

Apresentação clínica dos tumores sólidos mais comuns na infância e adolescência

Clinical presentation of the most common solid tumors in childhood and adolescence

Eduardo Ribeiro Lima¹, Karine Corrêa Fonseca¹, Eliana Cavacami¹, Karla Emilia de Sá Rodrigues², Cássio da Cunha Ibiapina³, Benigna Maria de Oliveira³

RESUMO

O câncer infanto-juvenil é uma doença relativamente rara, sendo responsável por 0,5-3% do total de casos de câncer. Entretanto, ainda é causa de grande morbimortalidade em pacientes nessa faixa etária em nosso meio. Diagnóstico precoce e tratamento em centros especializados são essenciais para o aumento da sobrevida em longo prazo.

Objetivo: alertar o pediatra a respeito da importância do reconhecimento precoce das principais neoplasias malignas da infância e adolescência, dando ênfase à epidemiologia e apresentação clínica dos tumores sólidos. **Métodos:** foram selecionadas 26 referências bibliográficas em pesquisa realizada nas bases de dados Medline e no LILACS, em português, espanhol e inglês, utilizando-se as palavras-chave câncer infanto-juvenil, apresentação clínica, sobrevida.

Palavras-chave: Neoplasias; Sobrevida; Pediatria; Criança; Lactente; Pré-Escolar; Adolescente

¹Especialista em Oncologia Pediátrica

²Mestre em Pediatria e Especialista em Oncologia Pediátrica

³Doutor(a) em Pediatria e Professor(a) do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais

ABSTRACT

Pediatric cancer is a rare disease, representing 0,5-3% of the amount of cases of cancer. Unfortunately, it is still one of the principal causes of death in this group of patients in our country. Make an early diagnosis and guide these patients to specialized center of treatment are essential steps to get a better prognosis for this population.

Objective: to provide some knowledge about the most common malignant tumors of the childhood and adolescence, with special emphasis in their epidemiology and the clinical presentation of the solid tumors. Methods: Literature review related to pediatric cancer. Twenty five bibliographic references were selected in research carried out in the Medline and LILACS database in Portuguese, Spanish and English using the key words pediatric cancer, clinical presentation, survival.

Key words: Neoplasms; Survivorship (Public Health); Pediatrics; Child; Infant; Child, Preschool; Adolescent

INTRODUÇÃO

O câncer atinge mais de dez milhões de pessoas anualmente em todo o mundo, sendo responsável por aproximadamente seis milhões de óbitos a cada ano. O câncer infanto-juvenil, entretanto, é bem mais raro, sendo responsável por 0,5-3% do total de casos, o que corresponde a uma incidência que varia entre 70 e 160 casos por milhão de habitantes ao ano, em diferentes populações do mundo.^{1,2} Sua incidência tem aumentado nas últimas décadas. Entretanto, esse aumento pode estar associado à melhoria de métodos diagnósticos e de notificação.

Instituição:

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência:

Eduardo Ribeiro Lima
Av. Bernardo Monteiro 809 – Bairro: Sta Efigênia
Belo Horizonte – MG
CEP 30150-281
E-mail: eduardorlima@hotmail.com

A introdução de esquemas de tratamento multimodal (associações de cirurgia, radioterapia e quimioterapia) desde a década de 60, juntamente com a maior compreensão da biologia do tumor, a criação de equipes e centros especializados em oncologia pediátrica, acarretou aumento na sobrevivência dos pacientes pediátricos com câncer.^{3,4} Novas modalidades terapêuticas, como terapia gênica, anticorpos monoclonais, transplante de células progenitoras hematopoiéticas e vacinas dendríticas, entre outras, vêm sendo desenvolvidas para aumentar ainda mais esses índices. Em países desenvolvidos, ou mesmo entre crianças tratadas em centros de referência nacionais, a probabilidade de sobrevivência livre de doença em cinco anos se aproxima de 80%. Por outro lado, estudos populacionais mostram probabilidade de sobrevivência livre de doença em longo prazo entre 37-51% em diferentes populações no Brasil e em outros países em desenvolvimento.^{1,2,4-7}

A probabilidade de sobrevivência entre adolescentes na faixa etária de 15-19 anos é ainda menor, seja pela biologia dos tumores que os afetam, seja pela sua baixa inclusão em protocolos de tratamento; a maioria desses pacientes é tratada em serviços de oncologia clínica, embora aproximadamente dois terços de seus tumores sejam típicos da faixa etária pediátrica. Provavelmente, esse grupo de pacientes teria melhor prognóstico se fosse tratado de acordo com protocolos pediátricos.⁸⁻¹⁰

Diagnóstico precoce e facilidade de acesso aos recursos e centros de tratamento especializado do câncer infanto-juvenil são essenciais para melhorar as taxas de cura. Desta forma, é essencial que a comunidade pediátrica esteja motivada e informada sobre os sinais e sintomas das neoplasias que acometem crianças e adolescentes.¹¹

O aumento da sobrevivência de crianças e adolescentes com câncer tem ocasionado crescimento da população de adultos "sobreviventes ao câncer infanto-juvenil", estimando-se que na próxima década o número desses sobreviventes seja de um em cada 300 adultos. Esse aspecto tem grande relevância, do ponto de vista social, considerando que esses indivíduos necessitam de acompanhamento específico que permita sua reinserção na sociedade, de maneira a ter uma vida produtiva e digna, mesmo na presença de seqüelas ocasionadas pela doença ou por seu tratamento.¹²

O objetivo deste artigo é fornecer, aos pediatras e demais profissionais da área de saúde, conhecimentos que facilitem o diagnóstico precoce dos diferentes tipos de neoplasias malignas da infância e adolescência, com ênfase em sua epidemiologia e na apresentação clínica dos tumores sólidos.

EPIDEMIOLOGIA

O câncer infanto-juvenil representa 0,5-3% do total de neoplasias malignas. Estudos epidemiológicos norte-americanos estimam a incidência de 1 caso para cada 7.000 habitantes na faixa etária pediátrica por ano. No Brasil, existe carência de estudos de incidência do câncer em nível nacional, apesar da implantação de Registros de Câncer de Base Populacional nas últimas décadas.^{1,2} A análise de variações demográficas na prevalência do câncer torna-se extremamente importante no sentido de identificar as necessidades peculiares de cada região e estabelecer programas de prevenção e mecanismos de encaminhamento dos pacientes aos centros de referência em oncologia pediátrica.

Em países desenvolvidos, o câncer é responsável pelo segundo maior número de óbitos entre zero e 19 anos, ficando atrás apenas das causas acidentais. No Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento, a mortalidade pelo câncer ainda é superada por aquela ocasionada pelas doenças infecciosas e respiratórias, especialmente no período neonatal e em lactentes.^{1,2} Entretanto, em São Paulo, alguns estudos já colocam o câncer como a principal causa de morte em crianças entre cinco e 14 anos.^{11,13}

O câncer infanto-juvenil difere dos tumores mais comuns em adultos em diversos aspectos: localização, tipo histológico e comportamento clínico. Os tumores que acometem pacientes pediátricos correspondem a um grupo altamente específico, geralmente de origem embrionária, do sistema retículo-endotelial, do sistema nervoso central, do tecido conectivo ou de vísceras, ao passo que os tumores de origem epitelial (predominantes em adultos) são extremamente raros nesse grupo.

As faixas etárias mais precoces (zero a quatro anos) são as mais propensas ao desenvolvimento do câncer, com exceção de linfomas de Hodgkin, carci-

nomas e tumores ósseos, bem como tumores de células germinativas primários do ovário, que são mais frequentemente encontrados nos adolescentes.^{11,13}

Sabe-se, ainda, que do ponto de vista clínico-evolutivo, as neoplasias em pacientes pediátricos tendem a apresentar menor período de latência, quase sempre se desenvolvem rapidamente (especialmente o *pool* de células das leucemias agudas e linfomas não Hodgkin que chegam a duplicar em 48–72 horas) e são tumores agressivos e invasivos. Por outro lado, na maioria dos casos, respondem melhor à quimioterapia, visto que a maior parte dos quimioterápicos possui mecanismos de ação relacionados ao bloqueio ou interrupção do ciclo celular e indução de apoptose.²

As leucemias são as neoplasias mais comuns em oncologia pediátrica, correspondendo a aproximadamente 25-33% de todas as doenças malignas em pacientes com menos de 15 anos de idade. A leucemia linfocítica aguda (LLA) é responsável por aproximadamente 75% dos casos. A leucemia mielóide aguda (LMA) representa cerca de 20% dos casos e a leucemia mielóide crônica (LMC) corresponde a menos de 5% dos pacientes.^{2,12,13}

Os linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin, em conjunto, correspondem ao terceiro maior grupo de neoplasias infanto-juvenis – em torno de 10-15% dos casos. No entanto, em alguns países da África, especialmente aqueles situados abaixo do Saara, são as neoplasias malignas mais prevalentes, provavelmente devido à alta prevalência do vírus Epstein-Baar naquela região e sua associação com as referidas neoplasias.¹³

Entre os tumores sólidos, destacam-se os do Sistema Nervoso Central (SNC), que correspondem a cerca de 20-25% do total das neoplasias malignas da infância e adolescência. Alguns autores vêm mostrando aumento na incidência desse tipo de câncer, o qual é atribuído a um aprimoramento dos métodos diagnósticos de imagem, especialmente a ressonância magnética. Em alguns centros, esses tumores já se tornaram mais frequentes que as próprias leucemias.^{13,14}

O neuroblastoma (8-10%), os tumores renais (especialmente o tumor de Wilms - 6%), os sarcomas ósseos (osteossarcoma e tumores da família Ewing - 5-7%), os sarcomas de partes moles (rabdmiossarcoma e outros - cerca de 5%), os tumores de células germinativas (3%), retinoblastoma (1-2%), os tumores hepáticos (principalmente hepatoblastoma - 0,5-

2%) são responsáveis pela maior porção de todos os outros tumores malignos infanto-juvenis. Completam o grupo algumas neoplasias de origem epitelial: melanoma, carcinomas de nasofaringe, de tireóide, de supra-renal (cuja incidência é 10 vezes maior no Sul e Sudeste do Brasil que no resto do mundo¹⁵) e outros tumores mais raros nessa faixa etária.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A seguir, serão abordados os principais aspectos da apresentação clínica dos tumores sólidos malignos mais prevalentes em oncologia pediátrica. A apresentação de leucemias e linfomas, bem como aspectos referentes ao tratamento, não serão referidos neste artigo.

TUMORES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Os tumores do SNC são o grupo de tumores sólidos mais comuns na população infanto-juvenil. Eles são de histologia embrionária em sua maioria e compreendem os seguintes tipos: meduloblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) supratentorial,ependimoma, gliomas (ou tumores das células da glia: astrocitoma, oligodendroglioma e outros) de baixo grau, gliomas de alto grau, tumor de tronco cerebral, tumores intramedulares (especialmente astrocitoma e ependimoma), tumor de vias ópticas, tumores da pineal, tumores de células germinativas do SNC, craniofaringiomas, tumores do plexo coróide e outros menos comuns. Geralmente prevalecem na primeira década de vida, com exceção dos gliomas supratentoriais, que são mais comuns em adolescentes.^{16,17}

As manifestações clínicas variam de acordo com o tipo histológico do tumor, sua localização primária, a idade e o grau de desenvolvimento neuropsicomotor da criança. Podem estar relacionadas a comprometimento direto pela lesão (por infiltração / compressão) ou à hipertensão intracraniana (cefaléia e vômitos matinais, letargia). Em crianças menores, podem cursar com irritabilidade, anorexia, atraso ou mesmo regressão do desenvolvimento e aumento do perímetro cefálico; em escolares, pode-se notar déficit de aprendizado, alterações de comportamento, além de cefaléia que geralmente é intermitente, de longa evolução, com piora progressiva e que usual-

mente não responde aos tratamentos habituais. Papiledema é um sinal tardio, podendo ser notado meses após o surgimento de outros sintomas.

Quando o tumor é de localização supratentorial, o principal sintoma é a cefaléia; convulsões ocorrem em cerca de 25% dos casos e podem ocorrer ainda déficits motores dependendo da área acometida. Tumores infratentoriais causam déficit de equilíbrio, ataxia, alterações da fala e coordenação, tremores grosseiros, nistagmo e “torcicolo”.

Alterações relacionadas aos nervos cranianos podem indicar comprometimento de tronco encefálico. Tumores hipotalâmicos ou supra-selares podem estar associados a alterações endocrinológicas. Tumores de vias ópticas podem cursar com déficit visual. Os tumores medulares geralmente têm como primeira manifestação clínica a dor, podendo associar-se disfunção urinária, intestinal e motora.

Aproximadamente 15% desses tumores apresentam disseminação ao diagnóstico, seja para outras regiões no próprio SNC, seja disseminação extradural. Entre eles destacam-se: meduloblastoma, ependimoma, glioma de alto grau e tumores de células germinativas.¹⁸

NEUROBLASTOMA

Neuroblastoma é o tumor sólido extradural mais prevalente em oncologia pediátrica. Corresponde ao tipo histológico mais indiferenciado de sua linhagem que, dependendo do grau de maturação celular, ainda compreende o ganglioneuroblastoma e o ganglioneuroma. Suas células têm origem no sistema nervoso autônomo; desta forma, os principais sítios primários dessas neoplasias são a porção medular das glândulas supra-renais e os gânglios nervosos paravertebrais. Aproximadamente 65-70% são de localização abdominal, 25% se manifestam por massas torácicas (mediastino posterior) ou cervicais, 5% estão presentes em região da pelve e, em 1% dos casos, não é possível identificar um tumor primário. Metástases podem ocorrer em fígado, ossos, medula óssea, pele-subcutâneo e em linfonodos à distância; cérebro e pulmões podem ser acometidos em casos mais avançados.¹⁹

O neuroblastoma é o tumor de comportamento mais variável em oncologia pediátrica, sendo considerado “enigmático” por alguns autores; existem formas que acometem crianças menores de um ano

(neuroblastoma IV-s), que podem regredir espontaneamente, e outras extremamente agressivas, que se disseminam rapidamente e cujo prognóstico é bastante reservado. Estudos mostram que sua agressividade pode estar relacionada à presença de oncogenes (amplificação do gene *n-myc*, por exemplo), responsáveis por estimular a gênese tumoral.²⁰ Pode ser identificado em recém-nascidos, lactentes, pré-escolares, escolares e até em adolescentes, embora 89% dos casos sejam diagnosticados em menores de cinco anos.¹⁹

TUMOR DE WILMS (OU NEFROBLASTOMA)

O tumor de Wilms é o tumor renal maligno mais comum da infância, correspondendo a 90% dos casos. Tem origem no tecido metanéfrico primitivo e pode apresentar um ou mais dos seus subtipos histológicos: epitelial, estromal e blastematoso. A idade média ao diagnóstico é de três anos e seis meses, sendo mais raro a partir dos seis anos. Quando acomete ambos os rins, a faixa etária é ainda mais precoce. Pode estar associado a diversas anomalias (aniridia – ausência da íris, hemi-hipertrofia, criptorquidia, hipospádia, “rim em ferradura”) e síndromes genéticas (Beckwith-Wiedemann, Denys-Drash, WAGR – Wilms, aniridia, anomalias geniturinárias, retardo mental – e outras).²¹

A principal manifestação do tumor de Wilms é a massa abdominal; geralmente, essas massas são bastante volumosas ao diagnóstico. Muitas vezes os familiares relatam aumento de volume abdominal há meses, sem que essas massas tivessem sido detectadas em atendimentos médicos anteriores. Devido à presença da cápsula renal, elas tendem a respeitar a linha média do abdome, não sendo palpável no lado oposto ao rim de origem, ao contrário de outros tumores abdominais. Dor, hematuria, febre e hipertensão arterial podem estar associadas.²²

Metástases podem estar presentes mesmo ao diagnóstico, especialmente nos pulmões (acima de 80% dos casos metastáticos nessa fase têm lesões pulmonares) e nos ossos.

TUMORES ÓSSEOS

Os tumores ósseos, ao contrário da maior parte dos tumores em oncologia pediátrica, são mais fre-

qüentes nos adolescentes. Muitos autores correlacionam o surgimento dessas neoplasias ao estirão do crescimento, comum nessa faixa etária. O osteossarcoma corresponde a 35% de todos os tumores ósseos e é o mais comum na segunda década de vida, enquanto o sarcoma de Ewing predomina em menores de 10 anos.

Dor óssea em local envolvido, com três meses ou mais de evolução, com ou sem aumento de partes moles associado é a principal manifestação do osteossarcoma. Além do aumento de volume, podem existir circulação venosa exacerbada e mesmo úlceras no local em tumores mais volumosos. Fratura patológica pode estar presente. A localização mais comum do osteossarcoma é na porção distal do fêmur e proximal da tíbia (cerca de 60% dos casos), embora possa acometer outros ossos, como pelve, costelas e mesmo a mandíbula. Metástases podem estar presentes em 20-40% dos casos ao diagnóstico de osteossarcoma, especialmente para pulmões e ossos.²³

O sarcoma de Ewing ou, de acordo com a nomenclatura atual, “tumores da família Ewing” – sarcoma de Ewing ósseo e extra-ósseo, PNET periférico e tumor de Askin – também se manifesta por dor (especialmente quando há acometimento ósseo), muitas vezes intermitente, e aumento de volume local. Pode se localizar em extremidades – membros inferiores (35%) e superiores (8%) – especialmente na diáfise de ossos longos, pelve (26%), parede torácica (20%), coluna (8%) e crânio (3%). Febre pode estar presente em até um terço dos casos e estar associada a edema e calor local, sendo o tumor muitas vezes confundido com processo infeccioso (osteomielite), retardando seu diagnóstico. Fratura patológica também pode ocorrer. Metástases pulmonares, ósseas e em medula óssea são as mais comuns e podem ser detectadas em 25% dos pacientes ao diagnóstico, embora alguns autores acreditem que até 80% dos pacientes apresentem metástases microscópicas.

TUMORES DE PARTES MOLES _____

O rabdomyosarcoma é o tumor de partes moles mais comum da infância, sendo mais prevalente em meninos (60% dos casos) e tem pico de incidência aos cinco anos de idade. Podem ser classificados, de acordo com seu subtipo histológico, em: embrionário, botrióide, de células fusiformes e alveolar, sendo este último de maior agressividade. Outros

sarcomas de partes moles, como o fibrossarcoma, sarcoma sinovial, tumor maligno da bainha do nervo periférico, têm incidência maior na adolescência.

A manifestação clínica desses tumores está relacionada principalmente com a sua localização e o volume de suas massas e também com a presença ou ausência de metástases. O rabdomyosarcoma é um tumor derivado de células mesenquimais imaturas – musculatura esquelética ou outras – podendo ocorrer nas mais diferentes partes do corpo, desde que haja representação desses tecidos. Seus principais sítios primários são: cabeça e pescoço – incluindo parameningeos e de órbita, trato genitourinário (bexiga, próstata, vagina, útero, paratesticular), tronco (incluindo retroperitoneais) e extremidades. Cerca de 10% ocorrem em sítios pouco habituais, como tumores primários do pulmão, dificultando o diagnóstico.²⁴

TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS _____

Os tumores de células germinativas (TCG) compreendem um grupo de tumores benignos e malignos bastante distintos: teratomas, germinomas, tumores de seio endodérmico, coriocarcinomas, carcinomas embrionários e tumores mistos. Acometem pacientes de diferentes faixas etárias, desde lesões congênicas, até adolescentes, especialmente meninas, com tumores ovarianos. Ocorrem também em adultos.

Os TCGs são originários das células germinativas primordiais, que sofrem alterações em seu processo de migração da crista neural até as gônadas, ainda na fase embrionária. Desta forma, podem gerar tumores no SNC, região cervical, mediastino, abdominais, sacrococcígeos e gonadais. Suas tumorações geralmente respeitam a linha média, muitas vezes são assintomáticas e quando apresentam sintomas, estes vão estar relacionados ao tamanho e local das mesmas. Marcadores séricos como a α -fetoproteína e o β -HCG estão presentes em associação a alguns subtipos e têm valor tanto para o prognóstico quanto para seguimento.

RETINOBLASTOMA _____

Retinoblastoma é o tumor intra-ocular mais comum na infância. Origina-se da retina embrionária e é um tumor congênito, embora muitas

vezes não possa ser detectado ao nascimento. Pode ocorrer em um ou mais focos dentro do olho, ser uni ou bilateral, sendo que, em muitos casos, há intervalo de meses entre a detecção do tumor primário e o do olho contralateral. Está associado ao gene “RB”, regulador do ciclo celular, que tem muita importância no desenvolvimento de estudos da genética do câncer. Leucocoria ou “reflexo do olho do gato” é o principal sinal da doença e pode ser detectada em fotos com *flashes*, por familiares ou em serviços de saúde. Outros sinais e sintomas: estrabismo, “olho vermelho”, dor e déficit visual.²⁵

TUMORES HEPÁTICOS

Tumores hepáticos correspondem a 0,5-2% das neoplasias da infância. Entre estas, 55-65% são malignas e o hepatoblastoma é o principal representante. Sua idade média de diagnóstico é de um ano e seis meses e 95% dos casos ocorrem até os quatro anos. Na maioria dos casos apresenta-se com massa abdominal assintomática²⁶, muitas vezes volumosa. Anorexia, perda de peso e dor ocorrem em casos mais avançados. Icterícia verifica-se em apenas 5% dos casos. Virilização, esplenomegalia, trombocitose e febre também podem existir.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria das crianças diagnosticadas com câncer nas décadas de 60 e 70 morria da doença. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento do câncer infanto-juvenil, no nosso meio ele ainda é responsável por elevados índices de morbimortalidade. Para que ocorra aumento na sobrevivência das crianças e adolescentes acometidos por neoplasias malignas, é essencial que seja feito o diagnóstico precoce da doença e que eles sejam prontamente encaminhados para centros de referência em oncologia pediátrica, nos quais recebam tratamento multidisciplinar. Com a instituição de tratamento específico, seja com cirurgia, radioterapia e quimioterapia, seja com o uso de novas modalidades terapêuticas, aproximadamente 80% das crianças e adolescentes podem ser curados.

REFERÊNCIAS

1. Diniz AB, Regis CA, Brito NP, Conceição LS, Moreira LMA. Perfil epidemiológico do câncer infantil em população atendida por uma unidade de oncologia pediátrica em Salvador – Bahia. *Rev Cienc Med Biol*. 2005 maio-ago; 4(2):131-9.
2. Braga PE, Latorre MRDO, Curado MPC. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevivência em Goiânia (Brasil) e outros países. *Cad Saúde Pública*. 2002 jan-fev; 18(1):33-44.
3. McGregor LM, Metzger ML, Sanders R, Santana VM. Pediatric cancer in the new millennium, dramatic progress, new challenges. *Oncology*. 2007 June; 21(7):809-20.
4. Meadows AT. Pediatric cancer survivorship: research and clinical care. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 10; 24(32):5160-5.
5. Pritchard-Jones K, Stiller C. What can we learn from geographical comparisons of childhood cancer survival? *Br J Cancer*. 2007 May 21; 96(10):1493-7.
6. D’Angio GJ, Vietti TJ. Old man river. The flow of pediatric oncology. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001 Aug; 15(4):599-607.
7. Herrera JM, Krebs A, Harris P, Barriga F. Childhood tumors. *Surg Clin North Am*. 2000 Apr; 80(2):747-60.
8. Ferrari A, Bleyer A. Participation of adolescents with cancer in clinical trials. *Cancer Treat Rev*. 2007 Nov; 33(7):603-8.
9. Bleyer WA. *Med Pediatr Oncol*. Cancer in old adolescents and young adults: epidemiology, diagnosis, treatment, survival, and importance of clinical trials. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Jan; 38(1):1-10.
10. Burke ME, Albritton K, Marina N. Challenges in the recruitment of adolescents and young adults to cancer clinical trials. *Cancer*. 2007 Dec 1; 110(11):2385-93.
11. Petrilli AS, Carneiro Júnior JL, Cypriano M, Angel A, Toledo S. Diferenças clínicas, epidemiológicas e biológicas entre o câncer na criança e no adulto. *Rev Bras Cancerol*. 1997 jul-set; 43(3):191-203.
12. Latorre MRDO. Epidemiologia dos tumores da infância. In: Camargo B, Lopes LF. *Pediatria oncológica: noções fundamentais para o pediatra*. São Paulo: Lemar; 2000. p. 7-27.
13. Gurney JG, Bondy ML. Epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott; 2003. p. 1-13.
14. Bleyer WA. Epidemiologic impact of children with brain tumors. *Childs Nerv Syst*. 1999 Nov; 15(11-12):758-63.
15. Ribeiro RC, Figueiredo B. Childhood adrenocortical tumors. *Eur J Cancer*. 2004; 40:1117-26.
16. Blaney SM, Kun LE, Hunter J, Rorke-Adams LB, Lau C, Strother D, Pollack IF. Tumors of the Central Nervous

- System. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott; 2003. p.786-864.
17. Pollack IF Pediatric brain tumors. *Semin Surg Oncol.* 1999 Mar; 16(2):73-90.
 18. Kampman WA, Kros JM, De Jong THR, Lequin MH. Primitive neuroectodermal tumours (PNETs) located in the spinal canal; the relevance of classification as central or peripheral PNET. *J Neuro Oncol.* 2006; 77:65-72.
 19. Brouder GM, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott; 2003. p.933-70.
 20. Schwab M, Alikato K, Klempnauer KH, et al. Amplified DNA with limited homology to myc cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumour. *Nature.* 1983; 305:245-8.
 21. Jadresic L, Leake J, Gordon I, Dillon MJ, Grant DB, Pritchard J, et al. Clinicopathologic review of twelve children with nephropathy, Wilms' tumour, and genital abnormalities (Drash syndrome). *J Pediatr.* 1990; 117:717-25.
 22. Weitzman S. Nephroblastoma. In: Voute PA, Kalifa C, Barrett A. Cancer in children – clinical management. Oxford: SIOP; 1998. p.259-73.
 23. Longhi A, Errani C, De Paolis M, Mercuri M, Bacci G. Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: state of the art. *Cancer Treat Rev.* 2006 Oct; 32(6):423-36.
 24. Wexler LH, Meyer WH, Helman LJ. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott; 2003. p.971-1001.
 25. Margo CE, Zimmerman LE. Retinoblastoma: the accuracy of clinical diagnosis in children treated by enucleation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1983; 20:227-9.
 26. Bellani FF, Massimino M. Liver tumors in childhood: epidemiology and clinics. *J Surg Oncol Suppl.* 1993;3:119-21.
-