-73.
 19. Ferreira JD, Couto AC, Pombo-de-Oliveira MS, et al. In utero pesticide exposure and leukemia in Brazilian children < 2 years of age. *Environ Health Perspect*. 2013;121(2):269-75.
 20. Chen M, Chang CH, Tao L, et al. Residential exposure to pesticide during childhood and childhood cancers: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(4):719-29.
 21. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C, et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer*. 2014;135(9):2157-72.
 22. Contreras ZA, Ritz B, Virk J, et al. Maternal pre-pregnancy and gestational diabetes, obesity, gestational weight gain, and risk of cancer in young children: a population-based study in California. *Cancer Causes Control*. 2016;27(10):1273-85.
 23. Kessous R, Wainstock T, Sheiner E. Pre-pregnancy obesity and childhood malignancies: a population-based cohort study. *Pediatric blood & cancer*. 2020;67(6):e28269.
 24. Mohammadian Khonsari N, Shahrestanaki E, Ehsani A, et al. Association of childhood and adolescence obesity with incidence and mortality of adulthood cancers. A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2023;14:1069164.
 25. Gallant RE, Arroyo K, Metayer C, et al. Associations between early-life and in utero infections and cytomegalovirus-positive acute lymphoblastic leukemia in children. *Int J Cancer*. 2023;152(5):845-53.
 26. Sirirungreung A, Hansen J, Ritz B, et al. Association between medically diagnosed postnatal infection and childhood cancers: a matched case-control study in Denmark, 1978 to 2016. *Int J Cancer*. 2023;153(5):994-1002.
 27. Nyari TA, Dickinson HO, Parker L. Childhood cancer in relation to infections in the community during pregnancy and around the time of birth. *Int J Cancer*. 2003;104(6):772-7.
 28. Zur Hausen H. Childhood leukemias and other hematopoietic malignancies: Interdependence between an infectious event and chromosomal modifications. *Int J Cancer*. 2009;125(8):1764-70.
 29. Williams LA, Richardson M, Spector LG, et al. Cesarean section is associated with an increased risk of acute lymphoblastic leukemia and hepatoblastoma in children from minnesota. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(4):736-42.
 30. Marcotte EL, Thomopoulos TP, Infante-Rivard C, et al. Caesarean delivery and risk of childhood leukaemia: a pooled analysis from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). *Lancet Haematol*. 2016;3(4):e176-185.
 31. Pombo-de-Oliveira MS, for the EMiLI Study Group, Petridou ET, et al. The Interplay of cesarean-section delivery and first-birth order as risk factors in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2023;32(3):371-9.
 32. Whitehead TP, Metayer C, Wiemels JL, et al. Childhood leukemia and primary prevention. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016;46(10):317-52.
 33. Su Q, Sun X, Zhu L, et al. Breastfeeding and the risk of childhood cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Med*. 2021;19(1):90.
 34. Faisal-Cury A, Levy RB, Tourinho MF, et al. Vaccination coverage rates and predictors of HPV vaccination among eligible and non-eligible female adolescents at the Brazilian HPV vaccination public program. *BMC Public Health*. 2020;20(1):458.
 35. Catalano RF, Fagan AA, Gavin LE, et al. Worldwide application of prevention science in adolescent health. *Lancet*. 2012;379(9826):1653-64.
 36. Duarte NL, Bueno APS, Sanches BS, et al. Incidence and clinical description of lymphomas in children and adolescents with vertical transmission of hiv in rio de janeiro, brazil, in pre- and post-combined antiretroviral therapy eras: a multicentric hospital-based survival analysis study. *Cancers*. 2022;14(24):6129.
 37. Marcotte EL, Spector LG, Mendes-de-Almeida DP, et al. The prenatal origin of childhood leukemia: potential applications for epidemiology and newborn screening. *Front Pediatr*. 2021;9:639479.
 38. Yeh JM, Stout NK, Chaudhry A, et al. Universal newborn genetic screening for pediatric cancer predisposition syndromes: model-based insights. *Genet Med*. 2021;23(7):1366-71.
 39. Hansford JR, Das A, McGee RB, et al. Update on Cancer Predisposition Syndromes and Surveillance Guidelines for Childhood Brain Tumors. *Clin Cancer Res*. 2024;30(11):2342-50.

Recebido em 30/8/2024

Aprovado em 24/9/2024

