

EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CÂNCER INFANTOJUVENIL

Denise Bousfield da Silva

Presidente do Departamento Científico de Oncologia

INTRODUÇÃO

O câncer, em nível molecular, é uma doença causada pela combinação de alterações hereditárias e adquiridas no genoma, determinando distúrbios no crescimento celular, falha na diferenciação ou redução na apoptose.

O câncer infantojuvenil difere daquele do adulto em relação aos locais primários, às origens histológicas e ao comportamento clínico. A maioria dos tumores pediátricos apresenta achados histológicos que se assemelham a tecidos fetais nos diferentes estágios de desenvolvimento, sendo considerados embrionários e gerando grande diversidade morfológica.

Diferentemente do adulto, as neoplasias malignas na faixa etária pediátrica tendem a apresentar menores períodos de latência, crescem quase sempre rapidamente, em geral são invasivas e com melhor resposta à quimioterapia.

EPIDEMIOLOGIA

Na criança e no adolescente, o câncer geralmente afeta as células do sistema sanguíneo e os tecidos de sustentação, enquanto, que no adulto, compromete as células dos epitélios, que recobrem os diferentes órgãos. Os mais frequentes cânceres infantojuvenis são as leucemias, os tumores do sistema nervoso central e os linfomas, embora seja descrita considerável variação mundial nessa ocorrência, usualmente relacionada a

fatores demográficos e socioeconômicos da região analisada.

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) estimou que no mundo, 215.000 casos novos de câncer ao ano são diagnosticados em crianças menores de 15 anos, e cerca de 85.000 em adolescentes entre 15 e 19 anos.

Na maioria das populações, o câncer infantojuvenil corresponde de 1 a 4% de todas as neoplasias.

Nos Estados Unidos da América (EUA) a incidência do câncer na faixa etária de 0 a 14 anos no período de 2013 a 2017 foi de 189 por milhão. A taxa estimada para o ano de 2021 é de 10.500 casos novos.

No Brasil, conforme dados divulgados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), o número de casos novos de câncer infantojuvenil esperado para cada ano do triênio 2020-2022, será de 4.310 no sexo masculino e de 4.150 para o feminino (total de 8.460). Esses valores correspondem a um risco estimado de 137,87 casos novos por milhão no sexo masculino e de 139,04 por milhão para o sexo feminino.

Assim como nos países desenvolvidos, no Brasil o câncer representa a primeira causa de óbito por doença entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos de idade, conforme dados publicados pelo INCA.

Em 2019, o atlas de mortalidade por câncer (SIM) revelou 2.554 óbitos na

faixa etária pediátrica, sendo 1.423 para o sexo masculino e 1.131 para o feminino.

No Brasil, de acordo com os dados atualmente consolidados nos registros de câncer, lamentavelmente, muitos pacientes ainda são encaminhados aos centros de referência com doenças em estágio avançado. Assim, visando divulgar os sinais e sintomas de alerta relacionados à doença, a Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE), em conjunto com o Ministério da Saúde, têm constantemente realizado campanhas para população em geral e cursos de educação continuada aos profissionais da saúde.

Neste contexto, foi instituído o **Dia Nacional de Combate ao Câncer Infantojuvenil**, celebrado em 23 de novembro (lei nº 11.650, de 4 de abril de 2008), com intuito de estimular ações educativas associadas à doença, promover debates e outros eventos sobre as políticas públicas de atenção integral às crianças e adolescentes com câncer, além de divulgar os avanços técnico-científicos na área.

De forma complementar, o mês de **setembro** (setembro dourado) foi escolhido para intensificar a conscientização sobre a importância do diagnóstico precoce do câncer infantojuvenil, representado mundialmente pelo símbolo do **laço dourado**.

Diversos fatores podem interferir na probabilidade de sobrevivência da criança e

do adolescente com câncer, sendo o diagnóstico precoce um dos mais relevantes, aliado à centralização do tratamento em instituições especializadas. Neste cenário, as taxas de sobrevivência são um dos indicadores mais importantes para o conhecimento do cuidado adequado à criança com câncer.

FATORES DE RISCO

O câncer infantojuvenil está diretamente vinculado a uma multiplicidade de causas, sendo que, em alguns tipos histológicos, a suscetibilidade genética tem papel importante. Entre os fatores de risco estão os familiares (retinoblastoma), as síndromes genéticas, a radiação ionizante e não ionizante, as drogas citotóxicas (ciclofosfamida, etoposídeo), o vírus de Epstein-Barr, entre outros.

Há um vasto número de doenças raras ligadas à instabilidade cromossômica, ao defeito de replicação e/ou no reparo do DNA que apresentam risco elevado de desenvolvimento de neoplasias ao longo da vida. As mutações e os rearranjos que se acumulam, secundários a danos no DNA, que não foram corretamente reparados, podem ser resultantes da ativação de um proto-oncogene ou da inativação dos dois alelos de um gene supressor de tumor.

Entre as síndromes cromossômicas com risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasia estão a trissomia 21, a síndrome WARG (microdeleção do gene *WT1*) e as de instabilidade cromossômica (ataxia telangiectasia, anemia de Fanconi, síndrome de Bloom, síndrome de Nijmegen, e xeroderma pigmentoso). Referente às síndromes genéticas que apresentam predisposição para desenvolver neoplasias, estão as síndromes de deficiência de crescimento, as com aceleração do crescimento, as neurocutâneas e as de imunodeficiência/imunodesregulação.

Embora nas crianças com síndromes de predisposição genética as neoplasias correspondam a cerca de 3% dos casos de câncer diagnosticados, elas devem ser constantemente monitoradas e avaliadas pelos pediatras, visando

o diagnóstico precoce da neoplasia, bem como o aconselhamento genético deve ser realizado.

O câncer infantojuvenil raramente é hereditário e, na maioria dos casos, não apresenta história familiar e/ou associações com alterações genéticas ou congênitas. Entretanto, o retinoblastoma (tumor maligno intraocular) pode ser de origem genética em 40% dos casos.

De forma peculiar, no sul e sudeste do Brasil se observa maior incidência de tumor do córtex suprarrenal (TCSR), quando comparada com outras regiões do mundo. Enquanto nos EUA a incidência é de 0,3 por milhão de crianças menores de 15 anos, e na França, de 0,2 por milhão de crianças nessa mesma faixa etária, no Paraná, estima-se incidência de 3,5 por milhão. Essa maior incidência está relacionada à mutação *TP53R337H*, que tem se comportado como efeito fundador, encontrada em praticamente todas as crianças com TCSR, e proveniente de um dos progenitores.

DIAGNÓSTICO E QUADRO CLÍNICO

O pediatra é o profissional fundamental para contribuir com o diagnóstico precoce da doença, pois lhe compete incluir e investigar a hipótese de câncer na criança e no adolescente em algumas situações clínicas da prática pediátrica. É importante, entretanto, o pediatra estar ciente de que, na maioria das vezes, esses sinais/sintomas são inespecíficos e similares aos de doenças benignas, comuns da infância. Adicionalmente, a criança e o adolescente podem ter o seu estado geral de saúde ainda não comprometido no início da doença.

Assim, alto nível de suspeição para o câncer deve estar presente, para permitir atenção especial a determinados sinais e sintomas, promovendo, dessa maneira, um reconhecimento mais rápido da doença.

Neste contexto, a história clínica, baseada principalmente na queixa principal, e o exame físico minucioso são os passos iniciais no processo de diagnóstico

do câncer. A história familiar e a presença de doenças genéticas ou de doenças constitucionais também podem auxiliar na elaboração diagnóstica.

Para o diagnóstico precoce do câncer, é relevante que o pediatra considere a possibilidade diagnóstica da doença diante de alguns sinais e sintomas que possam sugerir determinadas neoplasias (*Tabela 1*).

Alterações no hemograma, como leucocitose ou leucopenia, associada principalmente à presença de neutropenia, ou ainda, à pancitopenia, podem refletir infiltração de medula óssea por neoplasias, geralmente, leucemias, linfomas, neuroblastoma e retinoblastoma.

A presença de dor nos membros, associada a mais de um parâmetro alterado no hemograma, sugere neoplasia maligna, e não doença reumatoide, mesmo na ausência de blastos no sangue periférico.

O pediatra deve evitar o uso de corticosteroides, antes do estabelecimento diagnóstico, já que esses medicamentos podem mascarar o quadro clínico, selecionar células leucêmicas resistentes e piorar o prognóstico dos pacientes.

Na suspeita de câncer, é imprescindível o encaminhamento imediato a um centro especializado no diagnóstico e no tratamento da doença na criança e no adolescente, visando melhores resultados.

Os exames complementares necessários para o diagnóstico e avaliação da extensão clínica da doença (estadiamento) variam de acordo com o tipo histológico da neoplasia maligna.

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

As chances de cura, a sobrevivência, a qualidade de vida do paciente e a relação efetividade/custo da doença são maiores quanto mais precoce for o diagnóstico do câncer. O tratamento se inicia com o diagnóstico e o estadiamento corretos. Deve ser efetuado em centro especializado pediátrico, por equipe multiprofissional, compreendendo di-

Tabela 1: Sinais/sintomas de câncer infantojuvenil e doenças neoplásicas mais frequentemente associadas.

Sinais e sintomas	No que pensar
Aumento de volume em partes moles (história de trauma é comum, porém não tem relação de causa e efeito)	Sarcomas, leucemias
Aumento de volume de testículo	Leucemias, tumores de células germinativas
Cefaléia matutina, persistente e/ou progressiva, podendo estar associada a alterações neurológicas, mudança comportamental, desaceleração do crescimento e desenvolvimento, aumento do perímetro cefálico, diabetes insípido, neurofibromatose, radioterapia prévia para tratamento	Tumor de sistema nervoso central (SNC), histiocitose de células de Langerhans
Dor abdominal, massa abdominal	Tumores sólidos Diferenciar de hepatoesplenomegalia
“Dor de dente” rebelde ao tratamento	Linfomas, rabiomiossarcoma
Dor nas costas, que piora na posição supina, com ou sem sinais de compressão medular	Linfomas, neuroblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo, rabiomiossarcoma, leucemias
Dor óssea ou articular, especialmente se persistente e despertar a criança à noite, associada ou não a edema, massa ou limitação funcional	Leucemias, tumores ósseos malignos, neuroblastoma
Equimoses, petéquias e outros sangramentos	Envolvimento medular por leucemias, linfomas, neuroblastoma
Estrabismo, nistagmo	Retinoblastoma, tumores do SNC
Excessivo ganho de peso	Carcinoma de córtex adrenal
Exoftalmia, equimose palpebral	Neuroblastoma (sinal do guaxinim), rabiomiossarcoma, his-
Febre prolongada de causa não identificada	Linfomas, leucemias, neuroblastoma, sarcoma de Ewing
Hematúria, hipertensão arterial sistêmica	Tumor de Wilms
Hepatoesplenomegalia	Leucemias, linfomas
Heterocromia, anisocromia	Neuroblastoma
Leucocoria ou “reflexo do olho do gato”	Retinoblastoma
Linfonodomegalias assimétricas, lembrando “saco de batatas”	Linfoma de Hodgkin
Linfonodomegalia cervical baixa em adolescente	Carcinoma de tireoide
Linfonodomegalias, especialmente em região auricular posterior, epitroclear e supraclavicular	Leucemias, linfomas
Nevos com modificação de características prévias, em áreas de exposição solar ou de atrito	Melanoma (raro na criança)
Obstrução nasal, sangramento	Rabiomiossarcoma, angiofibroma
Otalgia crônica e/ou otorreia crônica, especialmente se	Histiocitose de células de Langerhans, rabiomiossarcoma
Palidez, fadiga	Anemia, por envolvimento de medula óssea
Perda de peso inexplicada	Linfoma de Hodgkin, sarcoma de Ewing
Prurido, sudorese noturna	Linfoma de Hodgkin
Pseudopuberdade precoce	Carcinoma de córtex adrenal
Sangramento vaginal	Rabiomiossarcoma
Tosse seca, persistente	Leucemia ou linfoma, com massa de mediastino

Fonte: Silva et al, 2017⁵

versas modalidades terapêuticas aplicadas de forma racional, individualizada e de acordo com o tipo histológico e a extensão clínica da doença.

A taxa de sobrevida varia com a história natural da doença, com o órgão afetado, com o grau de disseminação e com a diversidade de resposta à terapêutica antineoplásica. Hoje, em torno de 80% das crianças e adolescentes com câncer podem ser curados, se diagnosticados precocemente e tratados em centros especializados pediátricos com protocolos cooperativos.

Atualmente com a evolução tecnológica, a medicina de precisão e a produção de terapia alvo, o tratamento vem se tornando cada vez mais individualizado.

Considerando a curabilidade da doença, muitos pacientes irão sobreviver em longo prazo e se tornarão adultos, sendo importante seguimento por tempo prolongado para reconhecimento precoce e cuidado apropriado das possíveis complicações tardias.

PREVENÇÃO

Na criança/adolescente, raramente é possível a prevenção primária do câncer, pois os fatores ambientais exercem pouca ou nenhuma influência. Assim, não existem medidas efetivas de prevenção primária para impedir o desenvolvimento do câncer na faixa etária pediátrica, exceto a vacinação contra hepatite B e contra o papilomavírus humano (HPV).

Atuar na prevenção secundária nessa faixa etária, é fundamental, principalmente no diagnóstico precoce da doença, objetivando detectar o câncer em seu estágio inicial de desenvolvimento. Outra modalidade da prevenção secundária é o rastreamento que, nas crian-

ças, não se mostra efetivo ou é restrito a uma pequena percentagem de pacientes, como aqueles com determinadas malformações e síndromes genéticas. É relevante lembrar a realização do aconselhamento genético no retinoblastoma hereditário.

Na vida adulta, o câncer pode ter origem na combinação de vários fatores, como os genéticos, ambientais e de modos de vida, como tabagismo, inatividade física, alimentação inadequada, excesso de peso, consumo excessivo de álcool, exposição a radiações ionizantes e a agentes infecciosos específicos.

Como fator protetor, a amamentação contribui para reduzir as chances de desenvolver, no futuro, câncer de mama, de ovário e de útero, além de prevenir na criança sobrepeso e obesidade.

As síndromes de predisposição hereditária ao câncer (SPHC) são caracterizadas por alterações genéticas que aumentam as chances de determinados tipos de tumores se desenvolverem em indivíduos da mesma família. Estima-se que entre 5 e 10% dos casos de câncer que ocorrem na vida adulta são decorrentes de mutações herdadas pela genética da família. Alguns fatores que podem indicar maior chance de que o câncer seja hereditário são:

- muitos casos de câncer na família;
- câncer que acomete várias gerações;
- câncer que acontece em idade jovem;
- câncer bilateral acometendo, por exemplo, duas mamas;
- câncer ocorrendo no sexo geralmente não afetado, como por exemplo, câncer de mama em um homem;
- tumores raros.

É possível identificar as mutações geradoras dessas síndromes de predisposição hereditária por meio do estudo das

tendências familiares de cada pessoa. Os exemplos mais comuns são: síndrome mama-ovário (BRCA1 e BRCA2), câncer de cólon não polipose hereditária ou síndrome de Lynch (MSH2, MLH1, PMS2, MSH6 e EPCAM), polipose adenomatosa familiar (APC, MUTYH), neoplasias endócrinas múltiplas (MEN1, RET), câncer gástrico difuso hereditário (CDH1), síndrome de Li-Fraumeni (TP53), carcinoma renal hereditário (VHL, MET, FH), entre outras.

Neste aspecto, é importante que o pediatra oriente a família da criança/adolescente a incorporações de prevenção primária para evitar/reduzir o desenvolvimento de câncer na vida adulta, com ênfase nos fatores associados ao modo de vida em todas as idades e com intervenções de combate a agentes ambientais e ocupacionais cancerígenos. Portanto, a aquisição de hábitos de vida saudáveis nessa fase é vista, hoje, como estratégia preventiva que pode ajudar os indivíduos a se manterem saudáveis por mais tempo, evitando doenças crônicas na idade adulta.

Considerando que a infância e a adolescência são períodos críticos do desenvolvimento em que, além da formação de hábitos de vida, a exposição a fatores ambientais pode afetar a estrutura ou a função de órgãos ou tecidos, comprometendo a saúde do adulto, é fundamental a orientação sobre os fatores de risco conhecidos para o câncer relacionados a exposições de longa duração, como a ausência da prática regular de exercícios físicos, a alimentação inadequada, a exposição à radiação ultravioleta sem proteção, o uso de tabaco e de álcool, a não vacinação contra agentes infecciosos, como hepatite B e contra HPV, e a prática sexual sem proteção.



REFERÊNCIAS

1. Scheurer ME, Lupo PJ, Bondy ML. Epidemiology of Childhood Cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds.). Principles and practice of pediatric oncology. 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2016. p.1-12.
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. Disponível em: inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//incidencia-mortalidade-morbidade-hospitalar-porcancer-pdf; acessado em: 5 de agosto de 2021.
3. Estimativa 2020 Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil; acessado em: 2 de agosto de 2021.
4. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Diagnóstico precoce do câncer na criança e no adolescente/Instituto Nacional de Câncer, Instituto Ronald McDonald. 2.ed. rev. ampl. Rio de Janeiro: Inca, 2011.
5. Silva DB, Barreto JHS, Pianovski MA. Epidemiologia e diagnóstico precoce do câncer na criança. In: Burns DAR, Campos Júnior D, Silva LR, Borges WG (eds.). Tratado de pediatria – Sociedade Brasileira de Pediatria. 4.ed. Barueri: Manole, 2017. p.1534-39.
6. Hospital Infantil Joana de Gusmão. Registro hospitalar de câncer do Hospital Infantil Joana de Gusmão (Santa Catarina): 2014-2018. Silva DB, Silva ML. Florianópolis: HIJG, 2019.
7. Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE). Disponível em: www.soboep.org.br; acessado em: 31 de julho de 2021.
8. Cardoso MTO, Medina CTN. Síndromes infantis de predisposição às neoplasias: como reconhecer. In: Sociedade Brasileira de Pediatria. PRONAP: módulo de reciclagem n.3. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2011. p.41-69.
9. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G et al. Childhood cancer predisposition syndromes - A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. Am J Med Genet A. 2017;173(4):1017-1037.
10. Allen-Rhoades W, Steuber CP. Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds.). Principles and practice of pediatric oncology. 7.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2016. p.101-12.
11. American Cancer Society. Disponível em: cancerstatisticscenter.cancer.org/#/childhood-cancer; acessado em: 31 de julho de 2021.