

Criança também tem câncer?



Maria Prates Rivas¹, Sara Ferreira Pires¹, Talita Ferreira Marques Aguiar²

¹ Pós-graduanda do Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, SP

² Pós-doutoranda do Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, SP

Autor para correspondência - marquesaguiar@gmail.com

Palavras-chave: câncer infantil, oncologia pediátrica, tumores raros, genética do câncer, mutação



Câncer é um conjunto de doenças que apresentam em comum características como células com proliferação aumentada e capacidade de invadir outros tecidos. Na infância e adolescência (entre 0-19 anos), ainda que raro, encontra-se entre as principais causas de mortalidade. Os esforços feitos por organizações mundiais na pesquisa do câncer pediátrico têm sido direcionados não apenas para aumentar a taxa de cura, mas também para desenvolver tratamentos menos agressivos, uma vez que a **toxicidade** às células saudáveis é um dos principais problemas da terapia convencional, especialmente para um organismo em desenvolvimento. Sendo assim, compreender as bases de surgimento do câncer no complexo contexto do crescimento é essencial para programas de controle da doença, além de pautar a agenda de pesquisa visando melhorar diagnóstico e tratamento de pacientes pediátricos.

Toxicidade - A toxicidade é a capacidade que uma substância tem de causar efeitos adversos a um determinado organismo que tenha sido exposto a ela.

Incidência - A incidência de câncer expressa o número de casos novos de câncer em uma população.

Sarcomas de partes moles

– Os sarcomas de partes moles são tumores malignos que têm origem em tecidos como os músculos e gordura. A grande maioria cresce e se desenvolve nos membros, porém podem acometer qualquer parte do corpo, desde cabeça e pescoço até tronco e órgãos internos.

Leucemias – Um câncer que ocorre na formação das células sanguíneas (glóbulos brancos), dificultando a capacidade do organismo de combater infecções.

Prevalência - Usada em estatística e em epidemiologia, a prevalência pode referir-se a número total de casos existentes em uma determinada população e em um determinado momento temporal.

INCIDÊNCIA DO CÂNCER NA INFÂNCIA

O câncer pediátrico é raro, correspondendo entre 2-3% de todos os **tumores malignos** registrados no Brasil. De acordo com relatório 2017 do INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva), no Brasil o câncer já representa a primeira causa de morte por doença (8% do total) em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos. Os tipos mais comuns de câncer diagnosticados entre 0-14 anos são leucemias, seguidas por tumores do sistema nervoso central, **linfomas**, **sarcomas de partes moles**, **neuroblastomas** e tumores renais; entre 15 a 19 anos, os cânceres mais frequentes são linfomas, seguidos por tumores do sistema nervoso central, **leucemias**, câncer de tireoide e **melanoma**, gonadais (testicular e ovariano) e tumores extragonadais (tecidos que se originam de células germinativas pluripotentes e dão origem aos tecidos embrionários e extraembrionários; exemplos: tumores sacrococcígeos, retroperitoneais e mediastinais). A Figura 1 apresenta a **prevalência** dos diferentes tipos de câncer na infância de acordo com as faixas etárias. Um aspecto comum ao câncer infanto-juvenil é uma taxa de crescimento acelerada, que os torna mais responsivos aos tratamentos direcionados para células em proliferação.

Tumores malignos -

Composto por células com alta capacidade proliferativa e capazes de infiltrar tecidos vizinhos e colonizar outros órgãos, produzindo metástases.

Linfomas – Câncer do sistema linfático.

Neuroblastomas – É um tipo de câncer que se desenvolve principalmente em crianças com menos de cinco anos de idade. Ele nasce a partir das células nervosas em várias partes do corpo, como pescoço, tórax, abdômen ou pélvis, mas é mais comum nos tecidos da glândula suprarrenal.

Melanoma – É um tipo de câncer que se desenvolve nos melanócitos, células responsáveis pela pigmentação da pele, considerado o subtipo mais grave de câncer de pele.

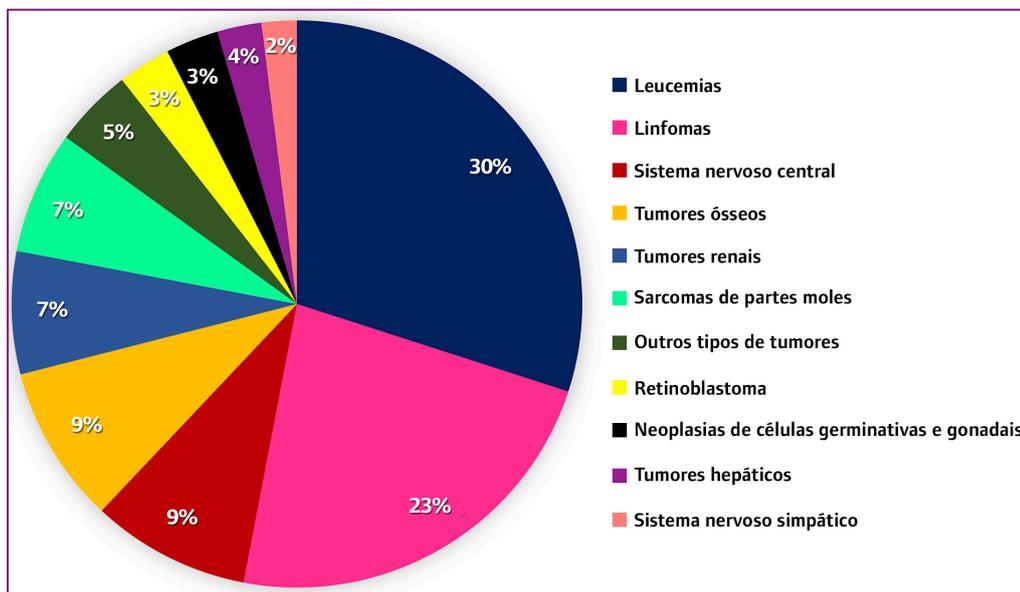


Figura 1. Prevalência dos tipos de câncer pediátrico (0-19 anos).

Gráfico de prevalência dos tipos de tumores pediátricos na faixa etária de 0-19 anos. As leucemias e linfomas são os tumores mais frequentes, seguidos pelos tumores do sistema nervoso central e ósseos.

SINAIS E SINTOMAS DO CÂNCER EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Os primeiros indícios de câncer pediátrico podem ser sutis, por vezes se sobrepondo com sintomas de outras doenças comuns à infância. Apesar das variações conforme

cada tipo de câncer, em geral, sinais de alerta envolvem febre recorrente, sangramento, perda de peso, manchas ou nódulos de origem desconhecida, vômito e dor de cabeça ou no corpo (Figura 2). Por serem sintomas inespecíficos, não permitem associação direta com a possível localização do tumor, o que contribui para o atraso do diagnóstico.



Figura 2. Sinais e sintomas do câncer na infância. Os primeiros indícios de câncer pediátrico podem ser sutis e confundir o diagnóstico com outras doenças comuns à infância. Apesar das variações conforme cada tipo de câncer, em geral, sinais de alerta envolvem febre recorrente, sangramentos, perda de peso, manchas ou nódulos de origem desconhecida, vômito e dor de cabeça ou no corpo (Desenhos ilustrativos retirados do banco de imagens gratuito *smart.servier.com*).

Letargia - Estado de profundo cansaço, fadiga, lentificação das funções motoras.

Hemiplegia - Condição em que há paralisia de um dos lados do corpo, esquerdo ou direito.

De acordo com informações obtidas nos guias do INCA (Instituto Nacional do Câncer) e GRAACC (Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer), alguns sinais clínicos podem apontar para tipos específicos de câncer, sendo os principais:

- ♦ **Leucemias:** palidez, fadiga, alteração de comportamento, sangramentos ou manchas na pele de causa desconhecida, febre recorrente, dor generalizada (ossos e articulações), inchaços dos órgãos internos.
- ♦ **Tumores de sistema nervoso central:** vômitos, dor de cabeça, alteração de comportamento, déficit motor e intelectual, convulsões, alterações visuais, macrocefalia, **letargia, hemiplegia**, perda de peso.
- ♦ **Linfomas:** aumento/inchaço progressivo dos linfonodos, febre, perda de peso, sudorese, alterações no hemograma (baixa contagem de leucócitos, plaquetas, hemácias).

- ♦ **Tumores oculares:** reflexo ocular branco/amarelado (“reflexo do olho de gato”), alterações visuais, dor de cabeça, vômito, deslocamento da massa ocular (olho projetado para fora).
- ♦ **Massas abdominais:** aumento do volume abdominal, dor abdominal recorrente, hipertensão, fraqueza, alteração do hábito intestinal e urinário.
- ♦ **Tumores ósseos:** dor local, aumento regional de partes moles, perda de peso, fadiga, dificuldade respiratória, sinais inflamatórios.
- ♦ **Tumores de partes moles:** sintomas variam conforme a localização do tumor, mas podem envolver inchaços, dores (cabeça, membros), sangramentos, vômitos, alteração da coloração da pele ou olhos e dificuldades de funcionamento do sistema excretor.

POR QUE CRIANÇAS TAMBÉM TÊM CÂNCER?

O câncer é caracterizado por células que adquirem características específicas, especialmente o aumento da capacidade proliferativa, burlando mecanismos de controle e sinalizações supressoras de crescimento. As células cancerosas também são capazes de induzir a produção de novos vasos sanguíneos e são capazes de invadir tecidos vizinhos e colonizar tecidos distantes (processo denominado metástase), originando novos tumores no indivíduo. Estas características são adquiridas por causa de mutações que ocorrem, ao acaso, em **genes** importantes envolvidos nos processos citados acima. Vale relembrar que alterações no material genético podem ser benéficas ou não para o organismo, pois é o DNA que carrega as informações necessárias para a síntese de proteínas, e mudanças nesta estrutura podem resultar em uma proteína modificada e não funcional.

Durante a divisão celular, no momento da síntese da nova molécula de DNA, podem ocorrer modificações que fazem com que a cópia não seja idêntica à original. Em geral, as células de nosso corpo possuem sistemas de detecção e reparo de danos ao DNA, causados por agentes endógenos ou externos. Estes danos, se não corrigidos, geram mutações. Contudo, com o passar dos anos, o tempo de exposição a fatores ambientais que causam mutações, como radiação ultravioleta, tabagismo, consumo de álcool, assim como fatores mutagênicos endógenos, vão aumentando e, simultaneamente, os mecanismos de reparo começam a falhar em decorrência do próprio envelhecimento. A combinação destes fatores leva, ao longo do tempo, ao acúmulo de **mutações somáticas** que, eventualmente, propiciam o desenvolvimento do câncer.

Se os tumores desenvolvem-se a partir do acúmulo ao longo de décadas de muitas mutações em células somáticas, alguns questionamentos podem ser, inicialmente, formulados:

- a) – por que crianças teriam câncer?
- b) – como diferenciar a biologia do câncer de adultos e crianças?

- c) – quais fatores ambientais poderiam estar relacionados ao câncer pediátrico?

O primeiro questionamento tem a seguinte explicação: - as bases moleculares dos tumores pediátricos são diversas daquelas de tumores de adultos, uma vez que o câncer pediátrico é uma doença do desenvolvimento. Tumores pediátricos são intrinsecamente diferentes de tumores que se desenvolvem em adultos, principalmente pelos locais primários de acometimento e diferenças na **origem histológica** e comportamento clínico.

Em sua maioria, os tumores pediátricos se assemelham às células precursoras do órgão acometido. Ou seja, existe a hipótese de que as células normais sofreriam algum tipo de erro durante a diferenciação celular (Figura 3), provavelmente ainda na **embriogênese**, que seria a origem do câncer. À medida que as células no embrião passam por repetidos ciclos de crescimento e divisão, células localizadas em diferentes partes começam a assumir **fenótipos** distintos, sendo esse o processo de diferenciação. Cada tipo celular tem um conjunto próprio de genes expressos que colaboram para criar um tecido e/ou órgão específico.

Vale ressaltar que em crianças o organismo ainda está em desenvolvimento e, portanto, suas células já apresentam maior capacidade proliferativa. Caso ocorra uma alteração de sinalização nesse processo, isto pode resultar no impedimento da maturação e diferenciação celular, hipótese de origem de alguns tumores pediátricos.

Para a segunda e a terceira questões, deve-se levar em conta que, para a maior parte dessas perguntas, ainda não há respostas. Entretanto, os pesquisadores concordam num ponto: - o primeiro passo seria tentar conhecer e reconhecer as alterações que ocorrem no **genoma** dos tumores pediátricos.

Em tumores sólidos comuns de adultos, como aqueles derivados do cólon, mama, cérebro ou pâncreas, são identificadas em média entre 33 a 66 genes com mutações somáticas importantes para o início e progressão do câncer. Contudo, certos tipos de câncer exibem um padrão muito diferente, com grande aumento do número de mutações;

Gene - Unidade fundamental da informação genética. Cada gene contém uma sequência de DNA específica necessária para a síntese de proteínas.

Origem histológica - Tecido no qual o câncer se originou.

Embriogênese - Processo de desenvolvimento do embrião durante a gestação.

Fenótipo - O fenótipo são as características observáveis ou caracteres de um organismo ou população, como: morfologia, desenvolvimento, propriedades bioquímicas ou fisiológicas e comportamento. O fenótipo resulta da expressão dos genes do organismo, da influência de fatores ambientais e da possível interação entre os dois.

Mutações somáticas - Mutações que ocorrem em células do corpo (exceto células germinativas) e que não serão transmitidas para a prole.

Genoma - conjunto de moléculas de DNA que contém toda a informação genética de um organismo.

neste extremo estão os melanomas e carcinomas de pulmão, que carregam um grupo muito maior de mutações somáticas, refletindo o efeito de agentes mutagênicos potentes, como: luz ultravioleta e dos componen-

tes químicos presentes na fumaça do cigarro, respectivamente. Tumores com mutações em genes de reparo de DNA também apresentam grande número de mutações porque os danos ao DNA não são corrigidos.

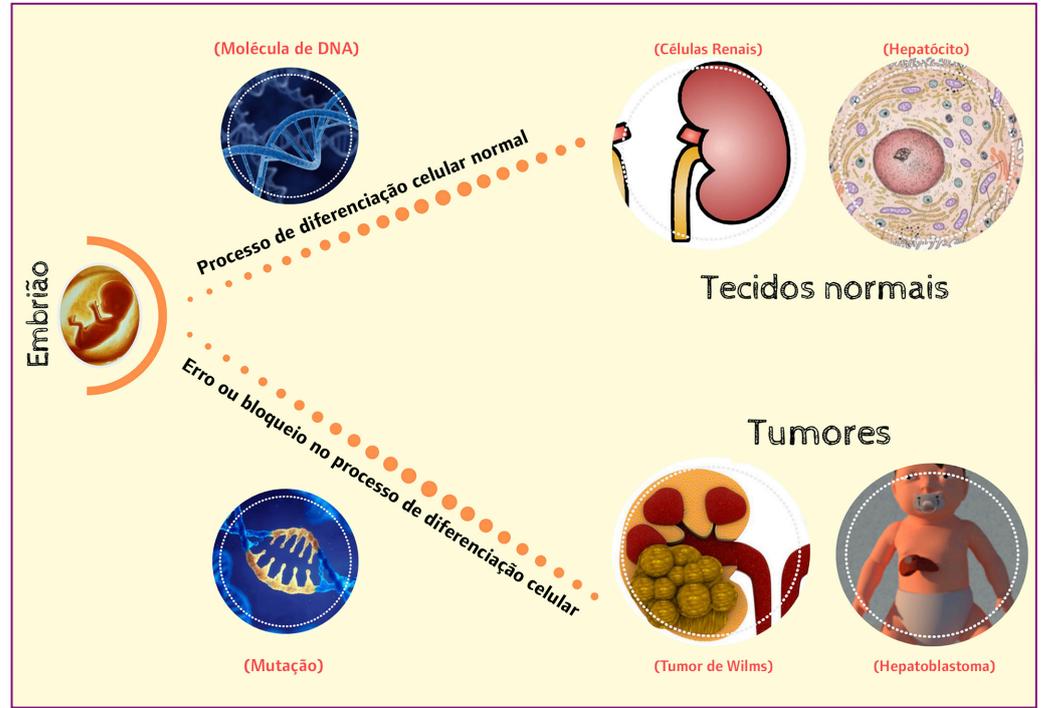


Figura 3. Hipótese de origem dos tumores pediátricos. Os tumores pediátricos não têm ainda a origem totalmente estabelecida, mas evidências indicam a ocorrência de falhas durante o processo normal de diferenciação ao longo do desenvolvimento fetal ou pós-natal. A parte superior da imagem indica o processo normal de diferenciação. Na parte inferior está indicado o possível processo de **tumorigênese** pediátrica, que

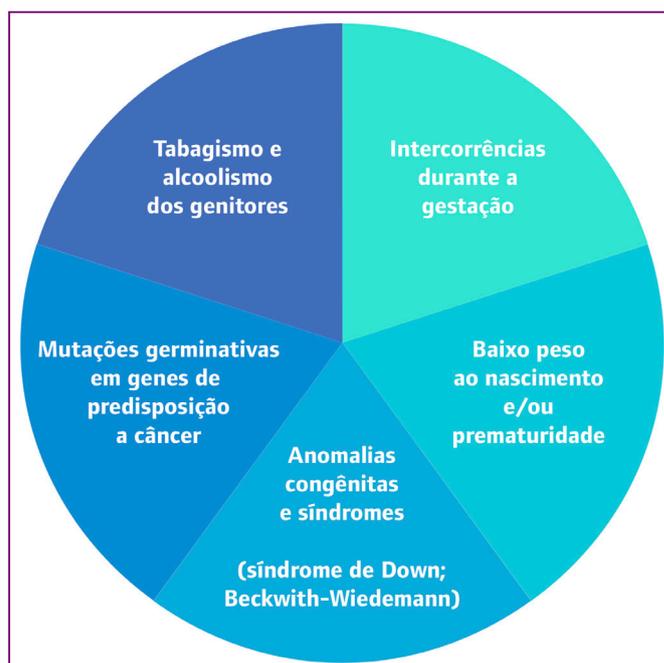
pode ter início em órgãos e estruturas que são acometidos por alterações moleculares durante os processos de divisão e diferenciação celular em larga escala, comuns ao desenvolvimento e crescimento (Figura original - Desenhos ilustrativos retirados do SketchUp Pro 2019| 3D e do banco de imagens gratuito *Genetics Stock Images And Stock Footage*).

Tumorigênese - Do latim *tumor* (inchação) e *gênesis*, (origem), significa literalmente origem do tumor- qualquer que seja, canceroso ou não.

Figura 4. Fatores ambientais e genéticos. Principais fatores ambientais e genéticos relacionados aos cânceres pediátricos.

Os tumores pediátricos encontram-se no extremo oposto deste espectro mutacional: carregam um número muito menor de mutações do que tumores de adultos. Devido ao curto período de desenvolvimento em com-

paração a tumores em adultos, o acúmulo de mutações nos tumores da infância é menor e, possivelmente, o câncer na infância apresenta em sua gênese uma carga menor de fatores ambientais (Figura 4).



Mutações germinativas

- Mutações que ocorrem nos gametas e que estarão presentes em todas as células do embrião formado por aquele gameta.

Síndrome de Li-Fraumeni

- A síndrome de Li-Fraumeni é o nome dado à uma série de tipos de câncer, que possuem correlação genética, ou seja, são herdáveis, e não são causados exclusivamente por conta do ambiente. O padrão de herança é autossômico e dominante, ou seja, não há diferenças entre a herança entre homens e mulheres, e basta o indivíduo herdar um alelo mutado do gene *TP53* que este está predisposto a manifestar os sintomas da doença.

Anomalias congênitas -

Disfunções do desenvolvimento que ocorrem antes do nascimento, levando a malformações de órgãos ou estruturas da criança. Podem ocorrer por influência de fatores genéticos ou ambientais (hábitos maternos durante a gestação, ação de agentes infecciosos).

Agenesia - Atrofia de um órgão ou tecido por parada do desenvolvimento na fase embrionária.

Trissomia - Aumento do número de cópias de um cromossomo, de duas para três. Pode ocorrer por erros na segregação dos cromossomos durante o ciclo celular.

Pré-eclâmpsia - Complicação da gravidez caracterizada por hipertensão (aumento da pressão arterial).

Cisplatina - A cisplatina é um agente antineoplásico, citotóxico, relacionado com os alquilantes e desempenha um papel importante no tratamento de diversos tipos de câncer. A atividade antitumoral da cisplatina é atribuída à ligação ao DNA. O seu efeito citotóxico é, assim, causado pela inibição da transcrição e replicação, induzindo a apoptose.

FATORES DE RISCO AMBIENTAIS E GENÉTICOS

Atualmente, um fato amplamente reconhecido é que apenas uma minoria dos casos de câncer é causada por **mutações germinativas**, enquanto a grande maioria (cerca de 90%) ocorre num padrão chamado multifatorial, que é a combinação da atuação de mutações somáticas e fatores ambientais. Devido ao complexo contexto em que ocorre o câncer infantil, é possível acrescentar mais informações a este questionamento. Assim, podem ser relatados alguns aspectos e dados.

As estimativas indicam que entre 10-15% dos tumores pediátricos seriam causados por mutações germinativas herdadas ou mutações novas (*de novo*, não presentes nos genitores) em genes de predisposição a câncer, como mutações no gene *RB1* originando o **retinoblastoma familiar**, ou mutações no gene *TP53* causando a **síndrome de Li-Fraumeni**, com suscetibilidade aumentada a muitos tipos de tumores, inclusive na infância. Interligar fatores genéticos e ambientais para compreender a origem de uma doença complexa é uma tarefa desafiadora, embora algumas peças deste quebra-cabeça possam ser encaixadas aos poucos.

Adicionalmente, a presença de **anomalias congênitas** como, por exemplo, **craniossinostose**; defeitos cardíacos e **agenesias**, são fatores de risco importantes associados à ocorrência de câncer na infância. Esse risco é maior no caso de defeitos congênitos decorrentes de alterações cromossômicas, como a ocorrência maior de leucemia em pacientes com síndrome de Down (**trissomia** do cromossomo 21) em comparação à população geral.

Em alguns estudos são investigados o papel de eventos ambientais durante a gestação que poderiam estar relacionados de maneira causal ao desenvolvimento do câncer na infância/adolescência. Dentre eles, podemos citar **pré-eclâmpsia**, sobrepeso materno pré-gestacional, tratamento para infertilidade, tabagismo, alcoolismo e uso de substâncias ilícitas pela mãe, intoxicações por algum componente químico, infecções virais ou bacterianas, baixo peso ao nascimento e prematuridade.

COMO A GENÉTICA PODE AJUDAR NO TRATAMENTO?

Em relação ao tratamento, a maioria dos tumores pediátricos segue um esquema de associação de quimioterapia e cirurgia. Alguns dos protocolos de tratamento incluem utilização de **cisplatina**, frequentemente em associação com **doxorubicina**, duas substâncias com efeitos tóxicos para as células tumorais, mas também para células saudáveis. Assim, os tumores são combatidos, mas os efeitos colaterais podem ser devastadores.

Retinoblastoma familiar

- Retinoblastoma é um câncer ocular que começa na parte de trás do olho (retina), principalmente em crianças. Uma em cada 3 crianças com retinoblastoma têm uma mutação da linha germinativa de um gene *RB1*, isto é, todas as células do corpo têm um defeito neste gene. A maioria dessas crianças (75%) desenvolveu essa mutação após a concepção. Os outros 25% herdaram de um dos pais. Cerca de 90% das crianças que nascem com essa mutação germinativa do gene *RB1* desenvolvem retinoblastoma. Todos os retinoblastomas bilaterais são considerados hereditários, embora nem todos os retinoblastomas hereditários sejam bilaterais quando diagnosticados. Cada pessoa tem dois genes *RB1*, mas transmite apenas 1 para cada um de seus filhos (a criança adquire o outro gene *RB1* do outro progenitor). A chance de um pai que teve retinoblastoma hereditário transmitir o gene mutante para o filho é de 50%. A maioria das crianças com retinoblastoma hereditário não tem um dos pais afetado, uma vez que a mutação do gene *RB1* ocorre ainda no útero. Mas essas crianças terão um risco aumentado de transmitir a doença aos seus filhos. É por essa razão que é denominado retinoblastoma hereditário ou familiar, embora nenhum dos pais da criança tenham tido a doença.

Craniossinostose - Também chamada estenose craniofacial é uma anomalia decorrente da fusão prematura das suturas craniais.

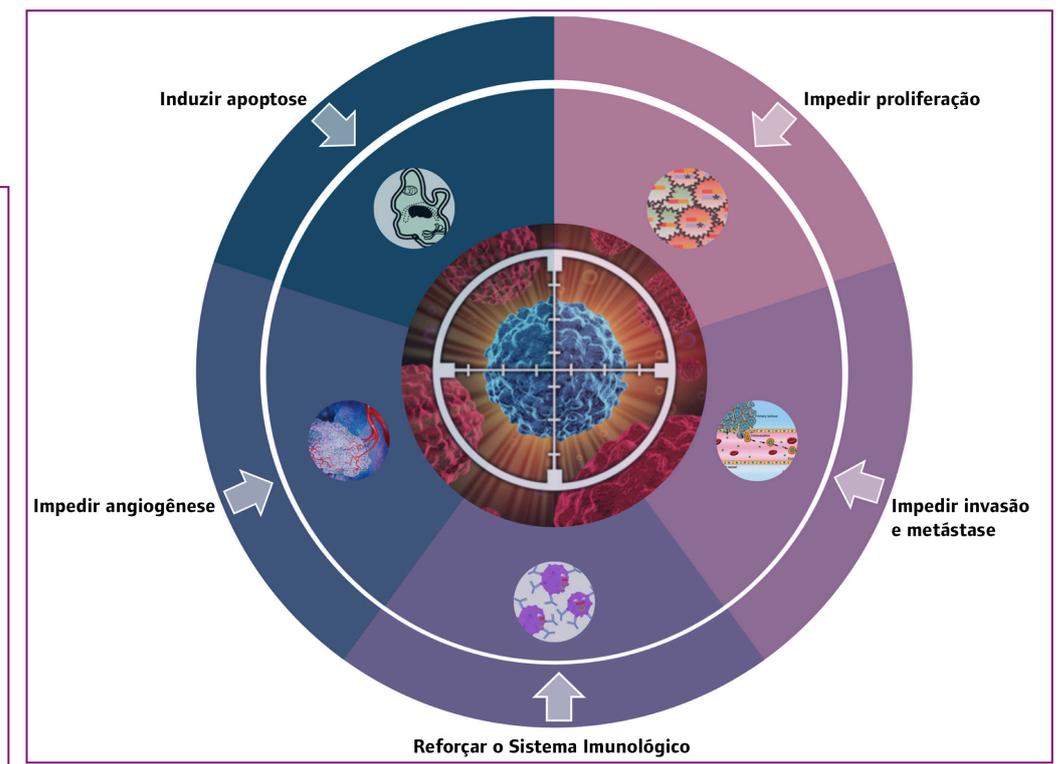
Doxorrubicina - A doxorubicina ou hidroxilaunorrubicina é um fármaco amplamente utilizado na quimioterapia. É um antibiótico da família das antraciclina. Esses medicamentos não são como os antibióticos usados para tratar infecções. Eles alteram o DNA dentro das células tumorais para evitar que elas cresçam e se multipliquem.

Com o avanço das tecnologias moleculares e de estudos genômicos, pesquisadores descobriram que mutações em genes específicos contribuem para o desenvolvimento de cânceres específicos. De acordo com tal conhecimento, são desenvolvidos tratamentos buscando obter um dos efeitos a seguir: a) bloqueio dos sinais que incitam células can-

cerosas a crescer e se dividir; b) promoção de processos que resultem na morte natural dessas células; c) liberação de substâncias tóxicas especificamente nas células cancerosas para destruí-las (figura 5); as drogas desenvolvidas com base em mutações genéticas específicas correspondem às chamadas **terapias-alvo**.

Terapias-alvo - Tipo de tratamento que utiliza medicamentos capazes de identificar e atacar características específicas das células cancerígenas, bloqueando assim o crescimento e a disseminação do câncer.

Figura 5. Principais alvos das terapias personalizadas. Ao estudar as células cancerosas e como elas reagem ao ambiente, pesquisadores descobriram que mutações específicas contribuem para o desenvolvimento de cânceres específicos. Com esse conhecimento, eles estão desenvolvendo terapias que podem induzir apoptose das células tumorais; impedir a proliferação celular; impedir invasão e metástase; reforçar o sistema imunológico; impedir angiogênese (formação de vasos sanguíneos) - (Figura original - Desenhos ilustrativos retirados do SketchUp Pro 2019| 3D e do banco de imagens gratuito *Genetics Stock Images And Stock Footage*).



Ensaio clínico - Estudo de investigação da eficácia e segurança da administração de medicamentos para o tratamento de determinada doença.

Histiocitoses - Refere-se a um número excessivo de histiócitos (macrófagos teciduais). O termo é normalmente usado para se referir a um grupo de doenças raras que compartilham esta característica comum.

Pediatric MATCH é um **ensaio clínico** americano de tratamento de câncer para crianças e adolescentes, de 0 a 21 anos de idade, através do qual está sendo testado o uso de terapias-alvo para pacientes pediátricos com tumores sólidos avançados, tumores cerebrais e **histiocitoses**. Neste estudo, pacientes que não respondem ao tratamento convencional são encaminhados para este ensaio clínico, que é baseado nas alterações genéticas encontradas em tais tumores. Todas as drogas são consideradas experimentais em crianças e adolescentes porque nunca foram antes testadas; entretanto, foram testadas e,

em alguns casos, aprovadas para adultos, tendo demonstrado atividade contra alterações genéticas específicas. O MATCH pediátrico também ajudará médicos e pesquisadores a aprender mais sobre a frequência com que cânceres pediátricos carregam mutações em genes que podem ser alvo de medicamentos específicos e sobre a resposta dos pacientes a estes tratamentos. Também os ajudará a entender quais alterações genéticas ocorrem nos cânceres pediátricos que pioram ou retornam após o tratamento padrão. A Figura 6 ilustra como o MATCH funciona e para quais genes já existem terapias-alvo.

CÂNCER NA INFÂNCIA: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA?

Embora os tumores na infância possam ser classificados como raros, apresentam grande importância do ponto de vista de saúde pública e alguns dos fatores a isso relacionados estão listados a seguir:

1- As estatísticas contam toda a história?

A estimativa global de novos casos anuais de câncer infantil representa uma subestimativa reconhecida, atribuída à falta de registros de câncer na grande maioria dos países de baixa renda, registros incompletos e/ou erros de diagnóstico.

2- O câncer infantil tem fronteiras?

Em países desenvolvidos e em alguns países em desenvolvimento, como o Brasil, o câncer representa a principal causa de morte não acidental entre crianças e adolescentes. Embora a mortalidade infantil devido a doenças infecciosas tenha sido significativamente reduzida em todo o mundo, as mortes por câncer infantil estão aumentando. Os especialistas em saúde pública acreditam que essa taxa de aumento é motivo de preocupação.

3- O câncer infantil é curável?

Sim, mas há desigualdade e disparidade significativas nas taxas de sobrevivência entre os países. De fato, mais de 70% do câncer infantil é curável com os esquemas modernos de terapia. No geral, este aumento tem sido observado desde meados da década de 1970, quando a taxa de sobrevivência de cinco anos foi de aproximadamente 60%. Ainda assim, as taxas de sobrevivência variam, dependendo do tipo de câncer e de fatores como a infraestrutura do sistema de saúde do país, a cultura médica e as condições socioeconômicas. Em países menos desenvolvidos, as taxas de sobrevivência são tão baixas quanto 10-20%, o que significa que sobreviverão apenas 1-2 crianças de cada 10 que são diagnosticadas com câncer. Por outro lado, em países desenvolvidos, as taxas de sobrevivência podem ser de 80-90%. As razões para essa significativa desigualdade são: falta de informação sobre sinais

MATCH

Molecular Analysis for Therapy Choice



Crianças e adolescentes entre 0-21 anos
Ensaio clínico para tratamento de precisão de tumores sólidos avançados



Testes genéticos para identificação de mutações somáticas e germinativas

Terapia alvo para mutações nos genes:

MET

EGFR

HER2

NTRK

FGFR

SMO/PTCH1

cKIT

mTOR

PTEN

TSC1/TSC2

Figura 6.

Pediatric match. Ensaio clínico americano de tratamento de câncer para crianças e adolescentes, de 0 a 21 anos de idade, que está testando o uso de medicamentos de precisão para pacientes pediátricos com tumores sólidos avançados. O *match* pediátrico está sendo realizado em cerca de 200 hospitais infantis, centros médicos universitários e centros de câncer nos Estados Unidos que fazem parte do *Children's Oncology Group (COG)*. Neste estudo, pacientes com tumores que não respondem ao tratamento são designados para um tratamento experimental baseado nas alterações genéticas encontradas em seus tumores. As alterações genéticas são identificadas por meio do sequenciamento genômico (Figura original - Desenhos ilustrativos retirados do banco de imagens gratuito *smart.servier.com* e do banco de imagens gratuito *Genetics Stock Images And Stock Footage*).

precoces e sintomas de câncer infantil, diagnóstico tardio, diagnóstico incorreto, acesso difícil e/ou custos proibitivos de tratamento e medicamentos.

4- As crianças vão viver mais, mas viverão com qualidade?

Até a década de 70, a grande maioria das crianças portadoras de tumores faleciam. O objetivo do tratamento era alcançar a cura a qualquer preço e a maioria dos efeitos tardios não eram conhecidos pois a sobrevivência era baixa. Com o aumento das taxas de cura, tem sido observado o impacto dos efeitos tardios relacionados ao tratamento na qualidade de vida dos adultos jovens. Os efeitos tardios do tratamento podem se manifestar mais precocemente

Anamnese familiar –

Anamnese (do grego *ana*, trazer de novo e *mnesis*, memória) é uma entrevista realizada pelo profissional de saúde ao seu doente, que tem a intenção de ser um ponto inicial para o diagnóstico de uma doença. No caso da familiar, é perguntado ao paciente sobre sua família e suas condições de trabalho e vida. Procura-se alguma relação de hereditariedade das doenças.

ou a longo prazo, dependendo do tratamento utilizado e da idade da criança ao ser exposta ao tratamento. A Sociedade Americana de Câncer publicou em 2017 uma cartilha com os principais efeitos tóxicos decorrentes do tratamento (American Cancer Society – Late Effects of Childhood Cancer Treatment - <https://www.cancer.org/treatment/children-and-cancer/when-your-child-has-cancer/late-effects-of-cancer-treatment.html> - acesso em maio de 2019). Os estudos mostram a ocorrência de atraso de desenvolvimento e déficits cognitivos em alguns pacientes. Além desses efeitos ligados à radioterapia, alguns, como os endocrinológicos (crescimento e hipotireoidismo), podem não ser manifestados nos primeiros anos após o término do tratamento. Alguns efeitos provocados pela quimioterapia podem também se manifestar mais tardiamente como, por exemplo, insuficiência renal, cardiopatia e perda de audição. Adicionalmente, os estudos ainda alertam para problemas de fertilidade e também de tumores subsequentes. Além disso, os dados mostram que tumores raros apresentam uma sobrevida menor em até 5 anos e também após a idade de 40 anos, o que poderia ser explicado pelo desconhecimento da biologia tumoral e de tratamentos mais específicos.

Diversos estudos provenientes de colaborações internacionais vêm reforçando

a importância de investimentos em pesquisas relacionadas ao câncer infantil. A associação de fatores que expliquem a tumorigênese parte de uma caracterização das informações clínicas, **anamnese familiar**, e outras condições do paciente para futuras correlações com dados moleculares e genéticos, tudo isso visando um diagnóstico mais rápido e preciso, e melhorias no tratamento.

PARA SABER MAIS

AGUIAR, T. F. M. *Estudo genômico do tumor embrionário hepatoblastoma*. São Paulo; 2019. Tese de doutorado - Fundação Antônio Prudente.

[Anonymus] An early start on tackling childhood cancers. *Nature*; v. 543, p. 590. 2017.

BULTERYS, M, GOODMAN, M. T., SMITH, M. A., et al. Hepatic tumors. In: RIES, L. A., SMITH, M. A., GURNEY, J. G., et al. editors. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program 1999. p.91-8. (NIH Pub. nº 99-4649).

GRÖBNER, S. N., WORST, B. C., WEISCHENFELDT, J., et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature*, v. 555, p. 321-7, 2018.

GRUPO DE APOIO AO ADOLESCENTE E À CRIANÇA COM CÂNCER (GRAACC). *Câncer Infante juvenil no Brasil*. São Paulo; GRAACC; 2019. Disponível em: <URL: <https://graacc.org.br/cancer-infantil/>> [2019 mai 25].

MARIS, J. M. , DENNY, C. T. Focus on embryonal malignancies. *Cancer Cell*; v. 2, p. 447-50 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro; INCA; 2018. Disponível em: <URL: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>> [2019 mai 25].

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. *Câncer infante juvenil - versão para Profissionais de Saúde*. Rio de Janeiro; INCA; 2018. Disponível em: <URL: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil/profissional-de-saude>> [2019 mai 25].

RARECARE. *Surveillance of Rare Cancers in Europe*. Available from: <URL: <http://www.rarecare.eu>> [2018 out 10].

SWEET-CORDERO EA, BIEGEL JA. The genomic landscape of pediatric cancers: Implications for diagnosis and treatment. *Science*, v. 363, n. 6432, p.1170-1175, 2019.

