

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

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

*O Impacto dos Fatores de Riscos na Gênese das Neoplasias Pediátricas: Esforços de Prevenção Primária São Necessários*  
The Impact of Risk Factors on the Genesis of Pediatric Neoplasms: Primary Prevention Efforts Are Necessary

Maria S. Pombo-de-Oliveira<sup>1</sup>; Daniela Palheiro Mendes de Almeida<sup>2</sup>

## INTRODUCCIÓN

Recientemente, la Revista Brasileira de Cancerologia (RBC) hizo pública una convocatoria de artículos originales para publicaciones en el número temático sobre “Vigilancia del cáncer y sus factores de riesgo”, cuyo tema central fue abordar las brechas y los avances en las investigaciones sobre la prevención y vigilancia del cáncer en el Sistema Único de Salud (SUS) en el Brasil. Una temática muy oportuna para defender la opinión sobre el reto de incentivar la prevención de cáncer pediátrico. Tras una revisión de la literatura, fueron resumidas las principales evidencias que sustentan las iniciativas ya existentes sobre prevención de cánceres pediátricos. En contraste con las neoplasias de adultos, no existen programas de rastreo poblacional de cáncer pediátrico, basados en evidencias o estrategias de reducción de riesgos en el estilo de vida, incluso con estudios epidemiológicos señalando hacia la vigencia de determinados factores de riesgos.

Las neoplasias pediátricas son rápidamente fatales si no son diagnosticadas y tratadas en centros especializados. En los países con alto índice de desarrollo humano (IDH), el 80% de los pacientes con cáncer pediátrico tiene una supervivencia superior a 5 años de vida. Esta estimación muestra el progreso substancial que fue hecho en el diagnóstico y en los protocolos terapéuticos vigentes. Consecuentemente, la disminución de la mortalidad del cáncer pediátrico depende de recursos adecuados para diagnóstico temprano y para los tratamientos de alta complejidad en salud.

## DESARROLLO

### Incidencias de tumores pediátricos

Las tasas de incidencia de base poblacional (TIbp) de los cánceres pediátricos varían en todo el mundo entre las

neoplasias hematológicas, como leucemias y linfomas, y los tumores sólidos, como sistema nervioso central (SNC), Wilms, retinoblastoma, sarcomas y tumores raros como hepatoblastoma, tumor gonadal y de células germinativas<sup>1</sup>.

En el Brasil, las TIbp ajustadas por edad, sexo y tipo de cáncer, calculadas en 2010 demostraron una variación consistente de incidencia entre los Registros de Cáncer de Base Poblacional (RCBP) en el país en relación con los principales grupos de neoplasias: leucemias, linfomas y tumores del SNC. La tasa promedio de incidencia global fue de 154,3 por millón; niños de 1 a 4 años de edad tuvieron las tasas de incidencia más altas, lideradas por las leucemias<sup>2</sup>. Los cánceres prevalentes en adolescentes y adultos jóvenes (AAJ), de 13 a 24 años, difieren de aquellos en niños y adultos, y se propuso un sistema de clasificación para reclasificar esos casos<sup>3</sup>. Camargo et al.<sup>4</sup>, aplicando la clasificación de AAJ, analizaron las informaciones de los RCBP del Brasil y encontraron una mediana de TIbp de 232,31 por millón para sexo femenino y 218,07 por millón para sexo masculino, con altas tasas de incidencia de carcinoma del cuello uterino<sup>4</sup>. Estas TIbp en AAJ difieren de países con alto IDH, cuyo orden de prevalencia es liderado por leucemias, linfoma de Hodgkin, tumor de tiroides, melanoma y tumores del SNC<sup>5</sup>.

Desgraciadamente, a pesar de la divulgación de tendencia de elevación de TIbp, principalmente en los países de bajos y medios ingresos económicos (países con bajo y medio IDH), los esfuerzos de planeamiento de control del cáncer pediátrico todavía se encuentran descuidados. Los cánceres infantiles (edad inferior a 10 años) son los más afectados, destacando el gran desafío para la implementación de la prevención primaria. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la más frecuente, con un pico de incidencia entre 2-4 años, y tiene inmunofenotipo y citogenética bien definidos.

Hipótesis plausibles sobre la etiopatología de los tumores malignos de la primera infancia (LLAs, tumor de

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

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

**Dirección para correspondencia:** 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](mailto:masocspoliveira@gmail.com)



Wilms, retinoblastoma, neuroblastoma y meduloblastoma) se sustentan debido a la interacción entre la predisposición genética y exposiciones ambientales<sup>6</sup>. De esta forma, los factores de riesgos se dividen principalmente en dos categorías: (1) endógena y (2) exógena. La primera abarca factores genéticos como alteraciones cromosómicas, variantes genómicas y cambios epigenéticos; ya la segunda categoría comprende los factores de riesgos, por causa de las exposiciones (irradiación ionizante, radiación UV), químicos (contaminantes ambientales, tabaco, compuestos N-nitrosos, benceno) y agentes biológicos (aflatoxina, esteroides, virus).

### Factores endógenos: heredabilidad, susceptibilidad genética

De una forma global, el porcentaje de niños con cáncer asociado al componente hereditario varía entre 5-50%, según los tipos de tumores (hematológicos o sólidos). Niños con anomalías cromosómicas derivadas de errores genéticos son altamente susceptibles a neoplasias, variando con el tipo del tumor, como gliomas (45%), retinoblastoma (45-50%), Wilms (5-10%), leucemias (5%). Las investigaciones epidemiológica-genética demuestran que el tumor de Wilms, el rhabdomyosarcoma y el hepatoblastoma comparten patogénesis común con anomalías congénitas involucrando al cromosoma 11<sup>7,8</sup>. Está ya bien documentada la predisposición genética con retinoblastoma (mutación en *RB1*), sarcomas (mutaciones en *P53*), tumores de SNC y meningiomas (mutaciones en genes de la familia *APC* y *NF2*) por medio de herencia autosómica dominante de las variantes genéticas. En estos casos, el cáncer ocurre por la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas adicionales. De acuerdo con el modelo de “dos aciertos” de Knudson, las pérdidas de funciones de los genes ocurren por intermedio de delección o inactivación de los genes blanco, en los dos alelos<sup>8-10</sup>. Estas mutaciones suceden en el ámbito de una célula individual, por lo tanto, una única mutación no es suficiente para la carcinogénesis y necesita de otras alteraciones secundarias de origen ambiental para el desarrollo completo de la carcinogénesis. Las leucemias agudas (LA) y los tumores como retinoblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, que ocurren hasta la edad de 4 años, tienen firmas genéticas “pre neoplásicas” e indican un origen intrauterino. Con relación a las neoplasias hematológicas, una evidencia incuestionable es la predisposición para LA en niños con trisomía del cromosoma 21, también conocida como síndrome de Down. Hipotéticamente, la interacción de variantes poligénicas y la inestabilidad cromosómica contribuyen para la diversidad clonal de las leucemias en esos niños<sup>11,12</sup>.

Recientemente, varios estudios vienen divulgando la ocurrencia de varios miembros de una misma familia, con leucemias agudas y la identificación de variantes genéticas asociadas, lo que caracteriza al componente genético de esos casos<sup>13</sup>. Para las evidencias de asociaciones genéticas y hereditarias, la vigilancia para diagnóstico temprano en esos tumores es crucial para el tratamiento y la calidad de vida del niño.

### Factores exógenos: medio ambiente

Las leucemias y los tumores embrionarios en la primera infancia frecuentemente se originan durante la vida fetal, con eventos genéticos somáticos. Los denominados clones celulares pueden evolucionar hacia el fenotipo tumoral si hubiere interacción con factores ambientales<sup>10,14</sup>. Algunos niños son especialmente vulnerables a estos factores de riesgos en virtud de variaciones genéticas “silenciosas”. Estudios epidemiológicos identificaron varios factores de riesgo ambientales asociados a LA y AAJ, cuyos resultados son confirmados mediante metaanálisis de dos grandes consorcios internacionales con diversos países<sup>15,16</sup>.

Dos factores de riesgos (irradiación ionizante y exposición a pesticidas durante la preconcepción y embarazo materno) son asociados consistentemente a las leucemias de la primera infancia (LLA y leucemias mieloides) y a los tumores de origen embrionario<sup>17</sup>. Vivir en las cercanías de instalaciones nucleares, campos electromagnéticos, refinerías de petróleo, así como el contacto con benceno, solventes y pinturas domésticas durante la vida intrauterina y en la primera infancia mostraron un nivel de evidencia de riesgo. La ingestión materna de hormonas, el alto peso al nacer y el parto por cesárea están positivamente asociados a las LA y presentaron algún nivel de evidencia<sup>17</sup>. La exposición a dosis de moderadas a altas de radiación ionizante puede causar varios tipos de cáncer y es especialmente sensible en niños.

Con relación a la exposición al tabaco, es de consenso que el humo materno durante la gestación (activo o pasivo) aumenta el riesgo de cáncer en niños. La exposición pasiva al humo durante el embarazo y durante el amamantamiento está asociada a un aumento en el riesgo de leucemia y tumores del SNC<sup>18</sup>.

Además, la exposición a pesticidas durante el embarazo se asocia consistentemente a un aumento en el riesgo para leucemia infantil, razón de probabilidades con magnitudes superiores a *odds ratio* (OR): 1,88<sup>19</sup>. Los pesticidas comprobadamente pueden causar daños genéticos y epigenéticos que contribuyen para la carcinogénesis<sup>20,21</sup>.

La obesidad materna, especialmente antes del embarazo, ha sido asociada a un aumento significativo en el riesgo de cáncer infantil, incluyendo leucemia y

tumores cerebrales<sup>22,23</sup>. Niños nacidos de madres con índice de masa corporal  $\geq 40$  tienen un riesgo 57% mayor de desarrollar leucemia. Además, la obesidad infantil también es un factor de riesgo importante, pues puede llevar a alteraciones metabólicas e inflamatorias que predisponen al desarrollo de cánceres tanto en la infancia como en la vida adulta<sup>24</sup>. Por lo tanto, la prevención y el control de la obesidad –materna e infantil– son cruciales para reducir el riesgo de cáncer infantil.

Una de las infecciones más conocidas asociadas al riesgo de cáncer infantil es la exposición al citomegalovirus (CMV), tanto *in utero*, en el período neonatal o en la primera infancia. La plausibilidad biológica se sustenta en los mecanismos de la disfunción inmunológica causada por el CMV, que facilita la expansión de clones pre-leucémicos<sup>25</sup>. Otras infecciones posnatales, virales, entéricas y del tracto urinario fueron asociadas a un aumento en el riesgo de LA, linfomas y tumores del SNC<sup>26</sup>. Infecciones comunitarias durante el embarazo y alrededor del nacimiento, como el sarampión, fueron también asociadas a un riesgo aumentado de linfoma de Hodgkin<sup>27</sup>. Paradójicamente, la exposición a múltiples infecciones durante el primer año de vida puede tener un efecto protector para LLA, sugiriendo que la ausencia de múltiples contactos infecciosos en la infancia puede ser un factor de riesgo<sup>28</sup>.

Los cambios en el ambiente y la presencia de agentes pandémicos pueden afectar la incidencia de los tipos de AL. Por ejemplo, la tasa excesiva de nacimiento por cesárea aumentó significativamente a lo largo de los años en varios países (de 18,6 para 55,9%) y en paralelo con el aumento de la prevalencia de enfermedades inmunológicas crónicas en la infancia. El aumento en el riesgo de LLA (OR: 1,20; 95% CI: 1,01-1,43), linfomas, hepatoblastoma (OR: 1,89; 95% CI: 1,03-3,48) y sarcomas, en niños nacidos por cesárea (*hazard ratio* – HR: 1,16; 95% CI, 1,04-1,30), fue demostrado por medio de los datos de registros de nacimiento y de los RCBP de Minnesota<sup>29</sup>. Esta magnitud de riesgo fue particularmente pronunciada entre niños de 1 a 5 años de edad<sup>30</sup>. Un estudio reciente demostró esta asociación de riesgos con LLA<sup>31</sup>. Niños brasileños nacidos por cesárea y sin amamantamiento con leche materna tuvieron riesgo aumentado de LLA (OR: 1,10; 95% CI, 1,04-1,15)<sup>31</sup>. Hipotéticamente, el parto por cesárea altera la colonización microbiana inicial del recién nacido, impactando en el desarrollo del sistema de vigilancia inmunológica. Por lo tanto, el parto por cesárea ejemplifica un factor ambiental que permite la prevención con políticas para evitar cirugías obstétricas innecesarias en partos.

Los estudios epidemiológicos abordando únicamente AAJ son escasos. Este grupo en parte es incluido en el grupo etario de investigaciones pediátricas (hasta 14 años) y en adultos (a partir de 18 años), por lo tanto se hace

urgente responder sobre cuáles son las exposiciones ambientales asociadas a eventos moleculares somáticos que elevan el riesgo de neoplasias en AAJ.

## Cáncer pediátrico y prevención primaria

La prevención eficaz del cáncer infantil depende no solo de la identificación de los factores de riesgo asociados a la enfermedad, sino también del reconocimiento de los pacientes que presentan mayor riesgo de desarrollarla, cuyas medidas preventivas podrían ser más benéficas. Frente a lo expuesto, las iniciativas de prevención pueden resumirse en dos grupos de tumores: (1) aquellos de origen intrauterino; (2) los que afectan a adolescentes y adultos jóvenes. Entre los principales factores de riesgo modificables relacionados al cáncer en la primera infancia, están la prevención de la exposición materna, durante la gestación, a radiaciones ionizantes, pesticidas, tabaquismo, exposiciones parentales, obesidad materna e infantil, además de infecciones virales específicas que suceden entre madre e hijo.

La suplementación materna de folato puede influir en la metilación del ADN en genes críticos para el desarrollo del cáncer, sugiriendo un mecanismo protector (OR: 0,37), por lo tanto, se recomienda la suplementación de folato para mujeres embarazadas para prevenir no solo defectos del tubo neural, sino reducir el riesgo de cáncer infantil<sup>32</sup>. Adicionalmente, el amamantamiento ha sido asociado a un efecto protector contra el cáncer infantil. Un metaanálisis mostró que el amamantamiento está asociado a una reducción significativa en el riesgo de leucemia (OR: 0,77; 95% CI, 0,65-0,91)<sup>33</sup>.

La adolescencia y la edad de adulto joven son fases complejas de la vida con muchas transiciones físicas, emocionales, cognitivas y sociales que representan grandes desafíos para la implantación de programas de prevención primaria. La magnitud de los factores de riesgos en AAJ tímidamente mencionados aquí y los estudios epidemiológicos abordando únicamente AAJ son escasos. Sin embargo, ya existen iniciativas prometedoras en el Brasil, como la vacunación contra el papilomavirus humano (VPH) entre poblaciones adolescentes, campañas contra el tabaco, sobre exposición solar y control de la obesidad<sup>34,35</sup>. Los tratamientos antirretrovirales para VIH vertical también pueden ser considerados una medida preventiva para la ocurrencia de linfomas en niños<sup>36</sup>. Existe una gran brecha que necesita avanzar en el triaje genético neonatal y en la implementación de programas de vigilancia para síndromes de predisposición al cáncer<sup>37</sup>. Estudios de modelamiento sugieren que el triaje genético neonatal puede identificar niños en riesgo y permitir la vigilancia temprana, resultando en una reducción convincente en las muertes por cáncer<sup>38,39</sup>.



## CONCLUSIÓN

Las perspectivas para la prevención del cáncer infantil son alentadoras, y el impacto de los factores de riesgo más consensualmente identificados asociados a la patogénesis de las neoplasias pediátricas podrá ser evitado. Además de las prevenciones de exposición de riesgos ambientales (materno-fetal), se debe incluir la identificación de variantes genéticas patogénicas asociadas a predisponentes al cáncer en el panel de triaje genético de recién nacidos. Pocos estudios realizaron rastreo neonatal (en la sangre del cordón umbilical, o en el examen del recién nacido) a gran escala y son capaces de determinar la eficacia del procedimiento para respaldar una iniciativa de salud pública. Por lo tanto, la implementación de este triaje genético neonatal enfrenta desafíos éticos, logísticos y de costo-efectividad. La integración de herramientas de soporte para la decisión clínica y la educación de los profesionales de salud y de las familias son esenciales para maximizar los beneficios de este enfoque. No hay duda de que la presencia de alteraciones genéticas somáticas y/o constitutivas detectadas tempranamente puede contribuir en la comprensión de la epidemiología de las neoplasias pediátricas.

## APORTES

Ambas autoras contribuyeron igualmente en la concepción y en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica; y aprobaron la versión final a publicarse.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada a declarar.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

## REFERENCIAS

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

