

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Incidência, Mortalidade e Sobrevida de Leucemia e Linfoma no Município de Fortaleza, Ceará”

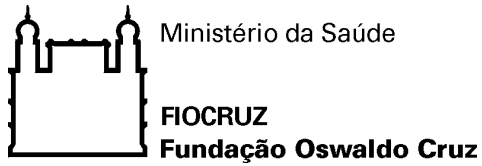
por

Juliana Moreira de Oliveira Ferreira

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública e Meio Ambiente.

Orientadora principal: Prof.^a Dr.^a Rosalina Jorge Koifman
Segunda Orientadora: Prof.^a Dr.^a Gina Torres Rego Monteiro

Rio de Janeiro, junho de 2010.



Esta dissertação, intitulada

“Incidência, Mortalidade e Sobrevida de Leucemia e Linfoma no Município de Fortaleza, Ceará”

apresentada por

Juliana Moreira de Oliveira Ferreira

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Maria do Socorro Pombo-de-Oliveira
Prof. Dr. Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva
Prof.^a Dr.^a Rosalina Jorge Koifman – Orientadora principal

Dissertação defendida e aprovada em 10 de junho de 2010.

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

F383 Ferreira, Juliana Moreira de Oliveira
Incidência, mortalidade e sobrevida de leucemia e linfoma no
Município de Fortaleza, Ceará. / Juliana Moreira de Oliveira Ferreira.
Rio de Janeiro: s.n., 2010.
106 f., tab., graf.

Orientador: Koifman, Rosalina Jorge
Monteiro, Gina Torres Rego
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio
Arouca, Rio de Janeiro, 2010

1. Neoplasias. 2. Criança. 3. Leucemia. 4. Linfoma. 5. Incidência. 6.
Mortalidade. 7. Sobrevida. I. Título.

CDD - 22.ed. – 616.994

**Para meus pais,
pela dedicação e amor
sempre.**

AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar presente em todos os momentos da minha vida, ajudando-me a superar todos os obstáculos.

Aos meus pais, que formaram meu caráter, me ensinaram pelo exemplo e me incentivaram sempre. Espero ter retribuído e ter feito de vocês pais orgulhosos.

À minha irmã Nathalia e ao meu cunhado Paulo, pois estiveram sempre torcendo por mim. Obrigada pela força.

Ao Renato, meu companheiro, sempre do meu lado, compreendendo meu mau humor, minhas ausências e, mesmo assim, sempre me apoiando, estimulando para que alcançasse sucesso na vida.

Aos meus avós, tios, primos e afilhado, por compreenderem minhas ausências para que este sonho fosse realizado. Muito obrigado pelo amor, torcida e compreensão.

À Brunna e à Marcella, amigas para todas as horas. Muito obrigada pelo apoio e ombro amigo.

Aos amigos Julio, Rejane, Marceli e Marise, pelo apoio, força e paciência. Graças à dedicação de vocês, consegui!

Aos amigos do INCA Carlos, Rute, Bruna, Isabele, Elisângela, Maria do Carmo, Gold, Mônica, Luís Felipe, Fátima, Ângela. Obrigada pela força.

À Miren pela viabilização do projeto, pela dedicação e ajuda inestimável.

Aos Mestres, por ensinarem o que sei e, principalmente, por despertarem o desejo da busca de novos conhecimentos e, em especial, às minhas orientadoras Rosalina e Gina pela paciência e apoio ao longo dessa trajetória.

A todos que me ajudaram nesta jornada e que torceram muito por mim. Obrigada!

RESUMO

Analisou-se a tendência da incidência e da mortalidade para as leucemias e linfomas em Fortaleza/Ceará e sua distribuição segundo sexo e faixa etária. Estimou-se a sobrevida em cinco anos a partir de dados compilados pelo Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) do Município. A tendência da incidência e a sobrevida foram estimadas a partir das informações do RCBP de Fortaleza (1990-2002) e a tendência da mortalidade (1980-2007) a partir do Sistema de Informação sobre Mortalidade do Ministério da Saúde. As taxas de incidência e de mortalidade foram padronizadas pela população mundial e as tendências estimadas a partir de modelos de regressão linear. O tempo de sobrevida foi calculado da data do diagnóstico até a data do último contato ou óbito. As probabilidades acumuladas de sobrevida foram calculadas utilizando o estimador produto limite de Kaplan-Meier. Observou-se que as taxas de mortalidade para as leucemias apresentaram uma tendência decrescente durante todo o período, enquanto que, para os linfomas, as taxas mantiveram-se estáveis. Em relação à incidência, nota-se uma tendência decrescente não constante no início do período e, em anos mais recentes, uma estabilização tanto para as leucemias quanto para os linfomas. Das 191 crianças registradas por leucemia e das 78 por linfoma no RCPB de Fortaleza, no período de 01/01/1996 a 31/12/2002, 133 e 56 tiveram seguimento para as leucemias e linfomas, respectivamente. Nestas, a sobrevida em cinco anos foi de 49% para as leucemias e 57% para os linfomas. Esforços objetivando uma melhor estruturação organizacional do registro e a integração de instituições envolvidas (fontes notificadoras, secretarias municipais e estaduais) deverão ser empreendidos visando a imprimir uma maior qualidade nas informações.

Palavras-chave: Câncer Infantil, Leucemia, Linfoma, Incidência, Mortalidade, Tendência, Sobrevida

ABSTRACT**INCIDENCE, MORTALITY AND SURVIVAL OF LEUKEMIA AND LYMPHOMA IN FORTALEZA, CE - BRAZIL**

We analyzed the trend of incidence and mortality for the leukemia and lymphomas in Fortaleza, Ceará, and its distribution by sex and age. Survival was estimated in five years from data compiled by the Population-Based Cancer Registry (PBCR) in the city. The trend of incidence and survival were estimated from PBCR Fortaleza (1990-2002) database and mortality trends (1980-2007) from the Mortality Information System of the Brazilian Ministry of Health. Incidence and mortality rates were adjusted by World Population and trends were estimated from linear regression models. Survival time was calculated from the date of diagnosis to date of last contact or death. Cumulative probabilities of survival were calculated using the product limit estimator of Kaplan-Meier. It was observed that mortality rates for leukemia showed a decreasing trend throughout the period, while for the lymphomas, the rates remained stable. From the incidence, it was observed a not constant downward trend in the early period and a stabilization for both leukemia and lymphomas in more recent years. 191 children were diagnosed with leukemia and 78 with lymphoma, from Jan,1996 to Dec,2002. 133 and 56 were monitored for leukemia and lymphoma, respectively. Five-year survival was 49% for leukemia and 57% for lymphomas. Efforts aiming at a better organizational structure of the record and the integration of institutions involved (notifying sources, city and state) should be undertaken in order to print a higher quality of information.

Keywords: Childhood Cancer, Leukemia, Lymphoma, Incidence, Mortality, Trends, Survival

LISTA DE SIGLAS

ACCIS – Automated Childhood Cancer Information System
AIDS – Acquired Immune Deficiency Syndrome
CI5 –Vol IX – Cancer Incidence in Five Continents – Volume IX
CICI – Classificação Internacional do Câncer na Infância
CID – Classificação Internacional das Doenças
CID-10 – Classificação Internacional das Doenças, 10ª. edição
CID-O – Classificação Internacional das Doenças para Oncologia
DO – Declaração de Óbito
EAPC – Estimated Annual Percent Change
EB – Epstein-Barr
ER – Erro Padrão
EUA – Estados Unidos da América
EUROCARE - European Cancer Registry-Based Study of Survival and Care of Cancer Patients
HIV – Human Immuno Deficiency Virus
IARC – International Agency for Research on Cancer
IBGE – Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC – Intervalo de Confiança
IICC – International Incidence of Childhood Cancer
INCA – Instituto Nacional de Câncer
LATINFANCIA – Registro Latino-Americano de Câncer Pediátrico
LH – Linfoma de Hodgkin
LLA – Leucemia Linfoblástica Aguda
LMA – Leucemia Mieloide Aguda LMC – Leucemia Mieloide Crônica
LNA (LNLA) – Leucemia não Linfoblástica Aguda
LNH – Linfoma não-Hodgkin
NCI – National Cancer Institute
RCBP – Registro de Câncer de Base Populacional
SDO – Somente por Declaração de Óbito
SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results
SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade
SNC – Sistema Nervoso Central
SOBOPE – Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica
TIA – Taxa Média de Incidência
TMA – Mortalidade Ajustada por Idade
VM – Verificação Microscópica
WHO – World Health Organization

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI, 2ª edição) segundo Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC).....	99
QUADRO 2. Revisão bibliográfica da Incidência de Câncer na Infância, Mundo.....	27
QUADRO 3. Revisão bibliográfica da Mortalidade por Câncer na Infância, Mundo.....	33
QUADRO 4. Revisão bibliográfica da Sobrevida por Câncer na Infância, Mundo.....	43

2º ARTIGO

QUADRO 1. Descrição do número de casos de leucemia e linfoma para o período de 1996 a 2002, em Fortaleza, Ceará.....	78
---	----

LISTA DE FIGURAS**1º ARTIGO**

FIGURA 1. Médias móveis das taxas de incidência e mortalidade, ajustada por idade pela população mundial, para Leucemia e Linfoma, segundo sexo, Fortaleza, 1981 a 2006.....	61
---	----

2º ARTIGO

FIGURA 1. Distribuição da sobrevida para leucemia segundo o sexo, grupo etário e período, para Fortaleza/Ceará.....	81
FIGURA 2. Distribuição da sobrevida para linfoma segundo o sexo, grupo etário e período, para Fortaleza/Ceará.....	81

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Taxas médias de incidência ajustadas* por idade, por 1.000.000 de crianças e adolescentes entre 0-18 anos de idade, por leucemia, linfoma e SNC.....	36
TABELA 2. Taxas médias de mortalidade ajustadas* por idade, por 1.000.000 de crianças e adolescentes entre 0-18 anos de idade, por sexo, Brasil e regiões, 2001 a 2005.....	37
TABELA 3. Variação Percentual Anual Estimada de leucemia na infância e adolescência por sexo e Estado, Brasil 1980 a 2002.....	38

1º ARTIGO

TABELA 1. Taxas médias de incidência, específicas e ajustadas por idade, para todas as neoplasias, leucemia e linfoma, por 1.000.000 de crianças, segundo sexo, período de referência e intervalo de confiança (IC 95%).....	58
TABELA 2. Taxas médias de mortalidade, específicas e ajustadas por idade, para todas as neoplasias, leucemia e linfoma, por 1.000.000 de crianças, segundo sexo, período de referência e intervalo de confiança (IC 95%).....	59
TABELA 3. Variação Percentual Anual Estimada (EAPC), para leucemia e linfoma, segundo sexo, período de referência, incidência e mortalidade, Fortaleza/Ceará.....	63
TABELA 4. Análise de tendência dos coeficientes padronizados de incidência e mortalidade por leucemia e linfoma, segundo sexo e período de referência, Fortaleza/Ceará.....	64

2º ARTIGO

TABELA 1. Cálculo da probabilidade de sobrevida observada pelo método atuarial, segundo a neoplasia maligna, Fortaleza, Ceará, entre 1996 e 2002.....	79
TABELA 2. Número, frequência relativa e sobrevida observada dos casos por leucemia e linfoma segundo grupo etário, sexo e período.....	80

SUMÁRIO

I.	INTRODUÇÃO.....	13
II.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
	LEUCEMIA.....	15
	LINFOMA.....	16
	FATORES ETIOLÓGICOS DO CÂNCER INFANTIL.....	18
	REGISTRO DE CÂNCER DE BASE POPULACIONAL.....	21
	SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE.....	23
	CODIFICAÇÃO DO CÂNCER INFANTIL.....	24
	INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DO CÂNCER INFANTIL NO MUNDO.....	24
	INCIDÊNCIA DO CÂNCER INFANTIL NO BRASIL.....	34
	MORTALIDADE DO CÂNCER INFANTIL NO BRASIL.....	36
	SOBREVIDA DO CÂNCER INFANTIL NO MUNDO E NO BRASIL.....	39
III.	JUSTIFICATIVA.....	46
IV.	OBJETIVOS.....	47
	OBJETIVO GERAL.....	47
	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	47
V.	MATERIAL E MÉTODO.....	48
VI.	1^o. ARTIGO. Padrão da incidência, mortalidade e tendência das Leucemias e linfoma na População Infantil do Município de Fortaleza, Ceará.....	52
VII.	2^o. ARTIGO. Sobrevida Populacional das leucemias e linfomas em crianças menores de 15 anos no Município de Fortaleza, 1996-2002.....	75
VIII.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87
IX.	BIBLIOGRAFIA.....	89
X.	ANEXOS.....	99
XI.	APÊNDICE.....	101

I. INTRODUÇÃO

O câncer ganhou destaque desde o século passado com o declínio da incidência e mortalidade por doenças infecciosas como resultado da melhoria do saneamento básico e condições de vida, da disponibilidade de antibióticos e do controle populacional de doenças imunopreveníveis por meio de vacina. Nos países que apresentaram uma redução importante das doenças infecciosas e aumento da expectativa de vida, o câncer passou a ser uma das principais causas de morte no grupo infantil, produzindo um forte impacto sobre as famílias atingidas e sobre os anos potenciais de vida perdidos. É por isso que sociedades com um elevado nível de desenvolvimento socioeconômico têm dedicado recursos para o desenvolvimento de procedimentos diagnósticos, estratégias terapêuticas e políticas de saúde relevantes. Possíveis mudanças na incidência do câncer infantil são, portanto, de grande importância para os epidemiologistas, os políticos e o público em geral. Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) são sistemas de informação que podem fornecer os meios de avaliação dos padrões seculares de incidência de câncer na infância (Kaatsch *et al.*, 2006).

Em todo o mundo, o número anual de casos novos de câncer infantil ultrapassa 200 mil, sendo que mais de 80% destes ocorreriam em países desenvolvidos (Barr *et al.*, 2006). No Brasil, para o ano de 2010, estima-se a ocorrência de 9.386 casos novos de câncer na população menor de 18 anos (INCA, 2009). A incidência do câncer infantil corresponde a 0,5 a 3% de todos os tumores malignos, atingindo, nos países desenvolvidos, cerca de 1% (Parkin *et al.*, 1988b). Entre menores de 15 anos de idade, são diagnosticados mais frequentemente as leucemias, os linfomas, os tumores do sistema nervoso central (SNC), os rabdomiossarcomas, o tumor de Wilms, os retinoblastomas e os tumores ósseos (Parkin *et al.*, 1988a; Ries *et al.*, 1999). No grupo infantil, a faixa etária de 0 a 4 anos é a mais propensa ao desenvolvimento do câncer (Buka *et al.*, 2007), com exceção dos linfomas e tumores ósseos, que predominam em crianças entre 10 e 14 anos. Quanto à razão de sexo (M/F), na maioria dos países existe um predomínio das neoplasias nos meninos.

Em países desenvolvidos, o câncer infantil é a segunda causa de óbito entre 0 e 14 anos, aparecendo logo após as mortes por acidentes (Little, 1999). No Brasil, em 2007, segundo a Classificação Internacional das Doenças (CID), o capítulo das neoplasias correspondeu a 10,9% dos óbitos de crianças com idade entre 1 e 14 anos, colocando-se

assim como a segunda causa de morte, sendo ultrapassada apenas pelas causas externas (acidentes e violência). Nas regiões Norte e Nordeste, as neoplasias correspondem a 5ª (8,6%) e 4ª (10,1%) causa de óbito, respectivamente; e, nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul, a 2ª causa de óbito (10,6%, 11,9% e 12,8%, respectivamente). Na ausência de informações de incidência, as taxas de mortalidade podem ser utilizadas como indicadoras do impacto de algumas neoplasias na população e preditoras das taxas de morbidade (Franco, 1997; Latorre, 1992).

Para analisar os tumores infantis é preciso, primeiramente, entender que os que afetam crianças apresentam-se distintos daqueles que atingem os adultos, principalmente quanto à sua localização primária, origem histológica e diferenças no comportamento clínico. Enquanto os tumores nos adultos estão relacionados aos resultados de vários fatores de risco como tabagismo, estilo de vida, dieta, ocupação e exposição a outros agentes carcinogênicos, as causas para os tumores infantis ainda são pouco conhecidas. Sabe-se ainda que, do ponto de vista clínico evolutivo, esses tumores se apresentam em menores períodos de latência, em geral, crescem rapidamente, são invasivos, porém respondem melhor ao tratamento (Malkin, 1997; Little, 1999).

A definição de infância, na maior parte dos estudos do câncer infantil, é até a idade de 14 anos inclusive, mas este é um ponto de corte arbitrário (Little, 1999) e existe controvérsia na literatura sobre adoção do limite aos 18 ou 19 anos (Parkin *et al.*, 1988a).

Embora tipos específicos de câncer na infância sejam considerados desfechos de baixa incidência, em conjunto, eles representam um importante problema de saúde pública; e investigações têm sido empreendidas para documentar os seus padrões de ocorrência, a fim de averiguar possíveis fatores de risco. No Brasil, essa temática ainda tem sido pouco explorada e estudos de base populacional que investigam incidência, mortalidade e sobrevida de câncer infantil poderiam contribuir para o conhecimento da dinâmica das neoplasias, bem como avaliar a assistência prestada e, ainda, direcionar as ações voltadas para esse grupo etário.

A disponibilidade da base de dados do RCBP de Fortaleza na conjuntura atual e das informações do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) possibilitou este projeto que se propõe a descrever o padrão do câncer infantil no Município, analisar as tendências de incidência e mortalidade e, ainda, obter a sobrevida para leucemia e linfoma neste grupo etário.

II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

LEUCEMIA

A leucemia é o câncer mais frequente em crianças, representando em distintas populações de 25 a 35% de todas as neoplasias na faixa etária de 0 a 14 anos. Corresponde ao Grupo I na Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI) que apresenta os seguintes subgrupos em: I.a. Leucemia linfóide; I.b. Leucemia não linfocítica aguda (LNLA); I.c. Leucemia mieloide crônica (LMC); I.d. Outras leucemias especificadas; I.e. Leucemias não especificadas (Kramárová, 1996a). A leucemia linfocítica aguda (LLA) e a LNLA são os subtipos mais frequentes na infância. A LMC é raramente superior a 4% dos casos. As leucemias restantes se enquadram nas categorias de outras leucemias linfóides e leucemia não especificada. Na maioria dos países, o conjunto das leucemias é mais incidente entre as crianças menores de 5 anos, sua frequência diminui com a idade e acomete mais os meninos do que as meninas com uma razão de sexo normalmente entre 1,1 e 1,4 (Parkin *et al.*, 1988a; Little, 1999).

As leucemias surgem em um dos tipos de glóbulos brancos. Podem surgir nos linfoblastos, que são células linfóides no estágio inicial de desenvolvimento, resultando em uma doença de início rápido, denominada LLA. Quando a neoplasia envolve células maduras, é denominada leucemia linfocítica crônica e geralmente é mais indolente. A leucemia também pode ser de origem granulocítica, ocorrendo tanto em células jovens mieloblásticas, resultando na leucemia mieloide aguda (LMA), quanto em granulócitos maduros, resultando em LMC. Também existem variedades mais raras, incluindo as monocíticas (WHO, 2009).

Embora a causa da maioria das leucemias não seja completamente conhecida, há evidências consistentes da associação com a exposição a três fatores de risco: radiações ionizantes, agentes alquilantes utilizados na quimioterapia, e exposição ocupacional ao benzeno. Além disso, fatores relacionados às características da criança ao nascimento têm sido alvos de vários estudos. Alguns já estão bem estabelecidos como sendo fator de risco para o desenvolvimento da leucemia como, por exemplo, a exposição intrauterina à radiação ionizante (Little, 1999). Em particular, o peso da criança ao nascer tem sido associado ao desenvolvimento de leucemia na infância em alguns estudos na literatura

(Buka *et al.*, 2007; Caughey e Michels, 2009; Hjalgrim *et al.*, 2003; Hjalgrim *et al.*, 2004; Koifman e Pombo-de-Oliveira, 2008; Milne *et al.*, 2009; Reynolds *et al.*, 2002; Smith, 1997). Algumas leucemias também estão relacionadas com ou induzida pela terapia realizada devido algum tumor maligno ocorrido anteriormente, notadamente a Doença de Hodgkin. Esses pacientes têm um risco de 20 a 40 vezes maior de desenvolver leucemia, sendo que a maioria desenvolve o tipo mieloide aguda. O efeito é maior quando os pacientes são tratados com quimioterapia e radioterapia, embora não esteja claro um efeito independente para a radioterapia. A exposição ocupacional ao benzeno é também uma causa reconhecida de leucemia, em especial, para a LMA. Observou-se um aumento do risco de 3 a 5 vezes em várias coortes de trabalhadores após a exposição a níveis elevados de benzeno, como ocorreu no passado na fabricação de calçado e de borracha. O papel da exposição a doses baixas permanece obscuro. O tabagismo também é um dos fatores de risco para a LMA, possivelmente, por causa dos níveis relativamente elevados de benzeno presentes na fumaça (WHO, 2009).

Nos últimos 50 anos, a melhoria no diagnóstico e no tratamento de leucemia tem resultado no aumento da sobrevida dos pacientes. Avanços no tratamento têm contribuído para sobrevida em cinco anos atingir 80% entre as crianças. A sobrevida varia consideravelmente entre países desenvolvidos e em desenvolvimento devido ao acesso diferencial a um tratamento de alto custo (WHO, 2009).

LINFOMA

Este tipo de câncer engloba um grupo heterogêneo de neoplasias que se originam das células do sistema linfático. Os tipos mais comuns são a doença de Hodgkin, linfoma de Burkitt e linfoma não-Hodgkin (LNH). Corresponde ao Grupo II na CICI, onde é subdividido em: II.a. Doença de Hodgkin; II.b. Linfoma não-Hodgkin; II.c. Linfoma de Burkitt; II.d. Neoplasias linforeticulares mistas; II.e. Linfomas inespecíficos (Little, 1999; Kramárová e Stiller, 1996a).

As infecções virais desempenham um papel importante na etiologia do linfoma de Hodgkin (LH). A exposição tardia a agentes infecciosos durante a infância pode estar positivamente associada seu desenvolvimento, como evidenciado em estudos que apontam associação com ter menos irmãos, viver em casas unifamiliares e ordem de nascimento

precoce (WHO, 2009). A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EB) é associada com a maioria dos casos de LH, mas essa associação parece depender da idade (a proporção de casos positivos é maior em crianças em idades mais avançadas do que em adultos jovens). Nos países em desenvolvimento, a proporção dos casos atribuíveis ao EB representa quase 50% dos casos. O genoma do EB está presente em cerca de 50% das células dos casos de linfoma. Outra condição relacionada a este vírus é a mononucleose infecciosa, que está associada com um risco moderadamente elevado de desenvolvimento de LH. Estudos soropidemiológicos indicam que os pacientes com LH podem ser distinguidos por um perfil de anticorpos alterados para EB. Pacientes que sofrem de doenças autoimunes ou imunodeficiências estão em risco aumentado de LH. Uma ligação entre LH, estilo de vida e fatores ambientais não foi estabelecida (WHO, 2009).

A incidência de LNH é em geral maior do que a do LH. Há uma forte variação geográfica de alguns subgrupos de linfoma. Por exemplo, o linfoma de Burkitt é comum em crianças na África Oriental. A tendência, por idade de LNH, por outro lado, mostra um aumento constante com a idade na maioria das populações. As exceções são as populações nas quais um tipo específico de linfoma predomina, como o linfoma de Burkitt em crianças (WHO, 2009). Os linfomas são também relativamente comuns em países do Oriente Médio, Brasil e Papua Nova Guiné, onde representam entre 22% e 33% das neoplasias malignas. Na América do Norte e Central, Leste da Ásia, Europa, Austrália e Nova Zelândia constituem a 8-17% das neoplasias malignas (Little, 1999).

A incidência da doença de Hodgkin apresenta diferentes padrões de idade, em crianças nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Os países desenvolvidos são distinguidos pela incidência muito baixa em crianças mais novas, seguida de aumento acentuado com a idade. Em contrapartida, nos países em desenvolvimento, as taxas são maiores nos grupos etários mais jovens. Na Europa, Austrália e EUA as maiores taxas foram observadas na faixa etária de 10 a 14 anos e na América Central e do Sul e na Ásia em crianças de 1 a 9 anos (Little, 1999).

O conhecimento atual dos fatores de risco potencial para o LNH é limitado. No entanto, há fortes indícios de que a função imunológica alterada, imunostimulação ou imunossupressão, implica em um aumento do risco de LNH. O vírus EB é particularmente proeminente no desenvolvimento de linfomas em pacientes imunodeprimidos, e também em linfomas de Burkitt. E sua relação com outras formas de linfoma é evidente (WHO,

2009). Em relação ao Vírus da Imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus* – HIV), o LNH é 60 vezes mais frequente entre os pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (*Acquired Immune Deficiency Syndrome* – AIDS) do que na população em geral. Cerca de 3% dos pacientes com AIDS desenvolve LNH, o que representa uma pequena contribuição para a incidência global de LNH, exceto em populações com uma alta prevalência de HIV, como as regiões da África subsaariana (WHO, 2009).

O aumento da exposição à radiação ultravioleta em algumas populações e a diminuição da camada de ozônio têm sido relacionados ao aumento observado da incidência da LNH, mas essa hipótese não tem sido apoiada por estudos analíticos. A exposição a agrotóxicos tem sido associada com risco de desenvolver LNH em estudos realizados tanto nos trabalhadores da indústria quanto aos trabalhadores da agricultura. Os resultados, entretanto, não são muito consistentes. A agricultura como ocupação também foi fracamente associada com o risco de linfoma. Solventes orgânicos representam outro grupo de produtos químicos cuja associação com o risco de linfoma tem sido amplamente investigada, sem resultados conclusivos (WHO, 2009).

FATORES ETIOLÓGICOS DO CÂNCER INFANTIL

Os fatores etiológicos para o câncer infantil geralmente não são conhecidos ou bem compreendidos. Estes têm sido objeto de estudo em inúmeras pesquisas, porém são difíceis de se avaliar devido à raridade dessas condições. Além disso, existe uma dificuldade na diferenciação da patologia dos subtipos do tumor que são biologicamente similares e, portanto, era de se esperar influência de fatores de risco semelhantes. As exposições ambientais também são de difícil avaliação em crianças, devido a problemas no controle de exposição pessoal no ambiente da criança, e porque muitos riscos são de difícil classificação. Avanços recentes na classificação patológica, bem como o desenvolvimento de metodologias aperfeiçoadas em estudos epidemiológicos, têm colaborado com informações de potenciais fatores que afetam este grupo etário do risco de câncer (McBride, 1998).

Embora os fatores genéticos possam influenciar a carcinogênese dos agentes ambientais para alguns tipos de câncer infantil, estes representam apenas uma pequena

proporção do total de casos; e os fatores ambientais podem ser importantes também na determinação de risco (McBride, 1998). Entre as exposições investigadas, relacionadas ao meio ambiente, estão os agentes físicos, químicos e biológicos (vírus).

Crianças podem ser expostas diretamente e indiretamente (através de familiares e outros indivíduos no entorno) e, em diferentes períodos de desenvolvimento: antes da concepção (porque herdou a susceptibilidade ou a influência de vários agentes das células germinativas do pai ou da mãe), durante gravidez (por intermédio da mãe, exposições no útero a substâncias que atravessam a placenta; e causa genética ou efeitos teratogênicos), e após o nascimento (exposição materna diretamente ou através de outros indivíduos expostos nos arredores); e a criança pode ser exposta diretamente, ou indiretamente através de outros no entorno) (Peters e Preston-Martin, 1984, Colt e Blair, 1998).

Buka *et al.* (2007) recentemente publicou uma revisão dos fatores ambientais e alguns fatores genéticos que poderiam fazer parte do desenvolvimento do câncer na infância. Dentre esses fatores, destacam-se:

Radiação

Os efeitos cancerígenos resultantes da exposição a radiações ionizantes (durante a préconcepção, pré-natal, pós-natal, a proximidade residencial a instalações nucleares, exposições ocupacionais dos pais a radiações ionizantes e os diagnósticos por raio-X) e não ionizantes (radiação UV e baixa frequência do campo eletromagnético) têm sido amplamente estudados. Dependendo do período de latência, a radiação induz o câncer, podendo ser apresentado durante a infância ou décadas após a exposição.

Infecções

Os elementos que associam as infecções ao câncer em seres humanos têm sido em grande parte derivados donexo causal entre certos vírus (da hepatite B, associado ao carcinoma hepatocelular; vírus EB, doença de Hodgkin, LNH e especialmente o linfoma de Burkitt; *Human herpesvirus 8* (HHS-8), sarcoma de Kaposi, principalmente em crianças com o HIV, LNH e linfoma de Burkitt como consequência da AIDS).

A associação entre leucemia infantil e inúmeras formas de exposição infecção (creche, amamentação, miscigenação da população, *status* socioeconômico e a profissão dos pais) têm sido amplamente estudadas, mas com resultados inconsistentes. A hipótese de Greaves (Greaves, 1988) é de que as células B, precursoras da LLA, são resultado de duas

mutações independentes, a primeira que ocorre no útero ou logo após o nascimento, e a segunda mais tarde (coincidindo com a idade de pico de incidência) com aparecimento posterior.

Poluição do ar

Diversos componentes orgânicos das partículas presentes nas emissões produzidas por motores a diesel (incluindo benzeno e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos), assim como a poluição industrial (monóxido de carbono, dioxinas e compostos orgânicos voláteis), mostraram mutagênicos e/ou aberrações cromossômicas em bactérias, animais e células de origem humana.

Em relação ao fumo (tabaco) não foi observada associação com significância estatística entre o câncer infantil e o tabagismo dos pais antes da gravidez ou fumo ativo materno durante a gravidez.

Medicamentos, alimentação e drogas

É inconsistente a evidência científica sugerindo que fatores dietéticos, bem como medicação parental e/ou uso de drogas, contribuem para o desenvolvimento do câncer infantil.

Pesticidas

Exposições ocupacionais e residenciais de pesticidas por qualquer dos pais ou a própria criança mostraram um risco reduzido de desenvolver tumores diversos; entretanto, devido a limitações metodológicas, maiores conclusões não puderam ser tiradas, uma vez que a avaliação da exposição a pesticidas requer biomarcadores precisos.

O desenvolvimento do câncer é multifatorial, e envolve processos complexos e prolongados de interações genéticas e fatores ambientais em sequências de diferentes estágios. Em crianças, o desenvolvimento e o crescimento são oportunidades para que os fatores ambientais alterem os processos celulares geneticamente podendo levar ao câncer. Portanto, a exposição poderia ocorrer mais cedo durante a gravidez e se manifestar durante a infância ou mais tarde na vida. Há muito se sabe que algumas alterações genéticas hereditárias podem predispor as crianças ao câncer. A maioria dos cânceres infantis, entretanto, não resulta de predisposição hereditária, mas tais cânceres são assumidos como resultado de processos que ocorrem de forma aleatória, em que a susceptibilidade individual desempenha um papel importante. O aumento da exposição a fatores ambientais

suscita a questão de quanto o “acaso” e a “susceptibilidade” são resultados de exposições a produtos químicos e físicos impostos por substâncias tóxicas no meio ambiente. Pesticidas, radiação e poluição do ar são exemplos de fatores comuns aos quais as crianças podem ser expostas em uma base diária, promovendo interações gene-ambiente que podem resultar em efeitos à saúde. Conseqüentemente, as alterações induzidas ou naturais resultam em polimorfismos em genes responsáveis pelo reparo do gene ou genes responsáveis pelo metabolismo de tóxicos ou xenobióticos (Buka *et al.*, 2007).

Os estudos de tendências de incidência de câncer podem constituir fontes sugestivas de exposições ambientais. As taxas globais do câncer infantil nos Estados Unidos e na Europa têm aumentado desde a década de 1970 (Ries *et al.*, 1999; Steliarouva-Foucher *et al.*, 2004). Com isso, o estudo das relações ambientais relacionadas ao câncer tem aumentado durante o mesmo período de tempo, mas as evidências de associações causais ainda estão nos estágios preliminares (Buka *et al.*, 2007).

REGISTRO DE CÂNCER DE BASE POPULACIONAL

Os RCBP são centros sistematizados de coleta, armazenamento e análise da ocorrência e das características de casos novos (incidentes) de câncer em uma população. O principal objetivo de um RCBP é coletar 100% destes casos, a fim de produzir estatísticas de ocorrência de câncer em uma população definida. Além de oferecer uma estrutura organizada para estabelecer e controlar o impacto que o câncer apresenta, bem como suas distribuições e tendências temporais na população pertencente à área geográfica por ele coberta. As principais fontes de informação sobre casos de câncer geralmente são hospitais ou centros de oncologia, porém podem envolver também clínicas particulares, laboratórios, hospitais de apoio, sistemas de seguro saúde, programas de rastreamento e arquivos centralizados. O uso de todas essas fontes de busca assegura não só uma alta cobertura dos casos registrados, mas também uma boa qualidade das informações, uma vez que todos os itens, relativos ao paciente, poderão ser colocados juntos em uma única ficha de registro (Jensen *et al.*, 1991). Essas informações são fundamentais para a pesquisa sobre a natureza e a causa do câncer; para o planejamento de recursos para a saúde pública e programas de controle do câncer; e para a aferição da eficácia destes últimos.

No Brasil, existem atualmente 30 RCBP em diferentes estágios de funcionamento, a maioria em capitais, um no Distrito Federal e cinco, em outros municípios. Destes, 20 possuem informações consolidadas, isto é, pelo menos um ano de informação sobre casos definitivos (incidência) do RCBP.

O RCBP de Fortaleza foi criado em 1971, sendo a coleta de dados iniciada naquele mesmo ano, e tem como área de cobertura o Município de Fortaleza, região Nordeste do Brasil. Atualmente, possui informações sobre incidência das neoplasias no período de 1990 a 2002, possibilitando a análise de tendências temporais e outros estudos epidemiológicos (INCA, 2003).

A codificação é baseada na Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O). Para o período de 1990 a 1995, foi utilizada a CID-O 1ª edição (CID-O1) e, para o período de 1996 a 2002, a CID-O 2ª edição (CID-O2). Após essa codificação, o aplicativo SisBasepop (Sistema de Base Populacional - sistema informatizado para coleta, armazenamento e análise das informações sobre incidência do câncer oferecido pelo Instituto Nacional de Câncer - INCA / Ministério da Saúde - MS) converte, automaticamente, os casos incidentes de câncer infantil (menores de 19 anos), para a CICI, segunda edição (Kramárová e Stiller, 1996a) (Anexo 1, Quadro 1).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO / EXCLUSÃO

São coletados de forma ativa todos os casos com diagnóstico de câncer confirmado no ano da coleta. Incluíram-se os tumores de localização primária malignos, “in situ” ou invasores; os de localização secundária ou metastáticos e malignos de localização incerta se primária ou secundária. Não foram coletados os tumores benignos e aqueles de comportamento incerto se benignos ou malignos.

São elegíveis os casos com diagnóstico de câncer confirmado por exames anatomopatológicos (histopatológicos e citopatológicos), hematológicos ou hemogramas, exploração cirúrgica, imagem, exame clínico, necropsia ou por qualquer outro meio de diagnóstico, desde que com o aval do médico responsável pelo paciente ou pela informação dada e com residência comprovada na área de cobertura do RCBP.

Os casos identificados pela declaração de óbito foram confrontados com os arquivos do registro, e aqueles que não constavam do registro foram identificados.

Retornou-se, então, à fonte notificadora para confirmação do caso. Os casos restantes foram incluídos como casos resgatados Somente por Declaração de Óbito (SDO).

INFORMAÇÕES COLETADAS

O RCBP coleta, através de uma ficha (Anexo 2), de forma rotineira, as seguintes variáveis:

Variáveis de identificação: nome do paciente; nome da mãe; número do prontuário e/ou número do exame.

Variáveis demográficas: sexo; cor da pele; data de nascimento; idade na data do diagnóstico; profissão; endereço completo.

Variáveis referentes ao tumor: ano de diagnóstico; localização primária do tumor; morfologia; meio de diagnóstico; extensão da doença; data do diagnóstico; data do óbito; tipo do óbito (por câncer e por não câncer).

INDICADORES DE QUALIDADE

Uma importante preocupação na divulgação das informações dos RCBP está na qualidade das mesmas, isto é, na avaliação dos indicadores de cobertura e validade de um RCBP para fins de comparabilidade (Parkin *et al.*, 1994). Os parâmetros sugeridos para os indicadores de qualidade pela Agência Internacional de Registros de Câncer (IARC) são: percentual de casos diagnosticados por verificação microscópica (VM) acima de 70%; e registro de casos realizado somente por SDO menor que 20% (Curado *et al.*, 2007).

SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE

As informações sobre mortalidade de base populacional são obtidas através do SIM, do MS. Desde sua criação, em 1975, as informações contidas nas declarações de óbito (DO) passaram a ser codificadas, tabuladas e divulgadas em anuários estatísticos desse Ministério, de acordo com a 9ª edição da CID-9. Em 1996, passou-se a utilizar a tradução da 10ª edição (CID-10) em língua portuguesa para classificar as informações de mortalidade.

CODIFICAÇÃO DO CÂNCER INFANTIL

A maioria dos tumores pediátricos apresenta características histológicas que se assemelham a tecidos fetais nos diferentes estágios de desenvolvimento, sendo considerados embrionários. Essa semelhança a estruturas embrionárias gera grande diversidade morfológica resultante das constantes transformações celulares, podendo haver um grau variado de diferenciação celular. Por essa razão, as classificações utilizadas nos tumores pediátricos diferem das utilizadas nos adultos. A morfologia é o principal aspecto considerado nos tumores pediátricos. A IARC propôs uma classificação específica descrita por Birch e Marsden (1987), modificada por Kramárová e Stiller (1996a) e utilizada atualmente pelos RCBP (Anexo 1, Quadro 1). Uma nova edição (3ª edição) foi publicada em 2005 com pequenas modificações de acordo com as mudanças da 3ª edição (CID-O3), mas esta só foi utilizada nos registros a partir do ano de 2005 (Steliarova-Foucher *et al.*, 2005).

A codificação das informações sobre a mortalidade é baseada na CID, que no período entre 1980 e 1995 foi classificada pela CID-09 e a partir de 1996 pela CID-10.

INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DO CÂNCER INFANTIL NO MUNDO

Existe vasta literatura sobre as variações na ocorrência de câncer infantil entre as diferentes regiões do mundo, especialmente para os países desenvolvidos. Neste escopo, destacam-se a publicação da IARC, volumes 1 e 2; o Projeto *Automated Childhood Cancer Information System* (ACCIS), na Europa e a série histórica dos Estados Unidos da América (EUA), pelo *National Cancer Institute* (NCI).

As informações da *International Incidence of Childhood Cancer* (IICC), volumes 1 e 2, referem-se à incidência de câncer infantil em todas as regiões do mundo e correspondem ao período que vai desde 1970 até 1980 (Parkin *et al.*, 1988a; Parkin *et al.*, 1998).

O projeto ACCIS para a Europa é apoiado pela Comissão Europeia e visa à coleta, apresentação e interpretação de informações sobre incidência e sobrevida de câncer em crianças (0 a 14 anos) e adolescentes (15 a 19 anos). A base de dados do ACCIS contém informações de 80 registros de câncer de base populacional, que cobrem cerca de metade da população europeia com idade compreendida entre 0 e 14 anos e cerca de um quarto

com idade entre 15 e 19 anos que vivem nos 35 países participantes. A base de dados encontra-se disponível até o ano de 1997, mas os resultados são geralmente apresentados por região europeia e não por países individuais (Steliarova-Foucher *et al.*, 2004; Kaatsch *et al.*, 2006; Stiller *et al.*, 2006).

Nos EUA, as informações da IICC abrangem a maior parte dos anos 80 e o *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) vai até 2007. O SEER – Programa do NCI para os EUA – instituído em 1973, possui registros populacionais em cinco Estados (Connecticut, Utah, Novo México, Iowa, Hawaii) e cinco áreas metropolitanas norte-americanas (Detroit, Michigan; Atlanta, Geórgia; Seattle, Washington; São Francisco e Los Angeles, Califórnia), correspondendo a 14% da população dos EUA (Linabery e Ross, 2007; Li *et al.*, 2008; Horner *et al.*, 2009).

Na França, há informações, desde a década de 1990, através do Registro Nacional de Leucemia e Linfoma na Infância (desde 1990) e o Registro Nacional de Tumores Sólidos (desde 2000), a partir das informações consolidadas de seis Registros de Câncer da Infância Regionais ou Departamentais (Anvergne-Limousin, Bretagne, Lorraine, PACA-Corse, Rhone-Alpes, Val-de-Marne), abrangendo 32% da população infantil (Desandes *et al.*, 2004; Clavel *et al.*, 2004; Lacour *et al.*, 2005).

O *German Childhood Cancer Registry* tem publicado a incidência do câncer na Alemanha nos seus relatórios anuais e os resultados detalhados sobre os tumores do SNC (Spix *et al.*, 2008). Na Suécia, foi publicado um relatório sobre as tendências seculares da incidência de câncer na infância, incluindo as taxas de incidência de 1990-1998 (Dreifaldt *et al.*, 2004). O Canadá publicou informações de incidência originárias dos registros de câncer de províncias e territórios, divulgadas anualmente pelo *Statistics Canadian* desde 1969 (Canadian Cancer Society, 2009). Na Índia, através do Programa Nacional de Registros de Câncer do Conselho Indiano de Pesquisa Médica, Governo da Índia, há uma rede de registros de câncer que está em vigor desde 1981 (Swaminathan *et al.*, 2008; Arora *et al.*, 2009). Informações de incidência de câncer para crianças de 0 a 14 anos também foram relatadas na Tailândia (1995-1997; Wiangnon *et al.*, 2003), Wisconsin, EUA (1980-1999; Bandi *et al.*, 2006), Irlanda (1994-2000; Stack *et al.*, 2007), México (1996-2002; Fajardo-Gutiérrez *et al.*, 2007), Grã-Bretanha (1991-2000, Stiller *et al.*, 2007a), Grécia (1996-2006; Petridou *et al.*, 2008), Cuba (1990-2003; Gálan *et al.*, 2009) e China (1973-2005, Ping-Ping *et al.*, 2009) (Quadro 2).

A mais recente publicação sobre a incidência de câncer no mundo – *Cancer Incidence in Five Continents - Volume IX* (CI5 IX) – aponta que as taxas médias de incidência ajustadas por idade pela população mundial, para todos os cânceres exceto pele não melanoma na faixa etária de 0 a 14 anos, para o período entre 1998 e 2002, variaram para o sexo masculino entre 60 por milhão (Karunagappally, Índia) e 417 por milhão (Kuwait) e no sexo feminino entre 43 por milhão (Antuérpia, Bélgica) e 500 por milhão (Kuwait). As taxas médias de incidência para as leucemias variaram de 8 a 140 por milhão em Doubs (França) e Kuwait, respectivamente, para o sexo masculino, e de 7 a 169 por milhão em Zimbábue (África) e Kuwait respectivamente para o sexo feminino. Para os linfomas, as taxas variaram de 2 a 61 por milhão em Aichi (Japão) e Kyadondo (Uganda), respectivamente, para o sexo masculino, e de 3 a 58 por milhão em São Francisco (Negros, EUA) e Cuenca (Espanha), respectivamente, para o sexo feminino (Curado *et al.*, 2007).

Em todo o mundo, a incidência de câncer na infância é geralmente predominante nos meninos. O tipo de câncer mais frequente é a leucemia, variando de 25 a 35% de todas as neoplasias, seguidas pelos tumores de SNC e linfomas, que, nos países desenvolvidos, representam cerca de 7 a 18% das neoplasias pediátricas. As leucemias são predominantes em crianças na faixa etária entre 0 a 4 anos e os linfomas 10 a 14 anos, porém há localidades onde o mesmo é mais frequente na faixa etária entre 5 e 9 anos.

Atualmente, existe uma controvérsia sobre a interpretação das tendências da incidência do câncer infantil. Pesquisas realizadas nos EUA e na França mostraram estabilidade (Fajardo-Gutiérrez *et al.*, 2007), enquanto estudos na Europa evidenciaram um aumento entre 0,6 a 1,1% ao ano. No entanto, essas pesquisas na Europa e EUA incluem informações do início da década de 1970, e as tendências descritas, portanto, podem ser devidas, em grande parte, às elevadas taxas em décadas anteriores (Steliarova-Foucher *et al.*, 2004; Kaatsch *et al.*, 2006).

Quadro 2. Revisão bibliográfica da Incidência de Câncer na Infância, Mundo

Autor, ano	Local	Período	Resultado	Observação	Tendência
Wiangnon <i>et al.</i> , 2003	Tailândia (5 RCBP)	1995 a 1997	n=636; Neop: 93,0 por milhão (M: 99,7 e F: 85,9); Leuc: 36,9 por milhão (M: 40,6 e F: 33,0); SNC: 14,2 por milhão (M: 14,6 e F: 13,7); Linf: 8,9 por milhão (M: 10,6 e F: 7,2)	Fx. Etária: Neop: 0 a 4; Leuc: 0 a 4; Linf: 5 a 9 anos	
Steliarova-Foucher <i>et al.</i> , 2004	Europa (63 RCBP)	1970 a 1999	n=113.000 casos; Neop: 140 por milhão; Leuc: 44,8 por milhão; SNC - 29,8 por milhão; Linf: 15,5 por milhão	Fx. Etária: Leuc: de 1 a 4 anos; Linf: maiores de 10 anos	
	França (6 RCBP)	1990-1999	Neop: 137,5 por milhão (M: 145,8 e F: 128,7); Leuc: 42,3 por milhão; SNC - 29,1 por milhão; Linf: 15,6 por milhão	Fx. Etária: Neop: 0 a 4; Leuc: 1 a 4; Linf: 5 a 9 e 10 a 14 anos	Neop: EAPC =+0,2%, p=0,89
	Anvergne-Limousin	1990-1999	Neop: 132,9 por milhão; Leuc: 41,4 por milhão; SNC - 24,4 por milhão; Linf: 15,5 por milhão		
Desandes <i>et al.</i> , 2004	Bretagne	1991-1999	Neop: 137,6 por milhão; Leuc: 43,1 por milhão; SNC - 29,2 por milhão; Linf: 14,8 por milhão		
	Lorraine	1990-1999	Neop: 138,6 por milhão; Leuc: 41,4 por milhão; SNC - 31,1 por milhão; Linf: 15,8 por milhão		
	PACA-Corse	1990-1996	Neop: 137,2 por milhão; Leuc: 43,8 por milhão; SNC - 28,6 por milhão; Linf: 16,3 por milhão		
	Rhone-Alpes	1990-1999	Neop: 135,3 por milhão; Leuc: 41,6 por milhão; SNC - 30,2 por milhão; Linf: 15,6 por milhão		
Clavel <i>et al.</i> , 2004	Val-de-Mam	1990-1999	Neop: 150,9 por milhão; Leuc: 43,5 por milhão; SNC - 27,4 por milhão; Linf: 15,4 por milhão		
	França, Registro Nacional Francês de Leucemia e Linfoma na Infância	1990-1999	n=5.757; Leuc: 43,1 por milhão (M: 47,3 e F: 38,7); Linf não-Hodgkin - 8,9 por milhão (M: 11,9 e F: 5,7)	Fx. Etária: Leuc: 1 a 4; Linf não-Hodgkin: 5 a 9 anos	Não foi observada tendência linear significativa ao longo do tempo
Dreifaldt <i>et al.</i> , 2004	Suécia	1990 a 1998	Neop: 173,4 por milhão (M: 184,3 e F: 162,0); Leuc: 51,0 por milhão (M: 55,6 e F: 46,1); SNC: 48,9 por milhão (M: 52,6 e F: 45,0); Linf: 18,6 por milhão (M: 24,2 e F: 12,7)	Fx. Etária: Leuc: 0 a 4; Linf: 10 a 14 anos	EAPC: Neop: 1,01% (IC95% 0,8;1,22%, p<0,001); Leuc: 0,85% (IC95%0,42;1,28%, p<0,001); Linf: 1,87% (IC95% 1,17;2,58%, p<0,001)
Lacour <i>et al.</i> , 2005	Lorraine, França	1983 a 1999	n=1.086; Leuc: 43,0 por milhão; SNC - 31,2 por milhão; Linf: 16,4 por milhão		
Kaatsch <i>et al.</i> , 2006	Europa (33 RCBP)	1978 a 1997	n=77.111 casos; Neop: 119,5 (1978-1982) para 140,9 por milhão (1993-1997); 1993-1997: Leuc: 45,1 por milhão; SNC - 30,4 por milhão; Linf: 15,1 por milhão		EAPC - Neop: 1,1% (M: 0,9%; F: 1,4%)

Quadro 2 (cont.). Revisão bibliográfica da Incidência de Câncer na Infância, Mundo

Autor, ano	Local	Período	Resultado	Observação	Tendência
Stiller <i>et al.</i> , 2006	Europa (58 RCBP)	1988 a 1997	n= 50.000 casos; Neop: 138,5 por milhão; Leuc: 44,0 por milhão (IC95%: 43,3;44,6); SNC - 29,9 por milhão (IC95%: 29,3;30,4); Linf: 15,2 por milhão (IC95%: 14,8;15,5)	Fx. Etária: Neop: 1 a 4 anos	
	Ilhas Britânicas		n=11.837; Neop: 131,1 por milhão; Leuc: 43,1 por milhão (IC95%: 41,7;44,5); SNC - 30,3 por milhão (IC95%: 29,2;31,5); Linf: 11,6 por milhão (IC95%: 10,9;12,3)		
	Norte Europeu		n=4.283; Neop: 160,1 por milhão; Leuc: 48,0 por milhão (IC95%: 45,3;50,6); SNC - 43,8 por milhão (IC95%: 41,3;46,3); Linf: 13,9 por milhão (IC95%: 12,5;15,3)		
	Sul Europeu		n=5.534; Neop: 148,5 por milhão; Leuc: 47,0 por milhão (IC95%: 44,7;49,3); SNC - 29,3 por milhão (IC95%: 27,6;31,1); Linf: 19,3 por milhão (IC95%: 18,0;20,7)		
	Leste Europeu		n= 7.718; Neop: 140,9 por milhão; Leuc: 39,1 por milhão (IC95%: 37,4;40,8); SNC - 31,8 por milhão (IC95%: 30,3;33,3); Linf: 17,1 por milhão (IC95%: 16,1;18,2)		
	Oeste Europeu		n=24.345; Neop: 135,9 por milhão; Leuc: 44,5 por milhão (IC95%: 43,6;45,5); SNC - 27,0 por milhão (IC95%: 26,3;27,8); Linf: 15,6 por milhão (IC95%: 15,0;16,2)		
Bandí <i>et al.</i> , 2006	Wisconsin, EUA	1980 a 1999	n=3.138; Neop: 144 por milhão (M: 155 e F: 131); Leuc - 43 por milhão; SNC - 30 por milhão; Linf: 17 por milhão		EAPC - Neop: 10,9% (IC95% 0,9;21,9%), Masc: 9,8% (IC95% - 3,3;24,7%), Fem: 12,3% (IC95% - 2,6;29,6%); Leuc: 32,3% (IC95% 11,3;57,2%); Linf: -15,7% (IC95% - 35,9;10,9%)
Linabery e Ross, 2007	Estados Unidos (SEER - 13 RCBP)	1992 a 2004	n=22.694; Neop: 157,9 por milhão (M: 167,0 e F: 148,2); Leuc: 41,9 por milhão (M: 46,1 e F: 37,4); Linf de Hodgkin - 11,7 por milhão (M: 11,5 e F: 11,9); Linf não-Hodgkin - 10,4 por milhão (M: 13,8 e F: 6,9)		EAPC - Neop: 0,4% (IC95% - 0,1;0,8%); Leuc: 0,7% (IC95% - 0,1;1,5%); Linf de Hodgkin: -0,8% (IC95% -2,4;0,7%); Linf não-Hodgkin: 1,4% (IC95% -0,1;3,0%)
Curado <i>et al.</i> , 2007	5 Continentes - CIS - Vol. IX	1998 a 2002	Tx variaram de: Neop: M: 60 a 417 por milhão, F: 43 a 500 por milhão; Leuc: M: 8 a 140 por milhão, F: 7 a 169 por milhão; Linf: M: 2 a 61 por milhão, F: 3 a 58 por milhão.		
Fajardo-Gutiérrez <i>et al.</i> , 2007	Mexico, 10 jurisdições	1996 a 2002	n=2.615; Neop: 121,5 por milhão (variou de 83,6 a 203,5); Leuc: 55,4 por milhão (variou de 32,5 a 74,2); SNC: 14,4 por milhão (variou de 8,9 a 31,9); Linf: 12,8 por milhão (variou de 1,9 a 28,6)	Fx etária: Leuc: 1 a 4; Linf: 5 a 9 e 10 a 14 anos	

Quadro 2 (cont.). Revisão bibliográfica da Incidência de Câncer na Infância, Mundo

Autor, ano	Local	Período	Resultado	Observação	Tendência
Stack <i>et al.</i> , 2007	Irlanda	1994 a 2000	n=787; Neop: 137,5 (IC95% 128;147) (M: 144,9 (IC95% 131;159) e F: 130,0 (IC95% 116;144)); Leuc: 44,0 (IC95% 38;50) (M: 45,1 (IC95% 37;53) e F: 43,9 (IC95% 35;51)); SNC: 36,2 (IC95% 31;41) (M: 38,5 (IC95% 31;46) e F: 33,9 (IC95% 27;41)); Linf: 13,9 (IC95% 11;17) (M: 16,7 (IC95% 12;21) e F: 11,0 (IC95% 7,2;15))		EAPC - Neop: 0,1% (IC95% - 8,2;15,2%; p= 0,528); Leuc, Linf e as outras neoplasias, variaram de 2 a 12% , mas nenhuma foi significativa
Stiller <i>et al.</i> , 2007a	Grã-Bretanha	1991 a 2000	n= 14.659; Neop: 139 por milhão	Fx etária: Neop: < 1 e 1 a 4; Leuc: 1 a 4 anos	
Petridou <i>et al.</i> , 2008	Grécia (Registo Nacional para Neoplasias Hematológicas na Infância)	1996 a 2006	n=1.174; Leuc: 51,1 por milhão (M: 55,9 e F: 46,1); Linf: 15,5 por milhão (M: 21,8 e F: 8,8)	Fx. Etária: Leuc: 1 a 4; Linf: 10 a 14 anos (Masc: 5 a 9 e Fem: 10 a 14)	EAPC - Leuc: 0,3% (IC95% - 1,8;2,5%); Linf: -1,2% (IC95% - 3,2;0,9%)
Spix <i>et al.</i> , 2008	Alemanha	1987 a 2004	Alemanha Ocidental (1987-2004): n= 24.948; Neop: 140; Leuc: 47; SNC: 29; Linf: 16 por milhão. Alemanha Oriental (1991-2004): n= 3.646; Neop: 131; Leuc: 44; SNC: 27; Linf: 17 por milhão		EAPC - Alemanha Ocidental (1987-2004): Neop: 0,8% (IC95% 0,6;1,1%); Leuc: 0,6% (IC95% 0,2;1,1%); Linf: 0,9% (IC95% 0,2;1,6%). Alemanha Oriental (1991-2004): Neop: 2,1% (IC95% 1,2;2,9%); Leuc: 2,1% (IC95% 0,7;3,5%); Linf: -0,9% (IC95% - 3,0;1,2%)
Li <i>et al.</i> , 2008	Estados Unidos (SEER - 13 RCBP)	2001 a 2003	n=36.446; Neop: 150,97 por milhão; Leuc: 48,11 por milhão; SNC: 31,96 por milhão; Linf: 15,64 por milhão		
Swaminathan <i>et al.</i> , 2008	Chennai, Índia	1990 a 2001	n=1.334; Neop: M: 126,7 e F: 87,8 por milhão; Leuc: M: 45,8 e F: 29,3 por milhão; SNC: M: 12,7 e F: 9,6 por milhão; Linf: M: 28,7 e F: 10,9 por milhão	Fx. Etária: Neop: 0 a 4; Leuc: 0 a 4; Linf: 5 a 9 anos	EAPC: Neop: M: 2% e F: 1%
Homer <i>et al.</i> , 2009	Estados Unidos (SEER - 17 RCBP)	2002 a 2006	n=12.345; Neop: 151,9 por milhão (M: 161 e F: 140); Leuc: 51,8 por milhão (M: 55 e F: 45); SNC: 39,9 por milhão; Linf: 15,4 por milhão	Fx etária: Neop: < 1; Leuc: 1 a 4; Linf: 10 a 14 anos	1991-2006: EAPC - Neop: 0,3% (p<0.10) (M: 0,3 e F: 0,4); Leuc: 0,9% (p<0,05) (M: 0,9 e F: 0,9); Linf: 0,7% (p<0.10) (M: 0,2 e F:1,6)
Ping-Ping <i>et al.</i> , 2009	Shanghai, China	1973 a 2005	1973-2005: n=3.165; Neop: tx bruta 107,1 por milhão (M: 112,3 e F: 101,4). 2002-2005: n=609; Neop: 129,0 por milhão (M: 128,5 e F: 129,6); Leuc: 48,5 por milhão (M: 49,2 e F: 47,8); SNC: 24,0 por milhão (M: 21,9 e F: 26,2); Linf: 9,4 por milhão (M: 12,8 e F: 5,9)	Fx. Etária: Neop: 0 a 4; Leuc: 1 a 4; Linf: 5 a 9 e 10 a 14 anos (Masc: 5 a 9 e Fem: 10 a 14)	EAPC - Neop: M: -0,5% (p=0,57) e F: -0,3% (p=0,75)

Quadro 2 (cont.). Revisão bibliográfica da Incidência de Câncer na Infância, Mundo

Autor, ano	Local	Período	Resultado	Observação	Tendência
Canadian Cancer Society, 2009	Canadá	2001 a 2005	n= 4.181; Neop: 148,7 por milhão; Leuc: 48,6 por milhão; SNC: 29,4 por milhão; Linf: 16,8 por milhão		
Galán <i>et al.</i> , 2009	Cuba	2001 a 2003	n= 828; Neop: 116 por milhão; Leuc: 37 por milhão; Linf: 21 por milhão; SNC: 19 por milhão	Fx. Etária: Neop: <1; Leuc: 1 a 4; Linf: 5 a 9 anos	
Arora <i>et al.</i> , 2009	Índia (13 RCBP)	2001 a 2004	n=3.443; Tx variaram de: Neop: 38 a 124 por milhão (M: 39 a 150, F: 23 a 97); Leuc: M: 13,0 a 56,2 e F: 13,7 a 36,3 por milhão; SNC: M: 2,8 a 21,1 e F: 0,0 a 12,8 por milhão; Linf: M: 4,5 a 35,3 e F: 0,0 a 10,9 por milhão	Em alguns lugares o Linf supera o SNC, assim como outros tumores (Osso, rim)	

Neop=Neoplasia; Leuc= Leucemia; SNC=Sistema Nervoso Central; Linf= Linfoma; M= Masculino; F= Feminino; EAPC= Estimated Annual Percent Change; IC95%=Intervalo de Confiança de 95%; LLA= Leucemia Linfocítica Aguda; Tx= Taxa

A mortalidade das crianças acometidas por câncer, em especial crianças portadoras de leucemias, linfomas e tumores sólidos, apresentou um declínio importante a partir de 1960, em áreas desenvolvidas tais como: América do Norte, Europa Central, Japão e Oceania. Declínios menos importantes e mais lentos foram observados na região Leste da Europa, América do Sul e outras áreas menos desenvolvidas (Martos e Olsen, 1993; Levi *et al.*, 1992; Levi *et al.*, 1995). Desde 1980, as taxas continuaram diminuindo, porém com padrão menos acentuado (Miller e McKay, 1984; La Vecchia *et al.*, 1998). Embora o câncer seja a causa de morte por doença mais comum em crianças no mundo desenvolvido, com a melhora da sobrevida, a taxa de mortalidade reduziu em 30 por milhão de crianças ao ano (Stiller *et al.*, 2007b). Em todo o mundo, a mortalidade por câncer na infância é pequena em relação à incidência. Os tipos de câncer mais frequentes são a leucemia e o SNC. A mortalidade por leucemias e linfomas é predominante em crianças na faixa etária entre 10 a 14 anos.

Na Grã-Bretanha, as taxas de mortalidade provenientes do registro nacional de tumores infantis foram recentemente descritas para o período de 1965 a 2004. Considerando todas as idades, a taxa ajustada de mortalidade para o período entre 1965 e 1969, comparada com o período entre 2000 e 2004, apresentou uma redução de 58%, passando de 75,11 a 31,38 por milhão, respectivamente. As taxas de mortalidade das crianças portadoras de leucemias, especialmente se comparadas aos primeiros anos do período, apresentaram um importante decréscimo que foi maior para as crianças entre 1 a 4 anos do que para o grupo entre 10 e 14 anos. As taxas ajustadas para os tumores do SNC passaram de 15,51 por milhão de crianças por ano no período entre 1965-1969, para 9,93 por milhão entre 2000 e 2004. Para as crianças portadoras de neuroblastoma, as taxas ajustadas apresentaram um decréscimo importante nos primeiros 20 anos, atingindo uma estabilidade no restante do período. Nas crianças na faixa etária de 1 a 4 anos, as taxas de mortalidade diminuíram consideravelmente, o que não foi observado nas outras idades. Para tumores renais, as taxas ajustadas passaram de 4,91 por milhão de crianças por ano em 1965 a 1969 para 1,35 por milhão em 1985 a 1989, tornando-se estável para o restante do período. Já para os retinoblastomas, tumores hepáticos, sarcomas de partes moles e tumores de células germinativas houve redução nas taxas ajustadas de mortalidade. As taxas ajustadas em crianças portadoras de tumores ósseos passaram de 2,62 por milhão de crianças por ano em 1965 a 1969 para 1,60 por milhão em 2000 a 2004. Em relação a todos

os óbitos, proporção destes por câncer, durante o período entre 1965 e 1969, foi de 15% em crianças e passou para 21% no período de 2000 a 2004, evidenciando a importância nesse grupo de idade (Stiller *et al.*, 2007b).

Informações de mortalidade por câncer em crianças de 0 a 14 anos também foram relatadas em Piedmont, Itália (1971-1998; Zuccolo *et al.*, 2004), Irlanda (1994-2000; Stack *et al.*, 2007), EUA (1990-2004; MMWR, 2007; 2002-2006, Horner *et al.*, 2009), Japão (1970-2006, Yang *et al.*, 2009), Canadá (2000-2004, Canadian Cancer Society, 2009), Cuba (2005-2007, Galán *et al.*, 2009) Europa (1970-2007, Bosetti *et al.*, 2009), Índia (2001-2004, Arora *et al.*, 2009) (Quadro 3).

Quadro 3. Revisão bibliográfica da Mortalidade por Câncer na Infância, Mundo

Autor, ano	Local	Período	Resultado	Observação	Tendência
Zuccolo <i>et al.</i> , 2004	Piedmont, Itália	1971 a 1998	n=1.060; 26,9% LLA, 22,4% do SNC		EAPC - Neop: -3,6% (p=0,22); LLA: -5,2% (p=0,88); SNC: -3,8% (p=0,71)
Stack <i>et al.</i> , 2007	Irlanda	1994 a 2000	n= 144; Neop: M: 30,3 (IC 95% 23,8;36,8) e F: 19,6 (IC 95% 14,4;24,8)		EAPC - Neop: M: 13% (p=0,023) F: tendência não significativa (p=0,695)
Stiller <i>et al.</i> , 2007b	Grã-Bretanha	1995 a 2004	n= 3.561; Neop: 33,23 por milhão (M: 36,44 e F: 29,86); SNC: 10,47 por milhão (M: 11,15 e F: 9,76); Leuc: 10,12 por milhão (M: e F); Linf: 1,60 por milhão (M: 2,12 e F: 1,05)	Fx etária: Neop: 1 a 4; Leuc: 10 a 14; Linf: 10 a 14 anos	
MMWR, 2007	Estados Unidos	1990 a 2004	1990: n=1.698, Neop: 31,4; 2004: n=1.492, Neop: 24,6; 1990-2004: Neop: 26,9		1990-2004: EAPC - Neop: -1,8% (IC95% -2,2;-1,3)
Yang <i>et al.</i> , 2009	Japão	1970 a 2006	n=33.059; 2000-2006: Neop: M: 22,0 e F: 18,9 por milhão; Leuc: M: 8,4 e F: 6,8 por milhão; SNC: M: 4,3 e F: 4,2 por milhão; Linf: M: 1,4 e F: 0,6 por milhão;		1996-2006: EAPC - Neop: M: -3,8% e F: -1,9% (p<0,05); Leuc: M: -4,8% e F: -4,5% (p<0,05); Linf: M: -8,6% e F: -11,8% (p<0,05)
Homer <i>et al.</i> , 2009	Estados Unidos (SEER - 17 RCBP)	2002 a 2006	n=7.395; Neop: 24 por milhão (M: 26 e F: 22); Leuc: 7 por milhão (M: 8 e F: 7); SNC: 7 por milhão (M: 8 e F: 7); Linf de Hodgkin: 0,0 por milhão; Linf não-Hodgkin: 1 por milhão (M: 1 e F:1)	Fx etária: Leuc: 10 a 14 anos	2002-2006: EAPC - Neop: -0,9% (p<0,05); Leuc: -3,1% (p<0,05); Linf de Hodgkin: -4,7% (p<0,10); 1975-2006: Linf não-Hodgkin -4,9% (p<0,05)
Canadian Cancer Society, 2009	Canadá	2000 a 2004	n= 676; Neop: 23,3 por milhão; Leuc: 6,4 por milhão; SNC: 6,9 por milhão; Linf: 1,1 por milhão		
Galán <i>et al.</i> , 2009	Cuba	2005 a 2007	n= 95; Neop: M:48 e F:40 por milhão		
Bosetti <i>et al.</i> , 2009	Europa	1970 a 2007	n= 2.450; 2005-2007: Tx variaram de: Neop: M: 22,7 a 67,2 e F: 12,8 a 58,6 por milhão; Leuc: M: 2,2 a 20,4 e F: 1,9 a 16,0 por milhão		EAPC - Neop: M: 2% e F: 4% (p<0,05); Leuc: M: -3% e F: -6% (p<0,05)
Arora <i>et al.</i> , 2009	Índia (13 RCBP)	2001 a 2004	Tx variaram de: Neop: 1,4 a 4,4 por milhão (M: 1,2 a 4,6, F: 1,2 a 4,2); Leuc: 0,1 a 1,7 por milhão; SNC: 0,0 a 0,5 por milhão; Linf: 0,0 a 0,3 por milhão	Em alguns lugares o Linf supera o SNC	

Neop=Neoplasia; Leuc= Leucemia; SNC=Sistema Nervoso Central; Linf= Linfoma; M= Masculino; F= Feminino; EAPC= Estimated Annual Percent Change; IC95%=Intervalo de Confiança de 95%; LLA= Leucemia Linfóide Aguda; Tx= Taxa

INCIDÊNCIA DO CÂNCER INFANTIL NO BRASIL

A incidência do câncer na faixa etária infantil (0 a 14 anos) pode ser considerada moderadamente elevada no Brasil, sendo representada por capitais das regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste, que possuíam RCBP, segundo Parkin em 1998. As taxas médias de incidência descritas foram: região Norte, RCBP de Belém (1987-1991), a taxa foi de 118,3 e 88,0 por milhão para os meninos e meninas, respectivamente; região Nordeste, RCBP de Fortaleza (1978-1980), para os meninos uma taxa de 138,1 por milhão e para as meninas 136,3 por milhão e RCBP de Recife (1967-1979), 106,9 e 105,2 por milhão para meninos e meninas, respectivamente; região Sudeste, RCBP de São Paulo (1969-1978) apresentou uma taxa de 164,1 e 126,4 por milhão para meninos e meninas, respectivamente; e região Centro-Oeste, RCBP de Goiânia (1989-1996), para os meninos a taxa foi de 119,0 por milhão e 126,0 por milhão para as meninas, observa-se, assim, as maiores taxas ajustadas, para os meninos foi na região Sudeste e para as meninas, na região Nordeste (Parkin *et al.*, 1998).

No RCBP de Goiânia, entre 1989 e 1996, as leucemias foram as neoplasias mais comuns, concentrando 27% de todos os tumores infantis (22,8% para as meninas e 31,5% para os meninos) correspondendo a uma taxa média de incidência para o período de 33,9 por milhão. Entre as leucemias, as mais comuns foram as agudas e, entre estas, a LLA com 66% e a LNLA com 20%, e a menos comum na faixa etária infantil, a LMC com 1,4%. Os tumores do SNC e os linfomas representaram 18,3% cada, com uma taxa de incidência de 21,6 e 21,7 por milhão, respectivamente. Esses três grupos de neoplasias apresentaram estabilidade na taxa da incidência para as leucemias ($p=0,63$), linfomas ($p=0,74$) e tumores do SNC ($p=0,98$) (Braga, 2000).

No Município de São Paulo, no período de 1969 a 1998, embora tenha sido observado um aumento das taxas para todos os tumores infantis (0 a 14 anos), este foi significativo apenas para os meninos de 5 a 9 anos (aumento médio de 3,99 ao ano; $p=0,003$) e, na faixa etária de 10 a 14 anos (aumento médio de 3,68 ao ano; $p=0,001$). As taxas médias de incidência foram de 182,5 por milhão e de 183,6 por milhão, respectivamente, para o sexo masculino e sexo feminino. Para o período de 1969 a 1998, as taxas médias de incidência para as leucemias foram de 47,5 e 44,3 por milhão, para o sexo masculino e feminino, respectivamente, e apresentaram estabilidade para ambos os sexos. Os tumores do SNC, em

1969, correspondiam a 18,8% dos tumores infantis no sexo masculino e 16,6% no sexo feminino, passando para 16,7% e 19,8% em 1997/98. As taxas médias de incidência dos tumores de SNC foram de 28,0 por milhão para o sexo masculino e 26,9 por milhão para o feminino e permaneceram estáveis durante o período de estudo para ambos os sexos. Os linfomas representavam 20,2% e 13,3%, respectivamente, para o sexo masculino e feminino, em 1969, passando para 17,0% e 8,6%, em 1997/98. No período de 1969 a 1998, a incidência média foi de 32,8 por milhão para o sexo masculino e 19,7 por milhão para o sexo feminino, apresentando estabilidade na tendência (Mirra *et al.*, 2004).

Em 2007, no *Cancer Incidence in Five Continents, Vol IX* foram publicadas informações de Brasília (1998-2001), Cuiabá (2000-2002), Goiânia (1999-2002) e São Paulo (1998-2002). Para crianças menores de 15 anos, as maiores taxas médias de incidência registradas para as neoplasias foram em São Paulo (211 por milhão) para o sexo masculino e Brasília (183 por milhão) para o sexo feminino. Para as leucemias, as maiores taxas foram observadas em Cuiabá (102 e 50 por milhão) tanto para os meninos quanto para as meninas. Para os linfomas, as maiores taxas para o sexo masculino foram em Brasília e São Paulo (36 por milhão cada) e, para o feminino, São Paulo (18 por milhão) (Curado *et al.*, 2007).

Um recente estudo publicado pelo INCA, juntamente com a Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE), analisou as taxas médias de incidência de câncer por milhão de crianças e adolescentes (0 a 18 anos), segundo sexo, faixa etária e período disponível das informações para 20 RCBP brasileiros. Para esses registros, a taxa média de incidência ajustada por idade variou entre 76 e 231, sendo a menor observada em Belém e a maior em Goiânia, ocorrendo o mesmo para o sexo masculino (taxas médias entre 80 e 250, respectivamente). Para o sexo feminino, as taxas médias variaram entre 58 e 212, sendo a menor observada na Grande Vitória e a maior em Goiânia. Os registros que apresentaram as maiores e as menores taxas de incidência para as leucemias, linfomas e SNC, estão descritos na tabela 1: (INCA, 2008). De Camargo *et al.* (2009), baseado nas informações deste livro, publicaram recentemente a taxa de incidência mediana de 155,7 por milhão para crianças entre 0 a 14 anos, de 14 RCBP selecionados, sendo a maior (226,2) observada em Goiânia (1999-2003) e a menor (94,7) em Salvador (1998-2002).

Tabela 1. Taxas médias de incidência ajustadas* por idade, por 1.000.000 de crianças e adolescentes entre 0-18 anos de idade, por leucemia, linfoma e SNC

		Maior	Menor
Leucemias	Masculino	Cuiabá, 2000-2003 (90,6)	Salvador, 1998-2002 (25,5)
	Feminino	Curitiba, 1998-2002 (69,9)	Salvador, 1998-2002 (18,6)
Linfomas	Masculino	Campo Grande, 2000-2001 (51,3)	Belém, 1997-2001 (17,5)
	Feminino	Natal, 1998-2001 (32,8)	Grande Vitória, 1997 (6,5)
SNC	Masculino	Porto Alegre, 1998-2002 (36,8)	Belém, 1997-2001 (7,9)
	Feminino	Goiânia, 1999-2003 (35,5)	Campo Grande, 2000-2001 (5,5)

*População Padrão Mundial, modificada por Doll *et al.* (1966)

Fonte: INCA, 2008

MORTALIDADE DO CÂNCER INFANTIL NO BRASIL

O estudo do padrão da mortalidade tem sido uma fonte essencial para a compreensão do perfil epidemiológico das doenças nas populações. No entanto, utilizar-se apenas das informações sobre o óbito para o conhecimento da ocorrência de neoplasias malignas não permite o entendimento real da magnitude do problema, uma vez que existem vários tipos de câncer e, portanto, diferenças importantes na letalidade e sobrevida de cada um deles. Para os tumores de maior letalidade, a mortalidade permite uma aproximação do que seria a incidência, fato que não ocorre com os de melhor prognóstico. Nesse sentido, o acesso à informação sobre incidência é fundamental para definir o papel de fatores de risco e estabelecer prioridades na prevenção, planejamento, gerenciamento e avaliação dos serviços de saúde (INCA, 2009).

No Brasil, para o período de 2001 a 2005, a mortalidade por câncer em crianças e adolescentes com idade entre 1 e 18 anos, para as regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul, encontra-se como a segunda causa de mortalidade e a primeira causa de óbito por doença, correspondendo a 7,9%, 8,1% e 9,5% de todos os óbitos, respectivamente. Já nas regiões Norte e Nordeste, as neoplasias ocupam a 5ª posição por causa de mortalidade e a 4ª causa por doença, correspondendo a 6,5% e 6,9% de todos os óbitos, respectivamente. Entre as

neoplasias, as que mais se destacaram no Brasil foram as leucemias (35,2% e 33,5% para o sexo masculino e feminino, respectivamente), os tumores do SNC (22,5% e 24,2% para o sexo masculino e feminino, respectivamente) e os de tecido linfático (10,0%) para o sexo masculino, e osso (7,6%) para o sexo feminino. As taxas ajustadas de mortalidade para a leucemia, LH, e LNH e SNC, por sexo, segundo Brasil e regiões podem ser vistas na tabela 3 (INCA, 2008).

Tabela 2. Taxas médias de mortalidade ajustadas* por idade, por 1.000.000 de crianças e adolescentes entre 0-18 anos de idade, por sexo, Brasil e regiões, 2001 a 2005

	Masculino	Feminino		Masculino	Feminino
Leucemia	Brasil	15,4	SNC	Brasil	10,1
	Norte	16,9		Norte	6,5
	Nordeste	14,1		Nordeste	8,2
	Centro-oeste	16,4		Centro-oeste	13,5
	Sul	15,8		Sul	10,9
	Sudeste	15,7		Sudeste	13,1
Linfoma de Hodgkin	Brasil	0,5	Linfoma não- Hodgkin	Brasil	3,7
	Norte	0,5		Norte	3,8
	Nordeste	0,6		Nordeste	3,6
	Centro-oeste	0,5		Centro-oeste	4,5
	Sul	0,4		Sul	3,5
	Sudeste	0,5		Sudeste	3,9

*População Padrão Mundial, modificada por Doll *et al.* (1966)

Fonte: INCA, 2008

No Brasil, Braga (2000) realizou um estudo com as informações de Goiânia e observou que as taxas de mortalidade mantiveram-se estáveis no período de 1978 a 1996 para o total de crianças ($p=0,45$; meninos, $p=0,25$ e meninas, $p=0,85$) e entre menores de 5 anos ($p=0,49$). Houve declínio das taxas de mortalidade por câncer para as crianças entre 5 e 9 anos ($p=0,0020$) e, de 10 a 14 anos ($p=0,0033$), e por leucemias ($p=0,0012$).

No Município de São Paulo, no período de 1969 a 1998, as taxas médias de mortalidade por todos os tumores infanto-juvenis foram de 54,7 e 42,3 por milhão para o sexo masculino e feminino, respectivamente. As leucemias apresentaram taxas de 21,2 por milhão para o sexo masculino e 15,5 por milhão para o sexo feminino. Para os linfomas de Hodgkin, as taxas para o sexo masculino e feminino foram de 9,4 e 5,7 por milhão,

respectivamente. Nos tumores do SNC, as taxas médias foram de 8,7 e 6,6 por milhão para o sexo masculino e feminino, respectivamente (Mirra *et al.*, 2004).

Ribeiro *et al.* (2007) descreveram a tendência da mortalidade por leucemia na infância e adolescência (0 a 19 anos), e o impacto das desigualdades sociais no Brasil no período entre 1980 e 2002. A taxa de mortalidade ajustada por idade para meninos variou de 20,5 por milhão, em 1984, para 14,4 por milhão, em 1995, e para as meninas, essa variação foi de 16,0 por milhão em 1986 para 11,4 por milhão em 1995. As tendências observadas nas taxas de mortalidade, através da variação Percentual Anual Estimada, Estimated Annual Percent Change (EAPC), apresentaram um declínio, estatisticamente significativo, para ambos os sexos (EAPC=-0,98; IC_{95%}: -1,36;-0,61), para os meninos (EAPC=-1,04; IC_{95%}: -1,46;-0,62) e para as meninas (EAPC=-0,92; IC_{95%}: -1,36;-0,48). Conforme apresentado na Tabela 2, os Estados brasileiros que se destacaram nesse declínio foram: Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, São Paulo e Distrito Federal e os que apresentaram um aumento significativo nas tendências foram: Alagoas, Ceará, Maranhão, Piauí, Amazonas, e Rio Grande do Norte.

Tabela 3. Variação Percentual Anual Estimada de leucemia na infância e adolescência por sexo e Estado, Brasil 1980 a 2002

Autor	Estados	Meninos	Meninas	Estados	Meninos	Meninas
Ribeiro, 2007	Acre	-	-	Paraíba	1,46	1,54
	Alagoas	2,94*	1,71	Paraná	-2,58*	-1,43
	Amapá	-	-	Pernambuco	-0,08	0,71
	Amazonas	0,34	3,17*	Piauí	4,27*	-
	Bahia	-0,68	0,45	Rio de Janeiro	-1,98*	-2,37*
	Ceará	2,89*	2,12	Rio Grande do Norte	3,36*	3,63*
	Distrito Federal	-2,53	-4,25*	Rio Grande do Sul	-2,44*	-2,46*
	Espírito Santo	-1,67	-2,94*	Rondônia	0,36	-
	Goiás	-2,54*	-2,18	Roraima	-	-
	Maranhão	6,38*	6,77*	Santa Catarina	-0,12	-1,40
	Mato Grosso	0,33	-	São Paulo	-1,85*	-1,62*
	Mato Grosso do Sul	0,89	0,09	Sergipe	-	-
	Minas Gerais	-2,51*	-2,92*	Tocantins	-	-
	Pará	0,44	0,58			

*Estatisticamente significativo; - Não houve variação

Fonte: **Ribeiro et al., 2007**

Os Estados que apresentaram estabilidade ou crescimento nas taxas de mortalidade, devem ser avaliados com cuidado. É necessária qualidade no material de diagnóstico para permitir análises morfológicas, imunofenotipagem e citogenética, pois a escolha equivocada do tratamento para o paciente com leucemia reduz significativamente a possibilidade de sucesso. Fatores que podem ter influenciado a estabilidade ou crescimento observado na mortalidade nestes estados. É importante salientar que a maioria desses Estados está situada na região Nordeste do Brasil, onde há um número reduzido centros médicos especializados em oncologia pediátrica. Outra possibilidade pode ser devida também à qualidade dos atestados de óbito. O fato é que houve crescimento ou estabilização das taxas de mortalidade, onde foi observado, concomitantemente, um decréscimo significativo da mortalidade por causas mal definidas.

SOBREVIDA DO CÂNCER INFANTIL NO MUNDO E NO BRASIL

A sobrevida pode ser estudada por registros populacionais, hospitalares e estudos clínicos controlados. Os estudos clínicos são considerados como padrão-ouro para se avaliar tratamento. Os registros hospitalares e os estudos clínicos representam somente uma parte da população selecionada, pois dependem de padrões de encaminhamento hospitalar e critérios de elegibilidades dos pacientes. Os estudos baseados em RCBP dão indicações quanto à sobrevida na população coberta pelo registro como um todo e, em particular, podem indicar a necessidade de novas orientações a ser implementadas em larga escala (Berrino *et al.*, 2001).

Um dos indicadores mais importantes para o conhecimento do cuidado adequado à criança com câncer é a sobrevida. Na população adulta, a prevenção primária e o diagnóstico precoce são as ferramentas mais importantes contra o câncer, ficando a terapêutica em segundo plano (Sporn, 1996). Na população infantil, tanto a prevenção como o diagnóstico precoce são difíceis, mas a terapêutica tem progredido imensamente, tornando-se a principal estratégia contra o câncer em crianças. A sobrevida das crianças com doenças malignas melhorou sensivelmente nos últimos 30 anos e isso se deve, sobretudo, à melhoria do tratamento em centros especializados (Ries *et al.*, 1999).

A análise da sobrevida com informações populacionais teve início nos EUA, com o programa SEER, em 1973. Mais tarde, iniciou-se o projeto denominado EURO CARE

(*European Cancer Registry-Based Study of Survival and Care of Cancer Patients*) baseado em informações populacionais da Europa e, atualmente, é o maior estudo de sobrevida do câncer pediátrico (Coebergh *et al.*, 2001; Berrino *et al.*, 2001). Esse projeto englobou 30 registros de câncer em 17 países da Europa, analisando a incidência e sobrevida de 34.814 crianças no período entre 1978 e 1989, correspondendo a 45% da população europeia (Magnani *et al.*, 2001). Demonstrou-se que as maiores sobrevidas ocorreram nos países cujo processo de diagnóstico é centralizado, sendo assim os pacientes tiveram um acesso ao tratamento correto de acordo com um protocolo (Coebergh *et al.*, 2001). A taxa de mortalidade mais alta ocorreu na Romênia e na maioria dos países do leste da Europa e as mais baixas ocorreram na Irlanda e em países do Norte da Europa (Levi *et al.*, 2001).

Steliarova-Foucher *et al.* (2004), num estudo baseado no projeto ACCIS, demonstraram que a sobrevida nos anos 90 na Europa, neste grupo de referência, era de 73%. A sobrevida nos países do leste europeu (64%) foi menor que nos países do oeste (75%). Nas crianças (0-14 anos), a sobrevida no oeste foi maior que no leste para todos os tipos de tumor, à exceção dos carcinomas (86% no oeste e 94% no leste). Entre os adolescentes (15-19 anos) a sobrevida foi de 73%. Para o oeste, a sobrevida foi de 63%, enquanto que no leste europeu a sobrevida foi de 75%. Neste estudo, observou-se uma melhora substancial na sobrevida em crianças. Nos anos 70, a sobrevida em cinco anos era de 44%; nos anos 80, a mesma passou para 64%, atingindo 74% nos anos 90. Nos adolescentes, a sobrevida nos anos 70 era de 50%, passando para 63% nos anos 80 e para 74% nos anos 90.

Gatta *et al.* (2005) analisaram a sobrevida de 44.129 crianças com idade inferior a 15 anos durante o período de 1983 a 1994, provenientes de 27 RCBP em 17 países que participaram do EURO CARE-3. Para todos os tumores, a sobrevida em cinco anos aumentou de 65%, no período entre 1983 e 1985, para 75% em 1992 a 1994. A sobrevida individual para todos os tumores melhorou exceto para melanoma, osteossarcoma e carcinoma da tireoide. Retinoblastoma, condrossarcoma e fibrossarcoma também apresentaram aumento na sobrevida, entretanto estes não foram significativos. Os incrementos mais acentuados (50% a 66%) ocorreram nos países da Europa Oriental. Para as neoplasias mais comuns, as maiores elevações foram da sobrevida para a leucemia e linfomas, resultando em redução do risco de morrer de 5% a 6% ao ano com significância

estatística. A sobrevida para os tumores do SNC passou de 57% a 65%, aumento significativo e redução do risco de morrer de 3% ao ano.

Horner *et al.* (2009) analisou a sobrevida de crianças com idade entre 0 e 14 anos durante o período de 1999 a 2005 provenientes de 17 cidades que participaram do SEER. Para todos os tumores, a sobrevida em cinco anos no período foi de 79,5%. Já para as leucemias, a sobrevida foi de 82,1% e para os linfomas, 87,7%.

Para o Canadá, a sobrevida em cinco anos para todos os tumores em crianças entre 0 e 14 anos no período de 2000 a 2004 foi de 82%; para as leucemias foi de 67% e linfoma de 88% (Canadian Cancer Society, 2009).

Outro estudo que faz análise de sobrevida é o CONCORD, que fornece uma comparação sistemática de sobrevivência entre a Europa e a América do Norte, além de países em todos os outros continentes. O CONCORD foi originalmente desenhado para avaliar a sobrevivência dos adultos (15-99 anos) com diagnóstico de câncer de mama (mulheres), cólon ou próstata durante 1990-94 na Europa e nos EUA, utilizando informações de registros de base populacional e controle de qualidade padronizado, e com a análise idêntica para todos os conjuntos de dados ajustados em função das diferenças na população geral de mortalidade por país, região, raça e período de calendário, e também para as diferenças na estrutura etária das populações de doentes (Coleman *et al.*, 2008).

Na América Latina e Caribe, vem sendo estruturado o projeto LATINFANCIA que visa a quantificar a sobrevida do câncer na infância e suas diferenças em grandes populações de países participantes (Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Equador, México, Peru e Venezuela) e faz uma comparação entre as estimativas encontradas em diferentes áreas.

No Brasil, Braga (2000) verificou que a sobrevida acumulada após cinco anos, nas crianças registradas no RCBP de Goiânia, no período de 1989 a 1994, aumentou de 35,1% (1989-90) para 73,4% (1993-94). O aumento também foi observado para os seguintes tipos histológicos: linfomas (67%), leucemias (27%) e tumores do SNC (39%). Em 2002, Braga *et al.* fizeram uma revisão dos estudos epidemiológicos mais recentes de incidência de tumores na infância, mortalidade e sobrevida, comparando os resultados encontrados em Goiânia com aqueles obtidos em outros países. Em geral, a incidência das neoplasias infantis encontra-se estável, ao passo que a mortalidade apresenta tendência de declínio,

principalmente nos países desenvolvidos, como provável decorrência do aumento das probabilidades de sobrevida acumuladas, observado nas últimas décadas.

Mirra *et al.* (2004), analisando as informações do RCBP do Município de São Paulo para o ano de 1993 e para o período de 1997/98, observaram que a probabilidade de sobrevida acumulada até 60 meses foi de 41% para o total de pacientes de 0 a 14 anos. Não houve diferenças significativas nas probabilidades de sobrevida acumulada, segundo sexo (masculino=42%, feminino=41%; $p=0,152$), faixa etária (0-4 anos=46%, 5-9 anos=38%, 10-14 anos=38%; $p=0,861$) e período (1993=44%, 1997/98=42%; $p=0,870$). Observaram-se diferenças significativas nas probabilidades de sobrevida acumulada até 60 meses segundo o tipo de tumor ($p<0,001$). Para as leucemias, a sobrevida foi de 41% com diferenças significativas segundo o tipo (leucemias linfoides=41%, leucemias mieloides=15% e outras leucemias=40%; $p<0,001$). Já nos linfomas, a sobrevida foi de 66% com pior prognóstico para as crianças mais jovens e não houve diferenças significativas na sobrevida segundo o sexo. As menores taxas de sobrevida até 60 meses foram para as leucemias mieloides (15%), os tumores de tireoide e outras glândulas endócrinas (22%), órgãos genitais femininos (30%), osteossarcoma (33%) e SNC (33%); e as maiores foram para retinoblastoma (69%), tumores renais (68%), linfomas (66%) e órgãos genitais masculinos (59%).

Quadro 4. Revisão bibliográfica da Sobrevida por Câncer na Infância, Mundo

Autor, ano	Local	Período	Resultado	Metodologia
Young <i>et al.</i> , 1986	Estados Unidos (SEER - 9 RCBP)	1973 a 1981	5 anos de SR: Neop: 57% (M: 54%; F: 60%); Leuc: 51%; Linf de Hodgkin: 84%; Linf não-Hodgkin: 51%	Método Atuarial, SR=SO
Stiller, 1994	Grã-Bretanha (Registro Nacional de Base Populacional de Tumores Infantis)	1980 a 1991	5 anos de SO: 1980-1982: LLA: 65%, LNA: 19%, LH: 90%, LNH: 55%; 1983-1988: LLA: 72%, LNA: 34%, LH: 91%, LNH: 71%	Método Atuarial
Threlfall e Brameld, 2000	Austrália Ocidental	1982 a 1997	5 anos de SR: Leuc: M: 71% , F: 74%; 1982-1985: M: 65%, F: 62%; 1986-1989: M: 69,6%, F: 76%; 1990-1993: M: 74,6%, F: 60,3%; 1994-1997: M: 74,6%, F: 93,4%	Método Atuarial e SR
Boshmonar <i>et al.</i> , 2000	Cuba	1988 a 1989	5 anos de SO: 1982: Neop: 51%; Leuc: 28%; Linf: 55%; 1988-89: Neop: 48% (M: 46%, F: 49%); Leuc: 39%; Linf: 50%	Tábua de Vida Atuarial
Pastore <i>et al.</i> , 2001	Europe (EUROCARE, 34 RCBP)	1978 a 1992	5 anos de SO: 1978-1989: LH: 91%, LNH: 65%; 1985-1989: LH: 92%, LNH: 74%	Método Atuarial
Gatta <i>et al.</i> , 2002	Europa (34 RCBP) e Estados Unidos (9 RCBP do SEER)	1985 a 1989	5 anos de SO: EU: LLA: 75%, LNA: 40%, LH: 92%, LNH 75%; EUA: Neop: 70%, LLA:77%, LNA: 34%, LH: 90%, LNH: 73%; Norte Europeu: Neop: 75%, LLA:83%; Alemanha Ocidental: Neop: 72%, LLA:78%; Itália: Neop: 71%, LLA:76%; Outros países da EU Ocidental: Neop: 67%, LLA:77%; Reino Unido: Neop: 66%, LLA:73%; Dinamarca: Neop: 65%, LLA:74%; países da EU Oriental: Neop: 55%, LLA:62%	Método Atuarial
Gatta <i>et al.</i> , 2003	Europa (EUROCARE, 45 RCBP)	1990 a 1994	5 anos de SO: Variação para Neop de: 45-90%, LLA: 68-85%, LNA: 29-62%, LH: 88-98%, LNH: 61-89%. Leste Europeu Neop: 60-70%; Alemanha, Suíça e países nórdicos, exceto Dinamarca Neop \geq 75% ; Europa: Neop: 72%, LLA: 79%, LNA: 48%, LH: 94%, LNH: 79%	Método Atuarial
Viscomi <i>et al.</i> , 2003	Piedmont, Itália	1970 a 1998	5 anos de SO: 1970-74: Neop: 30%, LLA: 25%, LNA: 0%, LH: 72%, LNH: 25%; 1995-98: Neop: 80%, LLA: 88%, LNA: 64%, LH: 100%, LNH: 80%	Kaplan-Meier
Steliarova-Foucher <i>et al.</i> , 2004	Europa (ACCIS, 63 RCBP)	Anos 90	5 anos de SO: Europa: Anos 70: Neop: 44%, Leuc: 37% , Linf: 51%; Anos 80: Neop: 64%, Leuc: 65% , Linf: 75% ; Anos 90: Neop: 74% (Leste: 94%, Oeste: 86%); Leuc: 76% (Leste: 60%, Oeste: 76%); Linf: 82% (Leste: 75%, Oeste: 80%)	Método Tábua de vida, probabilidade cumulativa atuarial
Campbell <i>et al.</i> , 2004	Escócia (5 RCBP regionais)	1975 a 1999	5 anos de SO: 1975-79: M :Leuc: 41% , LLA: 49%, LNA: 23% , Linf: 62% , LH: 87%, LNH: 39% e F: Leuc: 54% , LLA: 66%, LNA: 25%, Linf: 53%, LH: - , LNH: 40%; 1995-99: M :Leuc: 80% , LLA: 87%, LNA: 49% , Linf: 85%, LH: - , LNH: 78% e F: Leuc: 80% , LLA: 80%, LNA: 73%, Linf: 100%, LH: - , LNH: -	Método Atuarial, - sem sobrevida (< 10 casos)

Quadro 4 (cont.). Revisão bibliográfica da Sobrevida por Câncer na Infância, Mundo

Autor, ano	Local	Período	Resultado	Metodologia
Ajiki <i>et al.</i> , 2004	Osaka, Japão (Registro de Câncer de Osaka)	1975 a 1994	5 anos de SR: 1975-94: Neop: 58%, Leuc: 45%, LLA: 53%, LNA 26%, Linf: 56%, LNH: 54%; 1975-84: Neop: 48%, Leuc: 32%, LLA: 40%, LNA 16%, Linf: 46%, LNH: 43%; 1985-94: Neop: 68%, Leuc: 60%, LLA: 68%, LNA 42%, Linf: 67%, LNH: 66%	SO- Kaplan-Meier, SE- Método Ederer II
Douglas e Dockerty, 2005	Nova Zelândia	1990 a 1993	5 anos de SO: Neop: 66%; Leuc: 65%, LLA: 70%, LNA: 50%; Linf: 89%, LH: 93%, LNH: 87%	Kaplan-Meier
Lacour <i>et al.</i> , 2005	Lorraine, França	1983 a 1997	5 anos de SO corrigida: Neop: 71%, Leuc: 71%, LLA: 76%, LNA: 55%, Linf: 80%, LH: 94%, LNH: 68%; SO: Neop: 70%, Leuc: 68%, LLA: 74%, LNA: 53%, Linf: 79%, LH: 94%, LNH: 67%	Kaplan-Meier
Gatta <i>et al.</i> , 2005	Europa (EUROCARE, 27 RCBP)	1983 a 1994	5 anos de SO: 1983-85: Neop: 65%, LLA: 71%, LNA: 36%, LH: 92%, LNH: 70%; 1992-94: Neop: 75%, LLA: 83%, LNA: 51%, LH: 96%, LNH: 81%	Método Atuarial
Bowers <i>et al.</i> , 2006	Registro Nacional Francês de Leucemia e Linfoma na Infância	1990 a 2000	5 anos de SO: LLA: M: 81%, F: 83%; LNH: M: 88%, F: 84%	Kaplan-Meier
Dama <i>et al.</i> , 2006	Piedmont, Itália	1970 a 2001	5 anos de SO: 1970-74: Neop: 30%, LLA: 25%, LNA: 0%, LH: 72%, LNH: 25%; 1995-99: Neop: 81%, LLA: 88%, LNA: 69%, LH: 100%, LNH: 83%; 3 anos de SO: 2000-01: Neop: 82%, LLA: 91%, LNA: 100, LH: 100%, LNH: 71%	Kaplan-Meier
Coebergh <i>et al.</i> , 2006	Europa (ACCIS, 62 RCBP)	1978 a 1997	5 anos de SO: Europa: 1978-82: LLA: 59%, LNA: 20%, 1993-97: LLA: 82%, LNA: 53%; Ilhas Britânicas: 1978-82: LLA: 60%, LNA: 19%, 1993-97: LLA: 81%, LNA: 51%; Leste: 1978-82: LLA: 47%, LNA: 16%, 1993-97: LLA: 72%, LNA: 26%; Norte: 1978-82: LLA: 61%, LNA: 87%, 1993-97: LLA: 27%, LNA: 56%; Sul: 1978-82: LLA: 57%, LNA: 15%, 1993-97: LLA: 79%, LNA: 51%; Oeste: 1978-82: LLA: 65%, LNA: 19%, 1993-97: LLA: 85%, LNA: 56%	Tábua de Vida Atuarial
Sankila <i>et al.</i> , 2006	Europa (ACCIS, 54 RCBP)	1988 a 1997	5 anos de SO: Europa: Leuc: 73% (M: 72%, F: 75%), Linf: 84% (M: 84%, F: 82%); Ilhas Britânicas: Leuc: 74%, Linf: 85%; Leste: Leuc: 58%, Linf: 74%; Norte: Leuc: 78%, Linf: 81%; Sul: Leuc: 70%, Linf: 82%; Oeste: Leuc: 77%, Linf: 88%	Tábua de Vida Atuarial, o tempo igual a zero não foi incluído
Stack <i>et al.</i> , 2007	Irlanda	1994 a 2000	5 anos de SO: M: Leuc: 79%, LLA: 81%, LNA: 75%, Linf: 89%, LH: 90%, LNH: 95%; F: Leuc: 79%, LLA: 82%, LNA: 68%, Linf: 77%, LH: 64%, LNH: 78%	Método Atuarial

Quadro 4 (cont.). Revisão bibliográfica da Sobrevida por Câncer na Infância, Mundo

Autor, ano	Local	Período	Resultado	Metodologia
Brenner <i>et al.</i> , 2007	Europa (ACCIS, 23 RCBP)	1985 a 1999	10 anos de SO: Europa: Leuc: 73%, LLA: 78%, LNA: 52%, Linf: 84%, LH: 91%, LNH: 79%; Leste: Leuc: 60%, Linf: 74%; Sul: Leuc: 70%, Linf: 77%; Oeste: Leuc: 75%, Linf: 89%; Norte: Leuc: 77%, Linf: 82%	Tábua de Vida Atuarial
Steliarova-Foucher <i>et al.</i> , 2007	Europa (ACCIS, 15 RCBP)	1975 a 1989	10 anos de SO: LLA: 64%, LNA: 29%, LH: 86%, LNH: 65%	Tábua de Vida Atuarial
Stiller <i>et al.</i> , 2007	Grã-Bretanha	1991 a 2000	5 anos de SO: 1991-95: Neop: 73%, Leuc: 75%, Linf: 85%; 1996-2000: Neop: 77%, Leuc: 79%, Linf: 86%	Kaplan-Meier
Swaminathan, 2008	Chennai, Índia	1990 a 2001	5 anos de SO: Leuc: 36%; LLA: 39%, LNA: 30%, Linf: 55%, LH: 65%, LNH: 47%	Método Atuarial
Desandes <i>et al.</i> , 2008	França (5 RCBP)	1990 a 1999	5 anos de SO: Neop: 75% (M: 75%, F: 76%); Leuc: 74% (M: 73%, F: 76%), LLA: 80% (M: 79%, F: 82%), LNA: 51% (M: 45%, F: 57%); Linf: 89% (M: 89%, F: 90%), LH: 96% (M: 98%, F: 93%), LNH: 80% (M: 76%, F: 83%)	Kaplan-Meier
Arora <i>et al.</i> , 2009	Índia	1982 a 2001	5 anos de SO: Bangalore (1982-87): LLA: 35%, LNA: 10%, LH: 72%, LNH: 33%; Chennai (1990-2001): Leuc: 36%, LLA: 39%, LNA: 30%, Linf: 55%, LH: 65%, LNH: 47%	Método Atuarial
Canadian Cancer Society, 2009	Canadá	2000 a 2004	5 anos de SO: Neop: 82%, Leuc: 86%, LLA: 91%, LNA: 67%; Linf: 88%, LH: 94%, LNH: 84%	Tábua de Vida Atuarial
Homer <i>et al.</i> , 2009	Estados Unidos (SEER - 17 RCBP)	1975 a 2005	5 anos de SR: 1975-77: Neop: 58%, Leuc: 50%, LLA: 58%, LNA: 19%, LH: 80%; 1999-2005: Neop: 79%, Leuc: 82%, LLA: 87%, LNA: 61%, Linf: 88%, LH: 94%, LNH: 84%	Tábua de Vida Atuarial

SR= Sobrevida Relativa; SO= Sobrevida Observada; SE= Sobrevida Esperada; Neop=Neoplasia; Leuc= Leucemia; LLA= Leucemia Linfoide Aguda; LNA= Leucemia não-linfoblástica aguda; Linf= Linfoma; LH= Linfoma de Hodgkin; LNH= Linfoma não-Hodgkin; M= Masculino; F= Feminino; EU=Europa; EUA=Estados Unidos; Norte Europeu inclui Finlândia, Islândia e Suécia do sul. Outros países da Europa Ocidental inclui a Áustria, França, Holanda, Espanha e Suíça. Países do Leste Europeu incluir a Estónia, Polónia, Eslováquia e Eslovénia.

III. JUSTIFICATIVA

As possíveis mudanças no perfil das doenças são de grande importância para sociedade e, cabe à vigilância monitorar, analisar, informar e contribuir para a educação e o planejamento de ações na área de saúde.

O câncer na infância é considerado um desfecho de baixa incidência, porém representa um importante problema de saúde pública, demandando a realização de pesquisas com o objetivo de documentar os seus padrões de ocorrência. Essa temática tem sido pouco explorada no Brasil e estudos com informações provenientes dos RCBP com informações disponíveis para um longo período e as do SIM podem proporcionar meios de avaliação dos padrões seculares da incidência e mortalidade do câncer na infância, respectivamente, bem como avaliar a assistência prestada para esse grupo etário.

Sendo as leucemias e os linfomas os principais tipos de câncer que acometem esse grupo etário, e o aprimoramento do conhecimento e a incorporação tecnológica no diagnóstico e tratamento do câncer infantil, justificam a necessidade de ampliar o conhecimento sobre esses tipos de câncer. Na literatura, são poucos os estudos que analisam a incidência, mortalidade e sobrevida para o câncer infantil nas regiões brasileiras e suas capitais. A disponibilidade conjuntural de uma base de 13 anos de informações do RCBP de Fortaleza e das informações publicadas do SIM possibilitou estudar o padrão do câncer infantil no Município de Fortaleza, bem como analisar a tendência da incidência e mortalidade, e a sobrevida observada da leucemia e linfoma. Os resultados deste estudo poderão contribuir para aumentar o conhecimento da dinâmica dessas doenças, assim como avaliar a qualidade da assistência prestada. Poderão ainda colaborar para o direcionamento as ações de controle (detecção precoce e adoção de protocolos padronizados) voltadas para o câncer infantil como também definir ações estratégicas, como por exemplo: formação de médicos centrados na detecção precoce do câncer na infância, reorganização do sistema nacional de saúde pública para proporcionar o diagnóstico de câncer pediátrico em áreas empobrecidas, permitindo uniformidade na coleta de dados e tratamento, assim como facilitando o estudo do impacto das neoplasias na população pediátrica.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Analisar a incidência e mortalidade do câncer infantil e estimar a sobrevida observada das leucemias e linfomas no Município de Fortaleza, Ceará.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever o perfil da incidência do câncer infantil em Fortaleza com base nas informações produzidas pelo RCBP dessa cidade para o período de 1990 a 2002.
2. Descrever o perfil da mortalidade do câncer infantil em Fortaleza com base nas informações produzidas pelo SIM para essa cidade no período de 1980 a 2007.
3. Analisar a tendência da incidência e mortalidade para as Leucemias e Linfomas em Fortaleza através da série temporal e a análise do cálculo da EAPC.
4. Determinar a sobrevida observada em cinco anos para os casos incidentes de leucemias e linfoma para o período de 1996 a 2002.

V. MATERIAL E MÉTODO

A dissertação foi estruturada sob a forma de dois artigos, cobrindo os objetivos específicos.

1º ARTIGO. PADRÃO DA INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E TENDÊNCIA DAS LEUCEMIAS E LINFOMA NA POPULAÇÃO INFANTIL DO MUNICÍPIO DE FORTALEZA, CEARÁ

- Descrever o perfil da incidência do câncer em crianças menores de 15 anos em Fortaleza com base nas informações produzidas pelo RCBP para o período de 1990 a 2002;
- Descrever o perfil da mortalidade do câncer infantil em Fortaleza com base nas informações produzidas pelo SIM para o período de 1980 a 2007;
- Analisar a tendência da incidência e mortalidade para as Leucemias e Linfoma em Fortaleza através da série temporal e a análise do cálculo da EAPC.

Fontes de Informação

As informações sobre incidência foram provenientes do RCBP do Município de Fortaleza para o período de 1990 a 2002. Para a mortalidade, as informações de óbitos foram provenientes do SIM de Fortaleza/ Ceará, segundo o Datasus, para os anos de 1980 a 2007.

As informações populacionais utilizadas como denominadores para a estimativa de pessoa-tempo para o cálculo das taxas de incidência e mortalidade foram provenientes da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e obtidas no Datasus.

Definição de caso

Para incidência, foram selecionados todos os casos confirmados no período de 1990 a 2002 segundo a CICI (Kramárová e Stiller, 1996a) e convertidos para CID - 10ª edição (CID-10), as leucemias (C91-C95) e linfomas (C81-C85;C96).

Para a mortalidade, foram selecionados, no período de 1980 a 2007, óbitos classificados segundo a CID-9 para o período entre 1980 e 1995 (leucemias, 204-208 e linfomas, 200-202) e a CID-10 entre 1996 e 2007.

Para avaliar a qualidade das informações de leucemia e linfoma do Registro de Câncer de Base Populacional de Fortaleza, foram utilizados como indicadores de qualidade o percentual de casos diagnosticados por VM e do registro de casos realizado SDO (Parkin *et al.*, 1994). Os parâmetros sugeridos pela IARC são: %VM superior a 75% e %SDO menor que 20% (Curado *et al.*, 2007).

Métodos estatísticos

As taxas de incidência e de mortalidade ajustadas por idade foram estimadas pelo método direto com a população mundial proposta por Segi (1960) e modificadas por Doll *et al.* (1966) para os grupos de idade inferior a 15 anos. Para as leucemias e linfomas, analisou-se o número de casos novos e óbitos, os valores absolutos e relativos à idade, razão de masculinidade, as taxas de incidência e de mortalidade ajustadas de acordo com o tipo de tumor, sexo e faixa etária por 1.000.000 de crianças. A faixa etária foi estratificada em quatro grupos: menor de 1 ano; 1 a 4; 5 a 9; e 10 a 14 anos.

Foram calculados intervalos de confiança (IC 95%) para a taxa média de incidência (TIA) e mortalidade ajustadas por idade (TMA). O erro padrão (EP) utilizado foi baseado numa aproximação da distribuição de Poisson. O cálculo do IC₉₅ pode ser expresso como: $TIA(TMA) \pm Z_{\alpha/2}(EP(TIA(TMA)))$ (Jensen *et al.*, 1991).

As taxas anuais de incidência e mortalidade para as leucemias e linfomas, segundo sexo, foram utilizadas na análise da tendência da incidência e mortalidade, pela estimativa de modelos de regressão polinomial. Para fins dessa análise, as taxas de incidência e mortalidade para cada neoplasia e sexo (y) foram consideradas como variável dependente e, como variável independente (x), os anos do período de estudo. Foram testados modelos de regressão linear simples ($y = \beta_0 + \beta_1x$), segundo grau ($y = \beta_0 + \beta_1x + \beta_2x^2$) e terceiro grau ($y = \beta_0 + \beta_1x + \beta_2x^2 + \beta_3x^3$). Visando a evitar a correlação serial entre os termos das equações de regressão, optou-se por centralizar a variável ano. Como critérios para a escolha do melhor modelo, foram considerados o nível de significância estatística e a análise dos resíduos (Apêndice). Quando mais de um modelo satisfazia os critérios de escolha, selecionou-se o mais simples (Neter *et al.*, 1990; Kleinbaum *et al.*, 1988).

Para avaliar as alterações das taxas ao longo do tempo, foi calculada a EAPC. A EAPC da incidência e mortalidade foi apresentada desagregada por sexo e segundo o período de referência. Esse índice é calculado pelo ajuste da regressão linear ao logaritmo natural das taxas (r), usando o ano calendário como variável regressora; ou seja, $y = mx + b$ onde $y = \text{Ln } r$, $x = \text{ano calendário}$, $m = \text{coeficiente angular}$ e $b = \text{intercepto}$. O cálculo da EAPC, $EAPC = 100 (e^m - 1)$ supõe que a taxa cresce ou decresce linearmente de ano a ano, durante a totalidade do intervalo de tempo em consideração (Ries *et al.*, 2002).

A tendência da série histórica da incidência e mortalidade, desagregada por sexo, foi construída a partir do método das médias móveis trienais das taxas ajustadas. Optou-se por utilizar esse método com o propósito de suavizar as taxas, uma vez que, principalmente nos primeiros anos, existe flutuação aleatória das mesmas.

Para a análise estatística, foi utilizado o programa S-Plus versão 2000.

2º ARTIGO. SOBREVIDA POPULACIONAL DAS LEUCEMIAS E LINFOMAS EM CRIANÇAS MENORES DE 15 ANOS NO MUNICÍPIO DE FORTALEZA, 1996-2002

- Determinar a sobrevida observada em cinco anos para os casos incidentes de leucemias e linfoma para o período de 1996 a 2002.

No período entre 1996 a 2002, na faixa etária de 0 a 14 anos, foram registrados, no RCBP do Município de Fortaleza/Ceará, 191 casos de leucemias e 78 casos de linfomas, segundo a CID-O2 (Percy *et al.*, 1990) e, posteriormente, convertidas para a CICI (Kramárová e Stiller, 1996a). Dos casos de leucemia, 19% foram diagnosticados por SDO, 14% tiveram perda completa de seguimento. Nos linfomas, 15% foram diagnosticados por SDO e 15% de perda completa de seguimento. Foram analisadas as sobrevidas de 133 casos de leucemia e de 56 casos de linfomas, os quais foram seguidos até 31 de dezembro de 2007, para a sobrevida em cinco anos.

As informações disponíveis para cada caso foram: identificação, idade, sexo, data de nascimento, data de diagnóstico, morfologia, estado vital e data do último contato. O RCBP de Fortaleza adotou normas e procedimentos mundialmente

descritos que permitem uma qualidade dos seus resultados (Jensen *et al.*, 1991). No entanto, o registro apresentou um elevado percentual dos casos obtidos somente por atestado de óbito. Estes casos são convencionalmente excluídos da sobrevida, porque não é conhecida a data do diagnóstico e, também, por apresentarem a pior sobrevida em relação aos outros pacientes de câncer. A não exclusão desses casos pode enviesar as estimativas de sobrevida (Santos, 2009). O evento de interesse foi o óbito por leucemia e linfoma para a estimativa da sobrevida observada. O seguimento dos casos no RCBP de Fortaleza é feito de modo passivo, ou seja, confrontando-se os casos incidentes com os óbitos registrados no banco de dados do sistema de mortalidade desse Município. Para os pacientes não encontrados no sistema de mortalidade foi feita uma busca ativa de informações, por meio dos prontuários médicos, nas instituições onde esses casos haviam sido identificados. Obteve-se, desta forma, informação sobre a última data de comparecimento ao serviço desses casos. Na análise, a variável ano foi agregada em dois períodos (1996-1999 e 2000-2002) por questões de disponibilidade de dados de mortalidade nominal. A sobrevida observada global foi estimada inicialmente pelo método atuarial com objetivo de descrever as perdas de seguimento ao longo do período. A sobrevida observada foi estimada utilizando o método de Kaplan-Meier, uma vez que esse método é especialmente útil em estudos que há um número pequeno de observação. O teste de log-rank foi utilizado para comparação das curvas de sobrevida (Kleinbaum, 1995; Szklo e Nieto, 2000 e Bustamante-Teixeira *et al.*, 2002).

Para a análise estatística, foi utilizado o programa livre R versão 2.6.1, biblioteca *survival* (Carvalho *et al.*, 2005).

O projeto de desenvolvimento desta dissertação de mestrado foi submetido à apreciação do Comitê de Ética da ENSP, sendo aprovado sob o nº 104/09.

VI. 1º ARTIGO

PADRÃO DA INCIDÊNCIA, MORTALIDADE E TENDÊNCIA DAS LEUCEMIAS E LINFOMAS NA POPULAÇÃO INFANTIL DO MUNICÍPIO DE FORTALEZA, CEARÁ

RESUMO

As leucemias e os linfomas são os principais tipos de câncer que acometem as crianças (0-14 anos), e justifica a necessidade de ampliar o conhecimento de suas distribuições. Para essas neoplasias, foram analisadas informações de incidência (1990-2002) do Registro de Câncer de Base Populacional e de mortalidade (1980-2007) do Sistema de Informação sobre Mortalidade para o Município de Fortaleza, Ceará, Brasil. Foram calculadas as alterações das taxas de incidência e de mortalidade ao longo do tempo segundo a EAPC (Estimated Annual Percent Change). Também foram estimadas as tendências da incidência e mortalidade das leucemias e linfomas a partir de modelos de regressão linear. A taxa média de incidência ajustada por idade (TIA) para as leucemias foi de 42 e 34 por milhão e, para os linfomas, 27 e 14 por milhão para meninos e meninas, respectivamente. Para a mortalidade, as taxas ajustadas (TMA) para as leucemias foram de 22 e 20 por milhão e para os linfomas 9 e 4 por milhão para meninos e meninas, respectivamente. Entre 1990 e 2002, as TIA para as leucemias apresentaram um aumento não significativo (+3,16%; 1990-95: -21,1%; 1996-2002: +1,3%). Em contrapartida, na mortalidade houve um ajuste estatisticamente significativo com uma queda de -2,3% para todo o período, enquanto que a análise por período não apresentou o mesmo perfil. Nos linfomas, houve um decréscimo não significativo na incidência (-6,77%; 1990-95: -32,9%; 1996-2002: -3,88%). Na mortalidade, tanto para todo o período (-0,29%) quanto na análise por períodos específicos, há uma ligeira queda não significativa. Observou-se que as TMA para as leucemias apresentaram uma tendência decrescente durante todo o período, enquanto que para os linfomas, as taxas mantiveram-se estáveis. Em relação à incidência, nota-se uma tendência decrescente não constante no início do período e em anos mais recentes uma estabilização tanto para as leucemias quanto para os linfomas. Para Fortaleza, as informações sobre incidência foram inferiores quando comparadas com países desenvolvidos, enquanto que para a mortalidade foram superiores.

Palavras-chave: Leucemia, Linfoma, Incidência, Mortalidade, Tendência, EAPC

ABSTRACT

PATTERN OF CHILDHOOD CANCER INCIDENCE, MORTALITY AND TREND OF LEUKEMIA AND LYMPHOMA IN FORTALEZA, CE – BRAZIL

Leukemia and lymphomas are the main types of cancer that affect children (0-14 years), and justifies the need to expand the knowledge of their distributions. For these cancers, we analyzed information on incidence (1990-2002) from Population-Based Cancer Registry and mortality (1980-2007) from the Mortality Information System from the city of Fortaleza, Ceara, Brazil. Changes in incidence and mortality rates were calculated by EAPC (Estimated Annual Percent Change). Also estimated incidence and mortality trends of leukemia and lymphomas were checked by adjusting linear regression models. Age-adjusted incidence rates (AAIR) for leukemia was 42 and 34 per million, and for lymphomas, 27 and 14 per million for boys and girls, respectively. For mortality, the age-adjusted rates (AAMR) for leukemia was 22 and 20 per million and for lymphomas 9 and 4 per million for boys and girls, respectively. Between 1990 and 2002, the AAIR for leukemia showed a non significant increase of +3.2% (1990-95: -21.1%; 1996-2002: +1.3%). In contrast, mortality had significant decrease of -2.3% for the entire period, while for specific periods did not present the same profile. In lymphomas, there was no significant decrease in the incidence of -6.8% (1990-95: -32.9% 1996-2002: -3.9%). To mortality, both for the entire period (-0.29%) and for specific periods, there is non significant slight drop is. It was observed that the AAMR for leukemia showed a decreasing trend throughout the period, while for the lymphomas, the rates remained stable. From the incidence, there is a not constant downward trend in the early period and there is a stabilization in more recent years both for leukemia and lymphomas. The city of Fortaleza has lower t incidence rates than developed countries, while the mortality rates were higher.

Keywords: Leukemia, Lymphoma, Incidence, Mortality, EAPC

INTRODUÇÃO

O câncer ganhou destaque desde o século passado com o declínio da incidência e mortalidade por doenças infecciosas como resultado da melhoria do saneamento básico e condições de vida, da disponibilidade de antibióticos e do controle populacional de doenças imunopreveníveis por meio de vacina. Nos países que apresentaram uma redução importante das infecções e aumento da expectativa de vida, o câncer passou a ser uma das principais causas de morte, produzindo um forte impacto sobre as famílias atingidas e sobre os anos potenciais de vida perdidos. É por isso que sociedades com um elevado nível de desenvolvimento socioeconômico têm dedicado recursos para o desenvolvimento de procedimentos diagnósticos, estratégias terapêuticas e políticas de saúde relevantes para o controle do câncer infantil. Possíveis mudanças na incidência do câncer infantil são, portanto, de grande importância para os epidemiologistas, os políticos e o público em geral. Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) com uma série histórica longa podem fornecer os meios de avaliação dos padrões seculares de incidência de câncer na infância¹.

Os casos incidentes de câncer infantil representam de 0,5 a 3% de todas as neoplasias malignas sendo nos países desenvolvidos cerca de 1%². Entre menores de 15 anos de idade, as neoplasias mais frequentemente diagnosticadas são as leucemias, os linfomas, os tumores do sistema nervoso central (SNC), os rhabdomyosarcomas, o tumor de Wilms, os retinoblastomas e os tumores ósseos^{3,4}. No grupo infantil, a faixa etária de 0 a 4 anos é a mais propensa ao desenvolvimento do câncer⁵, com exceção dos linfomas e tumores ósseos, que predominam em crianças entre 10 e 14 anos. Quanto à razão de sexo (M/F), na maioria dos países, existe um predomínio dos tumores nos meninos.

Em países desenvolvidos, o câncer infantil é a segunda causa de óbito entre 0 e 14 anos, aparecendo logo após as mortes por acidentes⁶. No Brasil, em 2007, o capítulo das neoplasias correspondeu a 10,9% dos óbitos de crianças com idade entre 1 e 14 anos, colocando-se assim como a segunda causa de morte. Nas regiões Norte e Nordeste, as neoplasias corresponderam a 5ª (8,6%) e 4ª (10,1%) causa de óbito, respectivamente, e nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul, a 2ª causa de óbito (10,6%, 11,9% e 12,8%, respectivamente).

As leucemias e os linfomas são os principais tipos de câncer que acometem este grupo etário, e o aprimoramento do conhecimento e a incorporação tecnológica no diagnóstico e tratamento do câncer infantil, justificam a necessidade de ampliar o conhecimento de suas distribuições. Na literatura são poucos os estudos que analisam a

incidência e mortalidade para o câncer infantil nas regiões brasileiras e suas capitais. A disponibilidade conjuntural de uma base de 13 anos de informações do RCBP de Fortaleza e das informações publicadas do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) possibilitou estudar o perfil da leucemia e linfoma neste Município bem como avaliar a tendência temporal da incidência e mortalidade no grupo etário de 0 a 14 anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Fontes de Informação

As informações sobre incidência foram provenientes do RCBP do Município de Fortaleza para o período de 1990 a 2002. Para a mortalidade, as informações de óbitos desse Município foram provenientes do SIM, segundo o Datasus, para os anos de 1980 a 2007⁷.

As informações populacionais utilizadas como denominadores para a estimativa de pessoa-tempo para o cálculo das taxas de incidência e mortalidade foram provenientes da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e obtidas no Datasus⁸.

Definição de caso

Para incidência, foram selecionados todos os casos confirmados no período de 1990 a 2002, segundo a Classificação Internacional de Câncer na Infância⁹ (CICI) e convertidos para Classificação Internacional das Doenças 10ª edição¹⁰ (CID-10), as leucemias (C91-C95) e linfomas (C81-C85; C96).

Para a mortalidade, foram selecionados no período de 1980 a 2007, óbitos classificados segundo a Classificação Internacional das Doenças 9ª edição¹¹ (CID-9) para o período entre 1980 e 1995 (leucemias, 204-208 e linfomas, 200-202) e 10ª edição¹⁰ (CID-10) entre 1996 e 2007.

Para avaliar a qualidade das informações de leucemia e linfoma do RCBP de Fortaleza, foram utilizados como indicadores de qualidade o percentual de casos diagnosticados por verificação microscópica (VM) e do registro de casos realizado somente por declaração de óbito (SDO)¹². Os parâmetros sugeridos pela Agência Internacional de Registros de Câncer (IARC) são: VM superior a 75% e SDO menor que 20%¹³.

Métodos estatísticos

As taxas de incidência e de mortalidade ajustadas por idade foram estimadas pelo método direto com a população mundial proposta por Segi (1960)¹⁴ e modificada por Doll *et al.* (1966)¹⁵ para os grupos de idade inferior a 15 anos. Para as leucemias e linfomas, analisou-se o número de casos novos e óbitos, os valores absolutos e relativos à idade, razão de masculinidade, as taxas de incidência e de mortalidade ajustadas de acordo com o tipo de tumor, sexo e faixa etária por 1.000.000 de crianças. A faixa etária foi estratificada em quatro grupos: menor de 1 ano, 1 a 4, 5 a 9 e 10 a 14 anos.

Foram calculados intervalos de confiança (IC 95%) para a taxa média de incidência (TIA) e mortalidade ajustadas por idade (TMA). O erro padrão (EP) utilizado foi baseado numa aproximação da distribuição de Poisson. O cálculo do IC₉₅ pode ser expresso como: $TIA(TMA) \pm Z_{\alpha/2}(EP(TIA(TMA)))$ ¹⁶.

As taxas anuais de incidência e mortalidade para as leucemias e linfomas, segundo sexo, foram utilizadas na análise da tendência da incidência e mortalidade, pela estimativa de modelos de regressão polinomial. Para fins dessa análise, as taxas de incidência e mortalidade para cada neoplasia e sexo (*y*) foram consideradas como variável dependente e, como variável independente (*x*), os anos do período de estudo. Foram testados modelos de regressão linear simples ($y = \beta_0 + \beta_1x$), segundo grau ($y = \beta_0 + \beta_1x + \beta_2x^2$) e terceiro grau ($y = \beta_0 + \beta_1x + \beta_2x^2 + \beta_3x^3$). Visando a evitar a correlação serial entre os termos das equações de regressão, optou-se por centralizar a variável ano. Como critérios para a escolha do melhor modelo, foram considerados o nível de significância estatística e a análise dos resíduos (Apêndice). Quando mais de um modelo satisfazia os critérios de escolha, selecionou-se o mais simples^{17, 18}.

Para avaliar as alterações das taxas ao longo do tempo foi calculada a EAPC da incidência e da mortalidade, desagregadas por sexo e segundo o período de referência. Esse índice é calculado pelo ajuste da regressão linear ao logaritmo natural das taxas (*r*), usando o ano calendário como variável regressora; ou seja, $y = mx + b$ onde $y = \ln r$, $x = \text{ano calendário}$, $m = \text{coeficiente angular}$ e $b = \text{intercepto}$. O cálculo da EAPC [EAPC = $100 (e^m - 1)$] supõe que a taxa cresce ou decresce linearmente de ano a ano, durante a totalidade do intervalo de tempo em consideração¹⁹.

A tendência da série histórica da incidência e mortalidade, desagregada por sexo, foi construída a partir do método das médias móveis trienais das taxas ajustadas. Optou-se por utilizar esse método com o propósito de suavizar as taxas, uma vez que, principalmente nos primeiros anos, existia flutuação aleatória das mesmas.

Para a análise estatística, foi utilizado o programa S-Plus versão 2000²⁰.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz.

RESULTADOS

Os indicadores de qualidade para o conjunto de informações do grupo etário de 0 a 14 anos do RCBP de Fortaleza foram de 76,4% de VM e 18,8% de SDO, sendo para as leucemias 77,6% de VM e 18,8% de SDO e para os linfomas 89,5% de VM e 8,2% de SDO.

Foram registrados, no período de 1990 a 2002, 918 casos novos de todas as neoplasias na infância (0 a 14 anos), sendo 33,1% leucemias e 18,6% linfomas. Os subtipos mais frequentes na leucemia foram as leucemias linfoides com 61,4% e as mieloides agudas com 15,6% e para os linfomas, o não-Hodgkin foi responsável por 43,3% e o Hodgkin por 38,6%. Para mortalidade, entre 1980 e 2007, ocorreram 906 óbitos, na faixa etária 0 a 14 anos por neoplasia, sendo 38,2% por leucemias e 12,6% por linfomas.

As TIA para crianças na faixa etária de 0 a 14 anos em leucemia variaram de 16,76 a 66,68 por milhão. No sexo masculino, a variação foi de 15,08 a 58,27 e, para o sexo feminino, de 6,58 a 80,12, sendo as maiores taxas encontradas no período de 1996 a 2002 e as menores em 1990 a 1995, tanto para o total quanto para meninos e meninas. Nos linfomas, para o total, as TIA variaram de 4,32 a 52,63 por milhão; para os meninos de 2,90 a 77,30; e para as meninas de 3,81 a 28,38, sendo as maiores taxas encontradas no período de 1990 a 1995 e as menores em 1996 a 2002, tanto para total quanto por gênero.

Na mortalidade, as TMA para leucemia para todas as crianças variaram de 9,88 a 40,17 por milhão, sendo a maior taxa observada para o período de 1980 a 1984 e a menor para o período de 1990 a 1995; para os meninos, as TMA variaram de 3,27 a 46,50 por milhão e para as meninas variaram de 4,07 a 41,42 por milhão. Para os linfomas, as TMA para as crianças variaram de 0 a 17,13 por milhão, sendo a maior taxa observada para o período de 1990 a 1995 e a menor para o período de 2003 a 2007; para o sexo masculino variaram de 0 a 20,42 e para o sexo feminino de 0 a 13,66. As TIA e TMA são superiores no sexo masculino, exceto em três períodos da mortalidade (1980 a 1984, 1990 a 1995 para Leucemia e 2003 a 2007 nos linfomas), em que a relação M/F de 0,95, 0,84, 0,89, respectivamente, foram encontradas.

Tabela 1. Taxas médias de incidência, específicas e ajustadas por idade, para todas as neoplasias, leucemia e linfoma, por 1.000.000 de crianças, segundo sexo, período de referência e intervalo de confiança (IC 95%)

CICI	Neoplasias	No.	M/F	Meninos						Meninas						Total					
				Taxa específica				Ajustada	IC(95%)	Taxa específica				Ajustada	IC(95%)	Taxa específica				Ajustada	IC(95%)
				<1	1 a 4	5 a 9	10 a 14			<1	1 a 4	5 a 9	10 a 14			<1	1 a 4	5 a 9	10 a 14		
Leucemia																					
1990 a 1995	109	1,4	26,07	44,51	37,76	24,20	35,01	(26,39;43,62)	0,00	45,94	22,24	12,93	25,15	(17,76;32,55)	13,36	45,22	30,03	18,37	30,06	(24,38;35,73)	
1996 a 2002	195	1,2	33,86	58,65	48,45	40,16	48,07	(38,89;57,26)	14,19	58,87	40,21	29,23	40,79	(32,17;49,40)	24,26	58,76	44,39	34,64	44,45	(38,15;50,75)	
1990 a 2002	304	1,3	30,45	52,09	43,52	33,32	42,20	(35,84;48,56)	7,99	52,87	31,83	22,05	33,66	(27,89;39,43)	19,49	52,47	37,74	27,57	37,94	(33,64;42,23)	
Linfoma																					
1990 a 1995	92	1,9	0,00	34,84	42,48	25,92	32,02	(23,89;40,14)	0,00	21,97	19,06	14,54	17,17	(11,18;23,16)	0,00	28,51	30,82	20,04	24,59	(19,54;29,64)	
1996 a 2002	79	1,9	6,77	26,81	20,19	25,91	22,86	(16,59;29,13)	0,00	8,66	9,71	19,06	11,35	(7,02;15,68)	3,47	17,88	15,03	22,45	17,17	(13,34;21,00)	
1990 a 2002	171	1,9	3,81	30,53	30,46	25,92	27,10	(22,05;32,15)	0,00	14,84	14,07	17,07	14,09	(10,46;17,72)	1,95	22,81	22,35	21,41	20,64	(17,52;23,76)	
Todas as Neoplasias																					
1990 a 1995	348	1,5	52,14	125,79	117,99	107,15	112,16	(96,86;127,47)	9,14	91,88	69,88	79,18	74,69	(62,23;87,16)	31,18	109,11	94,05	92,70	93,45	(83,58;103,33)	
1996 a 2002	570	1,1	88,04	165,88	122,47	117,90	131,92	(116,71;147,14)	63,86	167,97	98,45	125,81	125,24	(110,28;140,20)	76,23	166,91	110,64	121,89	128,67	(117,99;139,34)	
1990 a 2002	918	1,2	72,32	147,28	120,41	113,29	122,94	(112,12;133,76)	39,94	132,64	85,13	105,28	102,20	(92,27;112,12)	56,52	140,08	102,95	109,21	112,67	(105,32;120,02)	

Ajustada pela população mundial¹⁵

Tabela 2. Taxas médias de mortalidade, específicas e ajustadas por idade, para todas as neoplasias, leucemia e linfoma, por 1.000.000 de crianças, segundo sexo, período de referência e intervalo de confiança (IC 95%)

CICI	Neoplasias		Meninos							Meninas					Total					
			Taxa específica				Ajustada	IC(95%)	Taxa específica				Ajustada	IC(95%)	Taxa específica				Ajustada	IC(95%)
			No.	M/F	<1	1 a 4			5 a 9	10 a 14	<1	1 a 4			5 a 9	10 a 14	<1	1 a 4		
Leucemia																				
1980 a 1984	76	0,9	19,52	31,98	25,52	35,68	30,01	(20,31;39,71)	19,68	38,36	35,53	23,37	31,65	(21,65;41,64)	19,60	35,15	30,54	29,26	30,75	(23,80;37,69)
1985 a 1989	51	1,1	18,01	18,78	15,14	25,29	19,44	(12,07;26,80)	9,20	16,55	21,71	14,92	17,17	(10,25;24,10)	13,66	17,69	18,42	19,91	18,26	(13,22;23,30)
1990 a 1995	68	0,8	17,38	17,42	22,02	10,37	16,85	(10,89;22,82)	45,69	23,97	22,24	9,70	20,95	(14,13;27,76)	31,18	20,64	22,13	10,02	18,85	(14,34;23,37)
1996 a 2002	102	1,5	40,63	28,48	20,19	29,80	27,13	(20,25;34,01)	28,38	19,05	18,03	16,52	18,71	(12,91;24,50)	34,65	23,84	19,12	23,10	22,94	(18,44;27,44)
2003 a 2007	49	1,5	27,37	13,45	19,43	15,25	16,98	(10,74;23,22)	19,29	16,14	12,67	6,75	12,54	(6,98;18,09)	23,44	14,78	16,09	10,99	14,77	(10,59;18,95)
1990 a 2002	170	1,2	30,45	23,35	21,03	21,47	22,61	(17,96;27,26)	35,95	21,33	19,99	13,52	19,76	(15,33;24,19)	33,13	22,36	20,52	17,42	21,16	(17,95;24,37)
1980 a 2007	346	1,1	25,61	21,97	20,36	22,76	21,96	(18,78;25,15)	24,81	22,14	21,03	13,81	19,57	(16,52;22,62)	25,21	22,05	20,70	18,19	20,74	(18,54;22,94)
Linfoma																				
1980 a 1984	20	3,0	0,00	11,63	20,42	7,65	12,41	(6,11;18,70)	0,00	11,80	0,00	2,34	4,33	(0,51;8,15)	0,00	11,72	10,18	4,88	8,33	(4,66;11,99)
1985 a 1989	16	4,3	0,00	10,73	12,98	6,90	9,51	(4,32;14,71)	0,00	5,52	0,00	2,13	2,33	(-0,33;4,99)	0,00	8,16	6,50	4,42	5,91	(3,00;8,82)
1990 a 1995	31	1,6	0,00	13,55	14,16	5,18	10,27	(5,63;14,90)	0,00	7,99	7,94	4,85	6,44	(2,77;10,11)	0,00	10,81	11,06	5,01	8,37	(5,41;11,33)
1996 a 2002	30	2,8	0,00	15,08	8,08	9,07	9,91	(5,73;14,09)	0,00	1,73	4,16	5,08	3,35	(1,01;5,70)	0,00	8,52	6,15	7,06	6,67	(4,26;9,08)
2003 a 2007	17	0,9	0,00	6,73	5,30	3,39	4,78	(1,44;8,12)	0,00	9,22	3,62	5,06	5,49	(1,86;9,13)	0,00	7,96	4,47	4,23	5,13	(2,67;7,60)
1990 a 2002	61	2,1	0,00	14,37	10,88	7,40	10,11	(7,00;13,22)	0,00	4,64	5,92	4,98	4,79	(2,67;6,91)	0,00	9,58	8,43	6,17	7,48	(5,59;9,37)
1980 a 2007	114	2,1	0,00	11,86	11,43	6,50	9,25	(7,17;11,33)	0,00	6,78	3,63	4,14	4,47	(3,02;5,93)	0,00	9,36	7,56	5,30	6,87	(5,60;8,14)
Todas as Neoplasias																				
1980 a 1984	137	1,0	39,04	61,06	58,69	50,98	55,66	(42,39;68,93)	19,68	82,62	45,68	49,07	56,09	(42,76;69,42)	29,40	71,76	52,17	49,98	55,84	(46,44;65,23)
1985 a 1989	121	1,4	36,03	67,09	43,26	48,28	51,54	(39,41;63,67)	27,61	38,63	39,08	34,11	36,61	(26,48;46,73)	31,86	53,06	41,17	40,93	44,06	(36,16;51,96)
1990 a 1995	184	1,2	43,45	61,93	64,50	38,02	54,39	(43,68;65,10)	54,83	49,94	42,88	42,02	45,74	(35,87;55,61)	49,00	56,03	53,74	40,09	50,12	(42,83;57,41)
1996 a 2002	322	1,4	94,81	100,54	75,37	76,44	84,98	(72,75;97,20)	99,34	60,61	58,24	53,37	60,74	(50,29;71,19)	97,02	80,90	66,93	64,80	72,97	(64,91;81,02)
2003 a 2007	142	1,4	100,37	53,80	44,15	38,97	49,99	(39,12;60,86)	67,52	36,88	36,21	26,98	36,16	(26,82;45,50)	84,40	45,46	40,23	32,97	43,16	(35,98;50,34)
1990 a 2002	506	1,3	72,32	82,62	70,36	59,98	71,29	(63,02;79,57)	79,88	55,65	51,08	48,37	53,94	(46,69;61,19)	76,01	69,35	60,82	54,06	62,68	(57,17;68,18)
1980 a 2007	906	1,3	64,87	71,17	58,95	52,39	61,29	(55,94;66,64)	56,71	53,31	45,32	41,79	47,65	(42,92;52,39)	60,86	62,37	52,19	46,97	54,50	(50,92;58,07)

Ajustada pela população mundial¹⁵

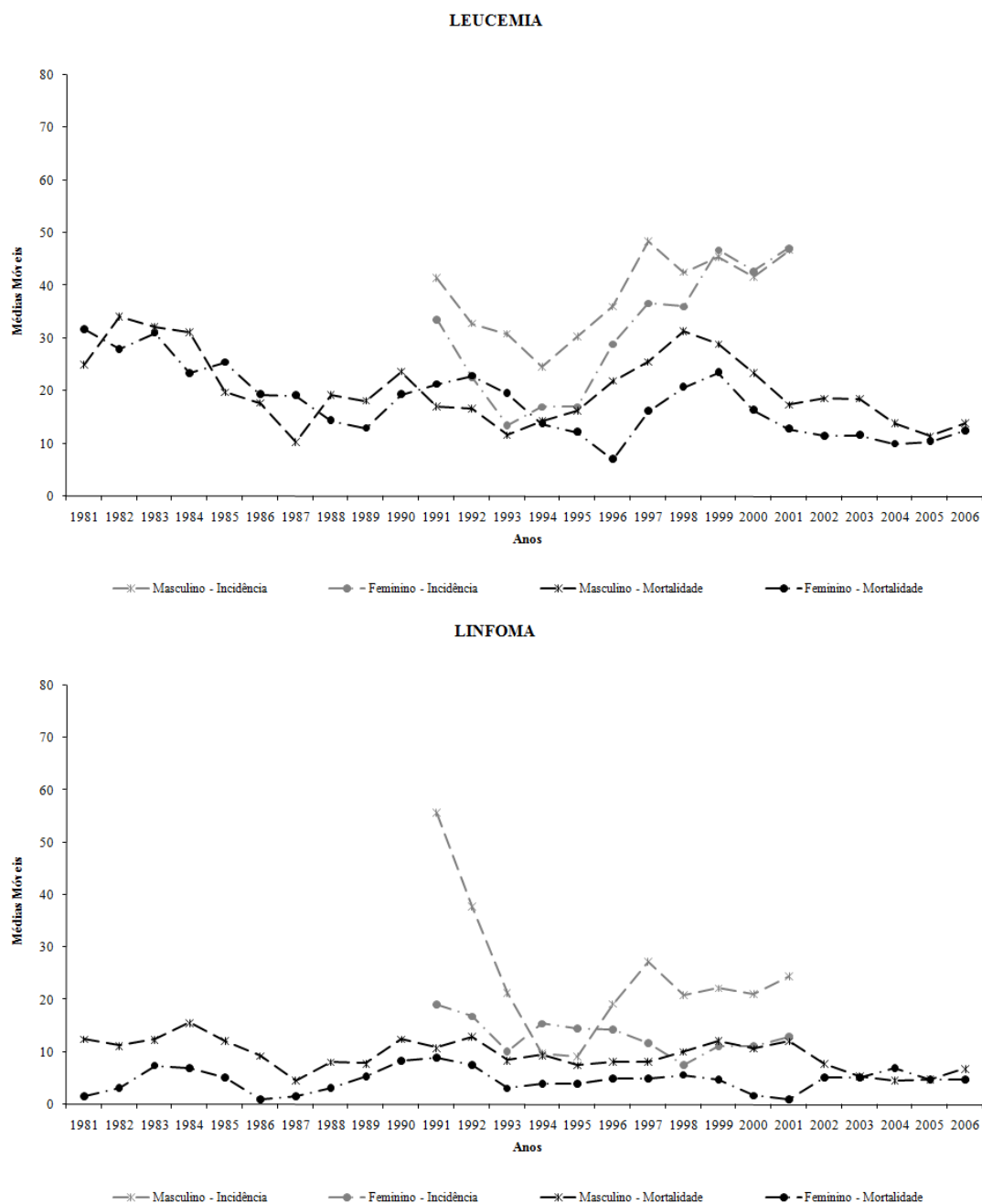
Para as leucemias, no período entre 1990 a 2002, a faixa etária de 1 a 4 anos apresentou as maiores taxas de incidência para total (52,47 por milhão), masculino (52,09 por milhão) e feminino (52,87 por milhão). Para os linfomas, as taxas mais elevadas ocorreram na faixa etária de 1 a 4 e 5 a 9 anos para os meninos (30,53 e 30,46 por milhão, respectivamente) e todas as crianças (22,81 e 22,35 por milhão, respectivamente) e nas meninas o pico ocorreu na faixa etária de 10 a 14 anos (17,07 por milhão) (Tabela 1).

Na mortalidade, entre 1980 e 2007, a faixa etária menor de 1 ano apresentou, para ambos, masculino e feminino, as maiores taxas para as leucemias, com 25,21; 25,61 e 24,81 óbitos por milhão, respectivamente. Para os linfomas, as maiores taxas ocorreram na faixa etária de 1 a 4 anos para todas as crianças, meninos e meninas (9,36; 11,86 e 6,78 por milhão, respectivamente) (Tabela 2).

A análise da distribuição das taxas de incidência e de mortalidade de leucemia, ao longo do tempo, revelou que, no período entre 1996 e 2002, as taxas de mortalidade para os menores de 1 ano para masculino, feminino e ambos foram superiores as de incidência. Já para os linfomas, as taxas encontram-se estáveis no tempo para todas as faixas etárias (Tabela 2). A análise por período (1990-1995 para 1996-2002) na incidência, as leucemias apresentaram nos cinco grupos etários um aumento nas taxas, enquanto para os linfomas foram observados uma diminuição nas faixas etárias de 1 a 4 e 5 a 9 anos e um aumento na faixa etária menor de 1 ano e 10 a 14 anos.

A análise da série temporal das médias móveis mostrou que as taxas de incidência para as leucemias por gênero apresentam um declínio desde 1990 a 1994 e, partir deste ano, um aumento para o sexo feminino, sendo para o sexo masculino mais acentuado a partir de 1997. Para os linfomas, no período entre 1990 e 1994, foi observado o mesmo padrão de distribuição no sexo masculino e uma estabilidade para o sexo feminino. A taxa de mortalidade para as leucemias e linfomas tanto para ambos quanto para os sexos masculino e feminino encontram-se estáveis ao longo do tempo (Figura 1).

Figura 1. Médias móveis das taxas de incidência e mortalidade, ajustadas por idade pela população mundial, para leucemia e linfoma, segundo sexo, Fortaleza, 1981 a 2006



Para o período entre 1990 e 2002, a taxa de incidência para as leucemias apresentaram um aumento não significativo (EAPC=+3,16). Comportamento similar foi encontrado nas meninas (EAPC=+6,24) e nos meninos (EAPC=+2,03). Porém, quando a série é analisada por períodos, para os anos de 1990 a 1995, foi observado um decréscimo significativo (-21,1%); enquanto, para o período de 1996 a 2002, foi observado um crescimento não significativo (+1,3%). Em contrapartida, na mortalidade, houve um ajuste estatisticamente significativo com uma queda de -2,3% para todo o período (1980 a 2007), enquanto que a análise por período não apresentou o mesmo perfil de queda.

Nos linfomas, houve um decréscimo não significativo na incidência (EAPC=-6,77) para total, e perfil similar foi observado para o sexo masculino e feminino (EAPC=-7,11; EAPC=-4,07, respectivamente). Quando observado por período, para os anos entre 1990 a 1995, houve um decréscimo significativo de -32,9% enquanto que, para o período entre 1996 e 2002, a queda não foi significativa. Na mortalidade tanto para todo o período (1980 a 2007) quanto na análise por períodos específicos há uma ligeira queda não significativa (Tabela 3).

Tabela 3. Variação Percentual Anual Estimada (EAPC), para leucemia e linfoma, segundo sexo, período de referência, incidência e mortalidade, Fortaleza/Ceará

	Neoplasia	Período	Masculino	Feminino	Total
Incidência	Leucemia	1990-1995	-20,07 (p=0,0077)	-24,16 (p=0,2098)	-21,13 (p=0,0044)
		1996 - 2002	-1,06 (p=0,7161)	4,86 (p=0,5611)	1,33 (p=0,7909)
		1990 - 2002	2,03 (p=0,4799)	6,24 (p=0,2729)	3,16 (p=0,3343)
	Linfoma	1990-1995	-51,16 (p=0,0036)	1,98 (p=0,8588)	-32,91 (p=0,0297)
		1996 - 2002	-5,59 (p=0,7450)	-12,62 (p=0,5683)	-3,88 (p=0,7636)
		1990 - 2002	-7,11 (p=0,3788)	-4,07 (p=0,4272)	-6,77 (p=0,2004)
Mortalidade	Leucemia	1980 - 1984	7,57 (p=0,4313)	-1,59 (p=0,8931)	3,36 (p=0,2473)
		1985 - 1989	-8,61 (p=0,8023)	-8,88 (p=0,4580)	-3,92 (p=0,7404)
		1990 - 1995	-8,55 (p=0,5137)	-22,03 (p=0,2162)	-10,77 (p=0,1891)
		1996 - 2002	-7,98 (p=0,3906)	1,62 (p=0,9191)	-4,30 (p=0,6783)
		2003 - 2007	-2,27 (p=0,8977)	-1,39 (p=0,9326)	-2,18 (p=0,8717)
		1980 - 2007	-1,14 (p=0,4025)	-3,42 (p=0,0128)	-2,29 (p=0,0129)
		1980 - 1984	-3,15 (p=0,7717)	63,23 (p=0,3389)	15,49 (p=0,3358)
	Linfoma	1985 - 1989	-0,80 (p=0,9803)	7,63 (p=0,1745)	6,50 (p=0,8658)
		1990 - 1995	10,62 (p=0,5589)	-5,93 (p=0,7447)	-3,64 (p=0,8131)
		1996 - 2002	16,93 (p=0,1218)	0,66 (p=0,9625)	7,33 (p=0,4700)
		2003 - 2007	14,87 (p=0,6190)	-22,62 (p=0,1302)	-19,82 (p=0,2298)
		1980 - 2007	-1,78 (p=0,2254)	0,85 (p=0,6286)	-0,29 (p=0,8445)

Na análise das tendências, foi observada na incidência, tanto para as leucemias quanto para os linfomas, uma tendência decrescente não constante, durante no início do período (para os meninos e para as meninas) e, em anos mais recentes, houve uma estabilização das taxas ajustadas, exceto em linfoma para os meninos, em que foi observado um comportamento crescente. Já na mortalidade, as leucemias apresentaram uma tendência decrescente, durante todo o período, tanto para os meninos quanto para as meninas; nos

linfomas, a tendência foi de estabilidade das taxas ajustadas para todo o período, para ambos os sexos e por gênero.

A Tabela 4 apresenta os resultados da análise das tendências das taxas ajustadas de incidência e mortalidade por leucemia e linfoma para ambos os sexos e por gênero. O modelo que melhor representa o comportamento da tendência da incidência para ambos os sexos, para a leucemia e linfoma em Fortaleza, é o de terceira e segunda ordem, respectivamente. Já para a mortalidade, o modelo que melhor representa o comportamento da tendência por leucemia e linfoma, para o sexo masculino, feminino e ambos, é o linear.

Tabela 4. Análise de tendência dos coeficientes padronizados de incidência e mortalidade por leucemia e linfoma, segundo sexo e período de referência, Fortaleza/Ceará

Período	Neoplasia	Sexo	Modelo	R ² _{ajust} (%)	***p-valor (β _i)	
Incidência (1990 a 2002)	Leucemia	Masculino	*y=38,34 + 4,49x - 0,17x ³	68	0,0059 (β ₁) 0,0257 (β ₃)	
		Feminino	*y=25,81 + 6,82x + 0,53x ² - 0,23x ³	94	0,0001 (β ₁) 0,0028 (β ₂) 0,0013 (β ₃)	
		Total	*y=31,07 + 5,38x + 0,40x ² - 0,19x ³	90	0,0005 (β ₁) 0,0136 (β ₂) 0,0040 (β ₃)	
		Masculino	*y=15,03 + 3,09x + 0,94x ² - 0,27x ³	89	0,0450 (β ₁) 0,0011 (β ₂) 0,0049 (β ₃)	
		Feminino	*y=13,15 - 0,63x	40	0,0371 (β ₁)	
		Total	*y=13,49 - 1,12x - 0,54x ²	70	0,0321 (β ₁) 0,0087 (β ₂)	
	Mortalidade (1980 a 2007)	Leucemia	Masculino	**y=20,47 + 0,77x - 0,011x ²	45	0,0351 (β ₁) 0,0018 (β ₃)
			Feminino	**y=17,99 - 0,64x	55	<0,0001 (β ₁)
			Total	**y=19,22 - 0,49x	40	0,0005 (β ₁)
		Linfoma	Masculino	**y=9,43 - 0,20x	28	0,0052 (β ₁)
Feminino			**y=4,69 - 0,01x	1	não sig.	
Total			**y=7,08 - 0,09x	12	0,0805 (β ₁)	

Modelos: *y = coeficiente da incidência ajustada, por tipo de cancer (por 1.000.000 de crianças); x = ano-1996

**y = coeficiente da mortalidade ajustada, por tipo de cancer (por 1.000.000 de crianças); x = ano-1993,5

***p = nível descritivo do coeficiente β_i; não sig. = não significativo

DISCUSSÃO

O câncer em crianças menores de 15 anos em Fortaleza (1996-2002) apresentou uma taxa média de incidência ajustada por idade de 129 por milhão, bastante inferior às disponíveis em regiões desenvolvidas, como nos EUA²¹ (152 por milhão, 2002-2006) e no Canadá²² (149 por milhão, 2001-2005), onde as taxas são aproximadamente 20% maiores. Entretanto, é similar ao observado em Shangai, China²³ (129 por milhão, 2002-2005) e superior à de Chennai, Índia²⁴ (124 por milhão, 2001-2004), México²⁵ (121 por milhão, 1996-2002), Cuba²⁶ (116 por milhão, 2001-2003), e quase um terço maior que na Tailândia²⁷ (93 por milhão, 1995-1997).

No Brasil, para o sexo masculino e feminino, respectivamente, as taxas de incidência observadas em Cuiabá (178 e 137 por milhão, 2000-2002), Brasília (209 e 183 por milhão, 1998-2001), São Paulo (211 e 178 por milhão, 1998-2002) e Goiânia (140 e 107 por milhão, 1999-2002) foram superiores às de Fortaleza, a exceção deste último para o sexo feminino¹³. Em relação à incidência por sexo, segundo a literatura, as taxas são geralmente maiores nos meninos do que nas meninas, semelhante ao que foi observado em Fortaleza.

A mortalidade ajustada por idade, para os últimos cinco anos (2003-2007), nos menores de 15 anos, foi superior quando comparada aos valores internacionais como, por exemplo, União Europeia²⁸ (35 e 28 por milhão, 2005-2007), EUA²¹ (26 e 22 por milhão, 2002 e 2006) e Grã-Bretanha²⁹ (36 e 30 por milhão, 1995-2004), para meninos e meninas, respectivamente.

De acordo com a literatura, uma maior mortalidade do câncer infantil é observada nos meninos. O padrão das taxas de mortalidade por grupo etário varia entre os diferentes grupos de diagnóstico. As taxas de mortalidade para todas as neoplasias são maiores em crianças de 1 a 4 anos e menores entre crianças abaixo de 1 ano²⁹, tal perfil foi também observado em Fortaleza.

Atualmente, em relação à interpretação das tendências da incidência do câncer infantil existe uma controvérsia²⁵. Pesquisas realizadas nos EUA e na França mostraram estabilidade, enquanto estudos na Europa evidenciaram um aumento entre 0,6% a 1,1% ao ano²⁵. No entanto, essas pesquisas na Europa e EUA incluem informações do início da década de 1970; e tendências descritas, portanto, podem ser devidas, em grande parte, às altas taxas em décadas anteriores^{30, 1}. No Brasil, no Município de São Paulo³¹ (1969-1998)

foi observado um aumento nas taxas, porém esse aumento foi significativo apenas para os meninos de 5 a 9 anos e de 10 a 14 anos.

Em contrapartida, a mortalidade por câncer infantil apresentou uma redução de -1,8% por ano durante 1990 a 2004 e -0,9% entre 2002 e 2006 nos EUA^{21, 32} e, na Europa, a partir de 1970, a redução desse percentual variou de -2 a -4% para as neoplasias e de -3 a -6% para as leucemias^{28,33}.

Os aumentos verificados na incidência de todas as neoplasias malignas infantis, assim como a redução da mortalidade por câncer, seriam resultado do efeito produzido na melhoria no diagnóstico e na terapêutica, com adoção de protocolos. Para todas as neoplasias infantis, a sobrevivência relativa de cinco anos tem melhorado substancialmente nas últimas três décadas, de 50% (ou menos) antes da década de 1970 para 80% hoje³⁴.

Leucemias

Para as Leucemias, a proporção dos casos registrados em relação a todas as neoplasias malignas pediátricas no período analisado foi análoga à relatada pela literatura (33%). Na maioria dos países, crianças menores de 5 anos são as mais frequentemente acometidas por esse tipo de neoplasia e tal comportamento foi observado em Fortaleza^{6, 21, 26, 35-42}.

A taxa de incidência ajustada por idade para 1996 a 2002 em Fortaleza (44 por milhão) foi menor do que as observadas nos EUA²¹ (52 por milhão, 2002-2006), no Canadá²² (49 por milhão, 2001-2005), em Shanghai, China²³ (48 por milhão, 2002-2005) e no México²⁵ (55 por milhão, 1996-2002), e superior as taxas de Cuba²⁶ (2001-2003) e Tailândia²⁷ (1995-1997), ambos com 37 por milhão.

No Brasil, segundo o sexo, as taxas observadas nas cidades de Cuiabá (102 e 50 por milhão, 2000-2002), São Paulo (60 e 46 por milhão, 1998-2002) e Brasília (53 e 40 por milhão, 1998-2001) para meninos e meninas, respectivamente foram superiores às observadas em Fortaleza (48 e 41 por milhão), exceto em Goiânia (46 e 21 por milhão, 1999-2002)¹³.

Para a mortalidade (2003 a 2007), as taxas observadas em Fortaleza, 17 e 12 por milhão, para o sexo masculino e feminino, respectivamente, foram quase o dobro das encontradas na União Europeia²⁸ (9 e 7 por milhão, 2005-2007), no Japão⁴³ (8 e 7 por

milhão, 2000-2006), na Itália⁴³ (12 e 8 por milhão, 2000-2003), na Nova Zelândia⁴³ (8 e 9 por milhão, 2000-2004) e nos EUA²¹ (8 e 7 por milhão, 2002-2006). E inferior quando comparadas o Município de São Paulo, Brasil³¹ (22 e 15 por milhão, 1969-1998).

Ao analisar a tendência da incidência (1990-2002), observa-se uma grande variação nas taxas, comprometendo a análise da tendência. A análise pela EAPC, para total, meninos e meninas, mostrou um crescimento não significativo e esse comportamento também foi observado, para o total, na Alemanha Ocidental⁴⁴ (0,6%, 1987-2004) e Oriental⁴⁴ (2,1%, 1991-2004), nos EUA²¹ (0,9%, 1991-2006), na Grécia⁴⁰ (0,3%, 1996-2006) e Suécia⁴⁵ (0,8%, 1990-1998), porém estes significativos.

Já para a mortalidade (1980-2007), destaca-se um comportamento aparentemente cíclico, que pode ser devido à relação das leucemias com as doenças infecciosas, mas para ser melhor explorado é necessária uma série de incidência mais longa. Na análise pela EAPC, foi observado um decréscimo, porém não significativo, para o sexo masculino. Esse decréscimo também foi observado, mas significativo, para o total, nos EUA²¹ (-3,1%, 1991-2006) e União Europeia²⁸ (-3%, 1970-2007) e no Japão⁴³ (-4,8% e -4,5%, 1970-2006), para os meninos e meninas, respectivamente.

Linfomas

Estes representam nos países desenvolvidos de 7% a 18% das neoplasias pediátricas, ocupando o terceiro lugar, superado pelas leucemias e tumores do SNC. Já nos países em desenvolvimento, correspondem ao segundo lugar, superados apenas pelas leucemias⁴⁶. Fortaleza apresentou características similares à dos países em desenvolvimento (19%).

Em nível internacional, segundo a faixa etária, crianças de 10 a 14 anos são mais acometidas por essas neoplasias, exceto em alguns lugares como em Chennai (Índia), Cuba, Grécia e Tailândia, onde a faixa etária mais incidente é de 5 a 9 anos^{26, 27, 40, 41}. Para Fortaleza, não foi observada diferença entre esses dois grupos de idade.

A taxa de incidência ajustada para 1996 a 2002 em Fortaleza (17 pr milhão) foi maior do que as observadas nos EUA²¹ (15 por milhão, 2002-2006), no México²⁵ (13 por milhão, 1996-2002), em Shanghai, China²³ (9 por milhão, 2002-2005), e na Tailândia²⁷ (9 por milhão, 1995-1997), entretanto, inferior à observada em Cuba²⁶ (21 por milhão, 2001-2003) e similar quando comparada com o Canadá²² (17 por milhão, 2001-2005).

Segundo o sexo, no Brasil, as taxas observadas em Cuiabá (13 e 10 por milhão, 2000-2002) foram inferiores as observadas em Fortaleza (23 e 11 por milhão), ao contrário de São Paulo (36 e 18 por milhão, 1998-2002), Brasília (36 e 16 por milhão, 1998-2001) e Goiânia (30 e 10 por milhão, 1999-2002), onde foram bastante superiores, exceto neste último para as meninas¹³.

Para a mortalidade (2003-2007), foi observada em Fortaleza (5 por milhão) uma taxa cinco vezes maior que as encontradas no Canadá²² (2000-2004), no Japão⁴³ (2000-2006), na Nova Zelândia⁴³ (2000-2004) e nos EUA⁴³ (2000-2005), todas 1 por milhão e superior à observada em Chennai, Índia²⁴ (3 por milhão, 2001-2004). Segundo sexo, Fortaleza foi superior à Itália⁴³ (3 e 2 por milhão, 2000-2003), e inferior ao Município de São Paulo, Brasil³¹ (9 e 6 por milhão, 1969-1998) para meninos e meninas, respectivamente.

Ao analisar a tendência da incidência (1990-2002), observa-se uma grande variação nas taxas, porém com comportamento de queda. A análise da EAPC, para total, sexo masculino e feminino, mostrou um decréscimo não significativo. Esse comportamento também foi observado na Alemanha Oriental⁴⁴ (-0,9%, 1991-2004) e na Grécia⁴⁰ (-1,2%, 1996-2006), diferentemente da Alemanha Ocidental⁴⁴ (0,9%, 1987-2004), nos EUA²¹ (0,7%, 1991-2006) e Suécia⁴⁵ (2%, 1990-1998), onde houve aumentos significativos.

Já para a mortalidade (1980-2007), a análise do EAPC mostrou um decréscimo para total e sexo masculino e acréscimo para o feminino, não significativos, assim como foi observado no Japão⁴³ (-8,6% e -11,8%, 1970-2006) exceto para as meninas.

Apesar das informações aqui analisadas, com base no RCBP de Fortaleza/Ceará, apresentarem indicadores de qualidade como percentual de casos diagnosticados por verificação microscópica e registro de casos realizados por SDO, muito próximos aos limites estabelecidos como aceitáveis (70% e 20%, respectivamente), segundo a 9ª publicação *Cancer Incidence in Five Continents*, tanto para as leucemias quanto para os linfomas, algumas questões metodológicas ainda estão pendentes, sobretudo quanto à validade dos resultados nas tendências temporais nessas neoplasias, devido ao número limitado de observações anuais, dada a raridade dessas condições e flutuações aleatórias que podem gerar tendências crescentes ou decrescentes⁴⁰. Visando a superar essa limitação, foram utilizadas médias móveis. Entretanto, para Fortaleza, a distribuição anual da incidência pode não traduzir a real ocorrência tanto para as leucemias quanto para os linfomas, especialmente para os primeiros anos (1990-1996), em que se observou uma

grande flutuação, sugerindo uma não estabilidade da qualidade das informações, podendo assim comprometer a análise da tendência.

Em 1997, o Ministério da Saúde, em parceria com a Fundação Banco do Brasil, desenvolveu o *Programa Criança e Vida*, cujo objetivo era equipar oito laboratórios em cidades localizadas nas regiões Nordeste (2, sendo um deles em Fortaleza), Sudeste (4), Centro-Oeste (1) e Sul (1) do Brasil, a fim de reorganizar o sistema nacional de saúde pública para proporcionar o diagnóstico de câncer pediátrico em áreas empobrecidas, além de permitir uniformidade na coleta de dados e tratamento, assim como facilitar o estudo do impacto das neoplasias na população pediátrica. Desde então, houve uma clara melhoria em termos de reconhecimento e classificação do câncer pediátrico no Brasil, bem como o tratamento de câncer na infância⁴⁷, fato que pode ter influenciado a distribuição ao longo do tempo (nos anos mais recentes), especialmente das taxas de incidência de leucemia.

Conclusão

As informações contínuas e confiáveis do câncer infantil são muito importantes para o estudo da etiologia e prognóstico. Para Fortaleza, há uma grande variação tanto das taxas de incidência quanto das de mortalidade quando comparadas com as taxas dos países desenvolvidos, isto é, provavelmente, resultante da instabilidade na qualidade das informações.

A conversão das informações para uma classificação específica para criança, a CICI, e a estabilidade da qualidade na informação dos RCBP, faz com que diferentes áreas possam ser comparadas entre si e estudos multicêntricos do câncer na infância podem ser realizados. A continuidade da coleta sistemática de dados e informações mais detalhadas podem revelar indícios etiológicos e orientar ações de controle mais eficaz para o câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zambon P. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer* 2006; 42:1961-1971

2. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *International Journal of Cancer*. 1988b; 42:511-520.
3. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA, Terracini B, Young JL, editors. *International incidence of childhood cancer*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 1988a (IARC. Scientific Publications n°87).
4. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, *et al.* editors. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995* [monograph on the Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 1999 [cited 2008 out 2]. Available from: <http://seer.cancer.gov/publications/childhood/>.
5. Buka I, Koranteng S, Vargas ARO. Trends in Childhood Cancer Incidence: Review of Environmental Linkages. *Pediatr Clin N Am*, 2007; 54:177-203
6. Little J. Introduction. In: Little J. *Epidemiology of childhood cancer*. Lyon: International Agency for Research on Cancer: World Health Organization; 1999. p.1-9. [IARC Scientific Publications, 149].
7. Ministério da Saúde [homepage na Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2008 [citado em: 2001 Ago 20]. Sistema de informações sobre mortalidade-SIM; [aproximadamente 3 telas]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obtuf.def>.
8. Ministério da Saúde, Datasus. [homepage na Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2008 [citado em: 2008 Jul 20]. Informações em saúde; [1 tela]. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B379C6D0E0F359G23H0I1Jd6L26M0N&VInclude=../site/infsaude.php&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/pop>
9. Kramárová E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. *Int J Cancer* 1996;68:759-65.
10. *Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death, Vol 1, 10th rev.* Geneva: World Health Organization; 1992.
11. *Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death: Vol 1, 9th rev.* Geneva: World Health Organization; 1975.
12. Parkin DM, Chen VW, Ferlay J, Galceran J, Storm HH, Whelan SL, editors. *Comparability and quality control in cancer registration*. (IARC technical report no. 19). Lyon: IARC (WHO) and IACR; 1994.

13. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, *et al.*, editors. Cancer incidence in five continents [monograph on the Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007. vol.IX. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/>.
14. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Sendai: Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine; 1960.
15. Doll R, Payne P, Waterhouse JAH, editors. Cancer incidence in five continents. Geneva: International Union Against Cancer, Berlin: Springer; 1966. vol I.
16. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG, eds. Cancer Registration Principles and Methods. Lyons, France: 1991. IARC Scientific Publication N°95
17. Neter J, Wasserman W, Kutner MH. Applied linear statistical models: regression, analysis of variance, and experimental designs. 1990, Third Edition, Chapter 9: Polynomial Regression Models
18. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Applied regression analysis and other multivariable methods. 2nd ed. Boston: PWS-Kent Publishing Company; 1988.
19. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, *et al.* SEER. National Cancer Institute. Cancer Statistics Review, 1973-1999. Disponível em: <http://www.seer.cancer.gov/csr/1973-1999/>, 2002.
20. Splunk. TIBCO Spotfire S+ for Windows. Copyright© 1998, 2008 TIBCO Software Inc.
21. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.
22. Canadian Cancer Society's Steering Committee: Canadian Cancer Statistics 2009. Toronto: Canadian Cancer Society, 2009.
23. Ping-Ping B, Zheng Y, Wang CF, Gu K, Jin F and Lu W. Time trends and Characteristics of Childhood Cancer Among Children Age 0-14 in Shanghai. *Pediatr Blood Cancer*, 2009; 53:13-16
24. Arora RS, Eden TOB, Kapoor G. Epidemiology of childhood cancer in India. *Indian Journal of Cancer*, 2009; Volume 46, Issue 4:264-273.
25. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Ortega-Alvárez MC and Mejía-Adangure J. Incidence of cancer in children

- residing in ten jurisdiction of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry (a population-based study). *BMC Cancer* 2007; 7:68
26. Galán Y, Fernández L, Torres P, García M. Trends in Cuba's Cancer Incidence (1990 to 2003) and Mortality (1990 to 2007). *MEDICC Review*, Summer 2009; Vol 11 No. 3
 27. Wiangnon S, Kamsa-ard S, Jetsrisuparb A, Sriplung H, Sontipong S, Sumitsawan Y, Martin N. Childhood Cancer in Thailand: 1995-1997. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2003; 4:337-343
 28. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Childhood cancer mortality in Europe, 1970-2007. *European Journal of Cancer*, 2009, doi:10.1016/j.ejca.2009.09.011
 29. Stiller CA, Kroll ME, Eatock EM. Childhood cancer Mortality. In: Stiller CA, editor. *Childhood cancer in Britain: incidence, survival, mortality*. Oxford University Press; 2007b. chap. 6.
 30. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coeberg JW, Lacour B, Parkin DM. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCis project): an epidemiological study. *Lancet*. 2004;364:2097-105
 31. Mirra AP, Latorre MRDO, Veneziano DB, editores. *Incidência, mortalidade e sobrevida do câncer da infância no município de São Paulo*. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo; 2004.
 32. Trends in childhood cancer mortality—United States, 1990–2004. *Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 1257–1261.
 33. Zuccolo L, Pastore G, Maule M *et al*. Time trends of childhood cancer mortality rates: a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy, 1971–1998. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 788–791.
 34. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2009*. Atlanta: American Cancer Society; 2009
 35. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, Philippe N, Sommelet D, Vilmer E, Bellec S, Perrillat-Menegaux F and Hémon D. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *European Journal of Cancer Prevention*, 2004;13:000-000
 36. Desandes E, Clavel J, Berger C, Bernard JL, Blouin P, De Lumley L, Demeocq F, Freycon F, Gembara P, Goubin A, Le Gall E, Pillon P, Sommelet D, Tron I, Lacour B.

- Cancer Incidence Among Children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43:749-757.
37. Dalmaso P, Pastore G, Zuccolo L, Maule MM, Pearce N, Merletti F, Magnani C. Temporal trends in the incidence of childhood leukemia, lymphomas and solid tumors in north-west Italy, 1967-2001. A report of the Childhood Cancer Registry of Piedmont. *Pediatric Hematology Oncology* 2005;90:1197-1204
 38. Stiller CA, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Pannelli F, Almar Marqués E, Cañada Martínez A, Steliarova-Foucher E. Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer*, 2006;42:1952-1960
 39. Stiller CA, Kroll ME, Eatock EM. Incidence of childhood cancer 1991-2000. In: Stiller CA, editor. *Childhood cancer in Britain: incidence, survival, mortality*. Oxford University Press; 2007a. chap. 3.
 40. Petridou ET, Pourtsidis A, Dessypris N, Katsiardanis K, Baka, M Moschovi M, Polychronopoulou S, Kolioukas D, Sidi, V, Athanasiadou-Piperopoulou F, Kalmanti M, Belechri M, La Vecchia C, Curado MP and Skalkidis I. Childhood leukaemias and lymphomas in Greece (1996-2006): a nationwide registration study. *Arch. Dis. Child*. 2008;93:1027-1032
 41. Swaminathan R, Rama R, Shanta V. Childhood cancer in Chennai, India, 1990-2001: Incidence and survival. *Int.J.Cancer*, 2008; 122:2607-2611
 42. de Camargo B, Santos MD, Rebelo MS, Reis RD, Ferman S, Noronha CP, Pombo-de-Oliveira MS. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: First report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer*, 2009:126,715-720
 43. Yang L, Fujimoto J, Qiu D e Sakamoto N. Childhood cancer in Japan: focusing on trend in mortality from 1970 to 2006. *Annals of Oncology*, 2009; 20:166-174.
 44. Spix C, Eletr D, Blettner M and Kaatsch P. Temporal trends in the incidence rate of childhood cancer in Germany 1987-2004. *International Journal of Cancer*, 2008; 122, 1859-1867
 45. Dreifaldt AC, Carlberg M, Hardell L. Increasing incidence rates of childhood malignant diseases in Sweden during the period 1960-1998. *European Journal of Cancer*, 2004 Volume 40, 1351-1360
 46. Braga PE, Latorre MRD, Curado MP. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. *Cad Saúde Pública*. 2002;18(1):33-44.

47. Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S, Vasconcelos GM, Emerenciano M, Novaes CO. Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Development and perspective of current Brazilian studies on the epidemiology of childhood leukemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2009;42:121–125

VII. 2º ARTIGO

SOBREVIDA POPULACIONAL DAS LEUCEMIAS E LINFOMAS EM CRIANÇAS MENORES DE 15 ANOS NO MUNICÍPIO DE FORTALEZA, 1996-2002

RESUMO

No Brasil, são poucos os estudos que analisam a sobrevida de base populacional para o câncer infantil. O presente estudo analisou a sobrevida para leucemia e linfoma em crianças de 0 a 14 anos de idade, diagnosticados entre 1996 a 2002, em Fortaleza, e teve como objetivo determinar a sobrevida observada em cinco anos, assim como, analisar e interpretar possíveis diferenças entre elas. Calculou-se a sobrevida observada, tanto pelo método atuarial quanto pelo Kaplan-Meier, e o teste de log-rank para comparação das curvas de sobrevida. A sobrevida observada foi de 49% para as leucemias e 56% para os linfomas ao final do quinto ano após o diagnóstico. Não foi observada diferença na sobrevida por leucemia entre os sexos (masculino: 46%, feminino: 52%; $p=0,779$) e período analisados (1996-99: 41%, 2000-02: 54%; $p=0,280$). A faixa etária de 0 a 4 apresentou melhor sobrevida (63%) ($p=0,076$). Para os linfomas, não foi observada diferença entre os sexos (masculino: 57%, feminino: 56%; $p=0,680$) e período (1996-99: 50%, 2000-02: 63%; $p=0,748$), mas a sobrevida foi relacionada com a idade ($p=0,057$), com uma melhor sobrevida observada na faixa etária de 5 a 9 anos (74%). Os resultados de Fortaleza comparados com outros registros revelaram para as leucemias e linfomas uma sobrevida inferior à observada em registros pertencentes a países desenvolvidos e superior a países em desenvolvimento.

Palavras-chave: Leucemia, Linfoma, Sobrevida, Kaplan-Meier

ABSTRACT**SURVIVAL OF LEUKEMIA AND LYMPHOMA IN CHILDREN YOUNGER THAN 15 YEARS IN FORTALEZA, CE – BRAZIL.**

In Brazil, there are few studies about the population-based survival for childhood cancer. This study describes the five-years survival for children (0-14 years) diagnosed with leukemia and lymphoma during 1996-2002, in Fortaleza using follow-up data from Population-Based Cancer Registry. Five-year Survival was estimated using the actuarial and Kaplan-Meier methods. The log-rank test was performed to compare survival curves. The five-years survival was 49% for leukemia and 56% for lymphomas. There were no difference in survival of leukemia between sexes (male: 46%, female: 52%, $p = 0.779$) and time period (1996-99: 41% 2000-02: 54%, $p = 0.280$). The earlier ages (0-4 years old) showed better survival (63%; $p = 0.076$). For lymphomas, there were no difference between sexes (male: 57%, female: 56%, $p = 0.680$) and time period (1996-99: 50%, 2000-02: 63%, $p = 0.748$), but survival was related to age ($p = 0.057$), with better survival observed in the age group 5-9 years (74%). The five-years survival from leukemia and lymphomas in Fortaleza revealed that this city has a lower observed survival than developed countries.

Keywords: Leukemia, Lymphoma, Survival, Kaplan-Meier

INTRODUÇÃO

Os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) constituem-se uma importante ferramenta para a saúde pública, uma vez que permitem o monitoramento da incidência de câncer, o que é fundamental para avaliação dos serviços de saúde.

A partir de informações de RCBP de qualidade, os estudos de sobrevida fornecem indicações quanto ao resultado dos esquemas terapêuticos para essas neoplasias oferecidos à população e, em particular, podem revelar se novas diretrizes estão sendo implementadas em larga escala¹.

A sobrevida é considerada um dos indicadores mais importantes para o conhecimento do cuidado adequado à criança com câncer. Na população infantil, a prevenção e os diagnósticos precoces são difíceis, sendo a terapêutica a principal estratégia para o controle do câncer. A sobrevida das crianças com neoplasias malignas melhorou sensivelmente nos últimos 30 anos e esse resultado é atribuído, sobretudo, ao estabelecimento de protocolos e à melhoria do tratamento em centros especializados^{2,3}.

No Brasil, são poucos os estudos que analisam a sobrevida de base populacional para o câncer infantil. O presente estudo analisou a sobrevida para leucemias e linfomas em crianças de 0 a 14 anos de idade, diagnosticados entre 1996 a 2002, em Fortaleza, e teve como objetivo determinar a sobrevida observada em cinco anos, assim como analisar e interpretar possíveis diferenças entre estas neoplasias.

MATERIAL E MÉTODOS

No período entre 1996 a 2002, na faixa etária de 0 a 14 anos, foram registrados, no RCBP do Município de Fortaleza/Ceará, 191 casos de leucemias e 78 casos de linfomas, segundo a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia 2ª edição⁴ (CID-O2) e, posteriormente, convertidas para a Classificação Internacional de Câncer na Infância⁵ (CICI). Dos casos de leucemia, 19% foram diagnosticados Somente por Declaração de Óbito (SDO) e 14% tiveram perda completa de seguimento. Nos linfomas, 15% foram diagnosticados por SDO e 15% tiveram perda completa de seguimento. No geral, foram analisadas a sobrevida de 133 casos de leucemia e 56 casos de linfomas, os quais foram seguidos até 31 de dezembro de 2007, para a sobrevida em cinco anos.

O Quadro 1 resume as informações referentes aos casos de leucemia e de linfoma, a proporção de meninos, crianças menores de 5 anos, percentual de verificação microscópica e a proporção de casos perdidos para o seguimento.

Quadro 1. Descrição do número de casos de leucemia e linfoma para o período de 1996 a 2002, em Fortaleza, Ceará

Neoplasias	Leucemia	Linfoma	Total
Casos incluídos na análise	191 (34%)	78 (14%)	269
Meninos (%)	105 (55%)	51 (65%)	156
0-4 anos de idade (%)	76 (40%)	22 (28%)	98
Verificação Microscópica (%)	168 (88%)	69 (88%)	237
Casos por SDO (%)	37 (19%)	12 (15%)	49
Perda (%)	21 (14%)	10 (15%)	31
Follow-up	133	56	
Vivo com follow up <4 anos (%)	37 (28%)	17 (30%)	

As informações disponíveis para cada caso foram: identificação, idade, sexo, data de nascimento, data de diagnóstico, morfologia, estado vital e data do último contato. O RCBP de Fortaleza adotou normas e procedimentos mundialmente descritos que permitem uma qualidade dos seus resultados⁶. No entanto, o registro apresentou um elevado percentual dos casos obtidos por SDO. Esses casos são convencionalmente excluídos da sobrevida, porque não é conhecida a data do diagnóstico e também por apresentarem a pior sobrevida em relação aos outros pacientes de câncer. A não exclusão desses casos pode enviesar as estimativas de sobrevida⁷. O evento de interesse foi o óbito por leucemia e linfoma para a estimativa da sobrevida observada (SO). O seguimento dos casos no RCBP de Fortaleza é feito de modo passivo, ou seja, confrontando-se os casos incidentes com os óbitos registrados no banco de dados do sistema de mortalidade desse Município. Para os pacientes não encontrados no sistema de mortalidade foi feita uma busca ativa de informações, por meio dos prontuários médicos, nas instituições onde esses casos haviam sido identificados. Obteve-se, desta forma, informação sobre a última data de comparecimento ao serviço desses casos. Na análise, a variável ano foi agregada em dois períodos (1996-1999 e 2000-2002) por questões de disponibilidade de dados de mortalidade nominal. A sobrevida observada global foi estimada inicialmente pelo método atuarial com objetivo de descrever as perdas de seguimento ao longo do período. A

sobrevida observada foi estimada utilizando o método de Kaplan-Meier, uma vez que esse método é especialmente útil em estudos que há um número pequeno de observação. O teste de log-rank foi utilizado para comparação das curvas de sobrevida⁸⁻¹⁰.

Para a análise estatística, foi utilizado o programa livre R versão 2.6.1, biblioteca *survival*^{11, 12}.

RESULTADOS

Foram registrados 269 casos de leucemia e linfoma no período entre 1996 e 2002, sendo, destes, 189 seguidos por cinco anos (133 com leucemias e 56 com linfomas). A Tabela 1 descreve a sobrevida em cinco anos pelo método atuarial, possibilitando dimensionar os dados censurados ao longo do período, que foram por quase sua totalidade por perda de seguimento.

Tabela 1. Cálculo da probabilidade de sobrevida observada pelo método atuarial, segundo a neoplasia maligna, Fortaleza, Ceará, entre 1996 e 2002

Neoplasias	Intervalo (anos) (i)	Vivo no início do intervalo (l _i)	Nº de mortes no intervalo (d _i)	Nº de pessoas perdidas de observação no intervalo (w _i)	Efetivo exposto ao risco de morrer (l* _i)	Probabilidade condicional de mortes (q _i)	Probabilidade condicional de sobrevida (p* _x)	Probabilidade acumulada de sobrevida ao final do intervalo S(t _x)
Leucemia	0-1	133	32	14*	126,0	0,25397	0,74603	0,74603
	1-2	87	11	9	82,5	0,13333	0,86667	0,64656
	2-3	67	5	9 [#]	62,5	0,08000	0,92000	0,59484
	3-4	53	5	7	49,5	0,10101	0,89899	0,53475
	4-5	41	4	0	41,0	0,09756	0,90244	0,48258
Linfoma	0-1	56	15	12 [#]	50,0	0,30000	0,70000	0,70000
	1-2	29	4	4 [#]	27,0	0,14815	0,85185	0,59630
	2-3	21	0	2 [#]	20,0	0,00000	1,00000	0,59630
	3-4	19	1	1	18,5	0,05405	0,94595	0,56406
	4-5	17	0	0	17,0	0,00000	1,00000	0,56406

Onde: (l*_x=l_x-w_x/2), (q_i=d_i/l*_i) e (p_i=1-q_i); * 2 casos correspondem perda por outra causa de óbito; [#] 1 caso corresponde perda por outra causa de óbito

A Tabela 2 descreve a sobrevida observada em cinco anos segundo a faixa etária, sexo e período, utilizando o método Kaplan-Meier. Para as leucemias, a sobrevida global em cinco anos foi de 49% (IC_{95%} 40-60%). Quando desagregada por idade, a faixa etária de

0 a 4 anos apresentou uma maior sobrevida, 63%. Por sexo, as meninas apresentaram uma melhor sobrevida (52%) e, quando avaliado o período, entre 2000 e 2002, a sobrevida foi superior (54%). Já para os linfomas, a sobrevida global foi de 57% (IC_{95%} 44-74%). A faixa etária entre 5 a 9 anos apresentou uma maior sobrevida, assim como o período entre 2000 e 2002 (63%). Quanto ao sexo, não houve diferença entre os meninos e meninas (57% e 56%, respectivamente).

No teste de log-rank, para um nível de significância de 10%, a sobrevida para as leucemias não diferiu significativamente em função do sexo ($p=0,779$) e período ($p=0,280$), ao contrário do que foi observado para o grupo etário ($p=0,076$). Para os linfomas, a sobrevida também não diferiu significativamente por sexo ($p=0,680$) e período ($p=0,748$), mas foi relacionada com a idade ($p=0,057$).

A curva de sobrevida para leucemias e linfomas segundo sexo, grupo etário e período podem ser vistas nas figuras 1 e 2, respectivamente.

Tabela 2. Número, frequência relativa e sobrevida observada dos casos de leucemia e linfoma segundo grupo etário, sexo e período

	Leucemia			Linfoma		
	N (%)	Kaplan-Meier (%) IC _{95%}		N (%)	Kaplan-Meier (%) IC _{95%}	
Grupo etário						
0 a 4	51 (38%)	63% (50-80)	Log-rank $p=0,076$	16 (29%)	29% (12-73)	Log-rank $p=0,057$
5 a 9	42 (32%)	39% (26-60)		17 (30%)	74% (54-100)	
10 a 14	40 (30%)	40% (25-65)		23 (41%)	63% (44-90)	
Total	133	49% (40-60)		56	57% (44-74)	
Sexo						
Masculino	72 (54%)	46% (35-62)	Log-rank $p=0,779$	37 (66%)	57% (42-78)	Log-rank $p=0,680$
Feminino	61 (46%)	52% (39-69)		19 (34%)	56% (34-91)	
Período						
1996 a 1999	59 (44%)	41% (29-60)	Log-rank $p=0,280$	26 (46%)	50% (32-80)	Log-rank $p=0,748$
2000 a 2002	74 (56%)	54% (42-69)		30 (54%)	63% (46-84)	

IC_{95%}: Intervalo de Confiança de 95%

Figura 1. Distribuição da sobrevida para leucemias segundo o sexo, grupo etário e período, para Fortaleza/Ceará

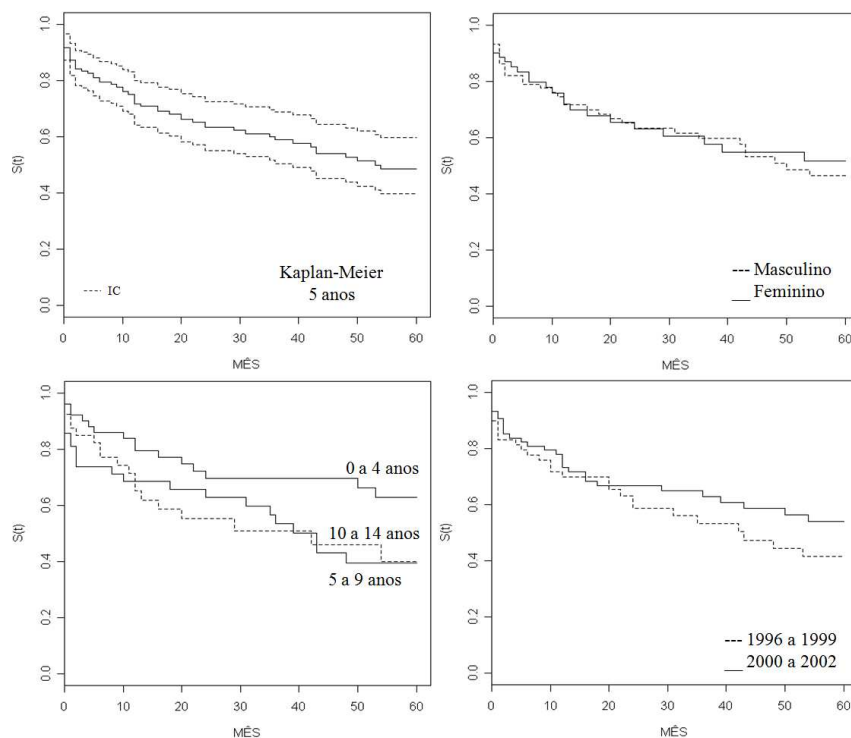
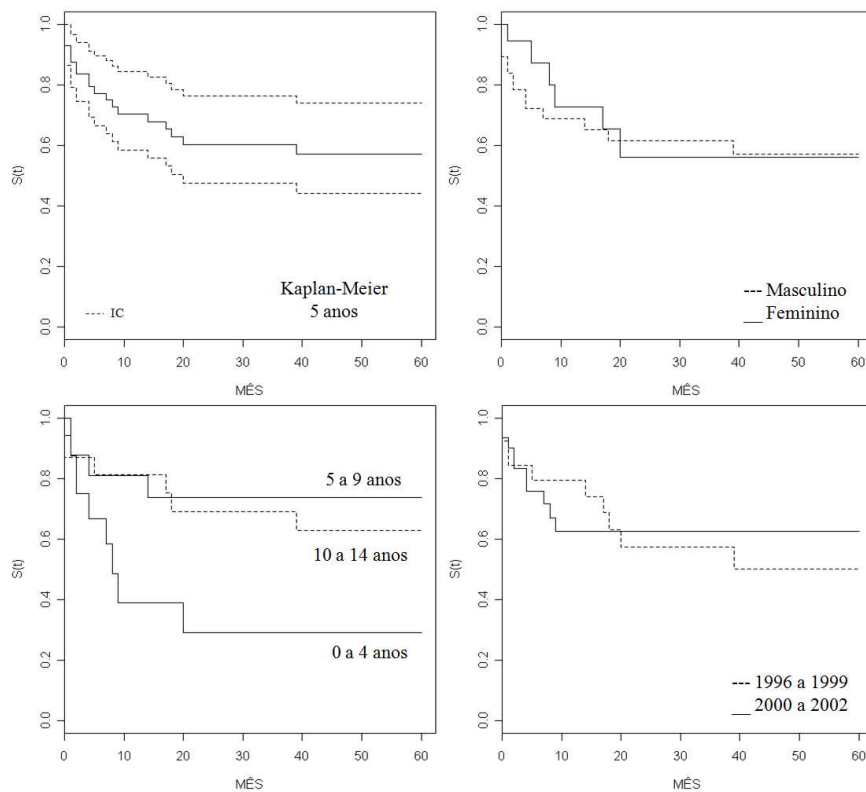


Figura 2. Distribuição da sobrevida para linfomas segundo o sexo, grupo etário e período, para Fortaleza/Ceará



DISCUSSÃO

Estudos de sobrevida de base populacional são essenciais para avaliar a eficácia da prestação de cuidados de saúde e a disponibilidade de tratamentos eficazes para pacientes com neoplasias malignas em diferentes populações e países¹³. Este é o primeiro artigo que busca estimar a sobrevida de câncer infantil com informações do RCBP de Fortaleza, Ceará.

Quanto à qualidade das informações, o percentual de casos registrados com base apenas na DO, em Fortaleza, foi 19% para leucemia e 15% para os linfomas, muito superior a média europeia¹⁴ de 0,6% e Chennai na Índia¹⁵ (1,8%), mas próximo ao percentual de Cuba¹⁶ (14%). A proporção de casos de perda completa de seguimento no registro de Fortaleza foi de 14% para as leucemias e 15% para os linfomas, bem maior que os observados na Europa¹⁴ (1,1%), Nova Zelândia¹⁷ (1,7%), França¹⁸ (1,8%) e Chennai, na Índia¹⁵ (2,7%), mas comparável à do registro de Cuba¹⁶ (16%). Embora a presença de viés na estimativa de sobrevida, devido à exclusão de elevadas proporções de SDO e perda completa de seguimento, possa limitar a análise deste estudo, este artigo pretende explorar o padrão de sobrevida de leucemias e linfomas em uma capital da região nordeste do Brasil. Esses altos percentuais demandam ao RCBP uma melhoria na coleta das informações nas fontes notificadoras de sua área de cobertura.

A sobrevida observada (SO) em cinco anos para a leucemia em crianças de 0 a 14 anos em Fortaleza (SO de 49%) foi bastante inferior quando comparada com as informações disponíveis para os países desenvolvidos. A sobrevida no Canadá¹⁹ (2000-04) e nos Estados Unidos²⁰ (1999-2005) de 86% e 82%, respectivamente, representam quase o dobro da estimativa de Fortaleza, assim como nos países como a Grã-Bretanha²¹ (1996-2000) com 79%, França¹⁸ (1990-99) com 74% e Nova Zelândia¹⁷ (1990-93) com 65%. Mesmo ao analisar a Europa²² (1990-99) como um todo, há 10 anos, a sobrevida observada (76%) já era mais elevada que a de Fortaleza. Em relação aos países em desenvolvimento, a sobrevida de Fortaleza foi maior do que a observada em Cuba¹⁶ (1988-89) com 39% e em Chennai, Índia¹⁵ (1990-2001) com 36%. No Brasil, os estudos de RCBP realizados em Goiânia²³ (1989-94) e São Paulo²⁴ (1993,1997-98), em períodos anteriores, revelaram sobrevidas menores que a de Fortaleza (41% e 21%, respectivamente).

Para os linfomas, a sobrevida (SO de 67%) também foi baixa quando comparada com os países desenvolvidos como 89% para a França¹⁸ (1990-99) e Nova Zelândia¹⁷ (1990-93), 88% para o Canadá¹⁹ (2000-04), e os Estados Unidos²⁰ (1999-2005) e 86% para a Grã-Bretanha²¹ (1996-2000). Na Europa²² (1990-99), mesmo para anos anteriores, a sobrevida (82%) foi muito maior que a de Fortaleza. A sobrevida de Fortaleza, quando comparada com a de países em desenvolvimento, foi superior à observada em Cuba¹⁶ (1988-89) com 50% e Chennai, Índia¹⁵ (1990-2001) com 55%. Em relação às informações de estudos brasileiros, a sobrevida de Fortaleza foi similar a encontrada em São Paulo²⁴ (1993,1997-98) com 66% e Goiânia²³ (1989-94) com 67%.

Como a maioria das neoplasias na infância é curável ou, pelo menos, responde bem ao tratamento, os principais fatores que influenciam a sobrevivência são o acesso e a aplicação de protocolos eficazes de tratamento. As probabilidades de sobrevida observadas em pacientes participantes de ensaios clínicos terapêuticos em centros oncológicos especializados e as assinaladas em registros de base populacional apresentam uma diferença substancial. Os estudos de base hospitalar geralmente apresentam percentuais de sobrevida maiores, uma vez que se trata de uma população selecionada, que teve acesso a um hospital especializado. Embora as primeiras sejam geralmente mais elevadas, admite-se que as probabilidades de sobrevida de base populacional reflitam mais acuradamente as ações de saúde rotineiramente adotadas numa determinada população, tais como: medidas de prevenção; métodos de rastreamento visando ao diagnóstico mais precoce; eficácia do tratamento; e até mesmo o seguimento pós-tratamento²⁵. O diagnóstico precoce e o sistema de referência também podem ter uma influência importante sobre a probabilidade de acesso oportuno ao tratamento, e isso requer, entre outras coisas, a preparação dos pediatras, clínicos gerais e médicos de emergência quanto ao câncer pediátrico¹⁴.

No Brasil, em meados de 1997, uma parceria entre a Fundação Banco do Brasil e o Ministério da Saúde tornou possível uma proposta de projeto intitulado *Programa Criança e Vida*. A primeira etapa do programa foi buscar e avaliar informações detalhadas de pacientes regionais, a fim de criar um novo centro para tratamento oncológico pediátrico. Três critérios básicos foram estabelecidos: (i) o reconhecimento da neoplasia durante a infância com os melhores procedimentos de diagnóstico; (ii) a adesão universal aos protocolos de tratamento; e (iii) a formação em oncologia pediátrica extensa. Trinta e seis instituições de saúde foram identificadas como prestadores de cuidados em todo o país,

uma delas em Fortaleza, e os centros de saúde em cada região foi avaliada. A escolha desta capital atendeu ao fato de que a região geográfica em que está localizada apresentou déficit nesses serviços. Após oito anos, o programa trouxe uma abordagem de cuidados mais especializados de saúde para o câncer pediátrico em áreas remotas do país, juntamente com a união de profissionais em uma rede de estudos do câncer pediátrico. Mesmo assim, atualmente, não há um padrão nos protocolos de atendimento e, com isso, esses fatores afetam a sobrevida do câncer pelo *status* de tratamento e tipo de hospitais ²⁶.

Conclusão

A grande variação na sobrevida de crianças e adolescentes com leucemias e linfomas em Fortaleza, comparada à dos países desenvolvidos, é provavelmente resultante de falta de acesso à atenção médica, detecção tardia, não adoção de protocolos de tratamento padronizados e diferenças no *status* socioeconômico. Sendo assim, é necessário implementar estratégias de formação de médicos centrados na detecção precoce do câncer da infância, bem como uma rede de atenção oncológica hierarquizada e preparada para oferecer um tratamento de qualidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berrino F, Gatta G, Sant M, Capocaccia R. The EURO CARE study of survival of cancer patients in Europe: aims, current status, strengths and weaknesses. *Eur J Cancer* 2001; 37(6): 673–677.
2. Stiller CA. Centralization of treatment and survival rates for cancer. *Arch Dis Child*. 1988;63(1):23-30.
3. Selby P, Gillis C, Haward R. Benefits from specialized cancer center. *Lancet*. 1996;348(9023):313-8.
4. Percy C, Van Holten V, Muir C, editors. *International Classification of Diseases for Oncology*. 2nd ed. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 1990. 144 p.
5. Kramárová E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. *Int J Cancer* 1996a;68:759-65.

6. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG, eds. *Cancer Registration Principles and Methods*. Lyons, France: 1991. IARC Scientific Publication N°95
7. Santos MO. *Indicadores de cobertura em registros de câncer: proposta metodológica para avaliação dos Registros de Câncer de Base Populacional do Brasil.. Dissertação de Doutorado, FCM/UNICAMP, São Paulo, 2009.*
8. Kleinbaum DG. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. New York: Springer; 1995.
9. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: Beyond the Basics*. Annapolis: Aspen Publishers, 2000.
10. Bustamante-Teixeira M T, Faerstein E, Latorre M R. *Técnicas de Análise de Sobrevida. Cad. Saúde Pública. 2002;18(3):579-594*
11. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS. *Análise de Sobrevida: teoria e aplicações em saúde*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2005.
12. R version 2.6.1(2007-11-26). Copyright© 2007. The R Foundation for Statistical Computing.
13. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Ries LAG, Berrino F. *Childhood Cancer Survival in Europe and United States. American Cancer Society, 2002. vol95, n°8,p1767-1772*
14. Gatta G, Corazziari I, Magnani C, Peris-Bonet R, Roazzi P, Stiller C and the EURO CARE Working Group. *Childhood cancer survival in Europe. Annals of Oncology, 2003. 14(Supplement 5):v119-v127.*
15. Swaminathan R, Rama R, Shanta V. *Childhood cancer in Chennai, India, 1990-2001: Incidence and survival. Int.J.Cancer, 2008; 122:2607-2611*
16. Boshmonar MG, Alvarez YG, Garcia AM, Soto TN, Roger MC & Garrote LF. *Childhood cancer survival in Cuba. European Journal of Epidemiology, 2000. 16:763-767.*
17. Douglas NM, Dockerty JD. *Population-based survival of children in New Zealand diagnosed with cancer during 1990-1993. European Journal of Cancer, 2005. 41:1604-1609.*
18. Desandes E, Berger C, Tron I, Demeocq F, Bellec S, Blouin P, Casagrande L, De Lumley L, Freycon F, Goubin A, Lê Gall E, Sommelet D, Lacour B, Clavel J. *Childhood Survival in France, 1990-1999. European Journal of Cancer, 2008. 44:205-215*

19. Canadian Cancer Society's Steering Committee: Canadian Cancer Statistics 2009. Toronto: Canadian Cancer Society, 2009.
20. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.
21. Stiller CA, Kroll ME, Eatock EM. Survival from childhood cancer. In: Stiller CA, editor. Childhood cancer in Britain: incidence, survival, mortality. Oxford University Press; 2007. chap. 5.
22. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coeberg JW, Lacour B, Parkin DM. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCis project): an epidemiological study. *Lancet*. 2004;364:2097-105
23. Braga PE, Latorre MRD, Curado MP. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. *Cad Saúde Pública*. 2002;18(1):33-44.
24. Mirra AP, Latorre MRDO, Veneziano DB, editores. Incidência, mortalidade e sobrevida do câncer da infância no município de São Paulo. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo; 2004.
25. Kramárová E, Plesko I, Black RJ & Obsitníková A. Improving survival for childhood cancer in Slovakia. *Int J Cancer* 1996b;65:594-600.
26. Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S, Vasconcelos GM, Emerenciano M, Novaes CO. Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Development and perspective of current Brazilian studies on the epidemiology of childhood leukemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2009;42:121-125.

VIII. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em países continentais, como o Brasil, com diferenças socioeconômicas entre as regiões geográficas, as informações baseadas em registros de câncer de base populacional são ainda muito limitadas e as análises ficam comprometidas pelos: efeitos da instabilidade de dados, verificação de dados inadequados, variações aleatórias que são prejudicados por fatores econômicos (Curado, 2009).

Este estudo epidemiológico procurou determinar a incidência, mortalidade e sobrevida das leucemias e linfomas em Fortaleza, Ceará e compará-las com países desenvolvidos e em desenvolvimento. Destacam-se algumas questões que precisam ser respondidas em estudos futuros, especialmente a não estabilidade da qualidade da informação na incidência e a cobertura do Sistema de Informação sobre Mortalidade merecem uma análise mais aprofundada. A sobrevida é um dos indicadores mais importantes para o conhecimento do cuidado adequado à criança com câncer.

Em resumo, as conclusões desta dissertação podem ser pontualizadas nos seguintes itens:

- a instabilidade na qualidade das informações de incidência pode comprometer as análises da tendência da série analisada;
- a estabilidade da informação sobre mortalidade pode ser devida ao melhor preenchimento das Declarações de óbito, assim como à diminuição da proporção dos óbitos por causas mal-definidas na faixa etária de 0-14 anos;
- as informações de sobrevida podem estar influenciadas pela qualidade do diagnóstico das neoplasias analisadas (análises morfológicas, imunofenotipagem e citogenética), pois a escolha equivocada do tratamento para o paciente reduz significativamente a possibilidade de sucesso no tratamento;
- o alto percentual de casos registrados somente por Declaração de Óbito, assim como a elevada perda completa de seguimento, pode ter levado a uma estimativa superestimada da sobrevida em Fortaleza;
- esforços objetivando uma melhor estruturação organizacional do registro e a integração de instituições envolvidas (fontes notificadoras, secretarias

municipais e estaduais) deverão ser empreendidos visando a imprimir uma maior qualidade nas informações.

Os resultados deste estudo poderão contribuir para aumentar o conhecimento da dinâmica dessas neoplasias e colaborar para o direcionamento de ações de controle (detecção precoce e adoção de protocolos padronizados) voltadas para o câncer infantil, como também definir ações estratégicas, como por exemplo, formação de médicos para a detecção precoce do câncer na infância, reorganização do sistema nacional de saúde pública para proporcionar o diagnóstico de câncer pediátrico em áreas empobrecidas, permitindo uniformidade na coleta de dados e tratamento, assim como facilitando o estudo do impacto das neoplasias na população pediátrica.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ajiki W, Tsukuma H, Oshima A. Survival Rates of Childhood Cancer Patients in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol*, 2004;34(1):50-54
- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2009*. Atlanta: American Cancer Society; 2009
- Arora RS, Eden TOB, Kapoor G. Epidemiology of childhood cancer in India. *Indian Journal of Cancer*, 2009:Volume 46, Issue 4:264-273.
- Bandi P, Dranger E, Hampton JM Trenttbam-Dietz A. Trends in Childhood Câncer Incidence in Wisconsin, 1980-1999. *Wisconsin Medical Journal*, 2006. Volume 105, Nº 7
- Barr R, Ribeiro R, Agarwal B Masera G, Hesseling P, Magarth I. Pediatric Oncology in Countries with Limited Resources. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Pratices of Pediatric Oncology*, 5ªed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.p.1605-17
- Berrino F, Gatta G, Sant M, Capocaccia R. The EURO CARE study of survival of cancer patients in Europe: aims, current status, strengths and weaknesses. *Eur J Cancer* 2001; 37(6): 673–677.
- Birch JM, Marsden HB. A classification Scheme for childhood cancer. *Int J Cancer* 1987;40:620-4.
- Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Childhood cancer mortality in Europe, 1970-2007. *European Journal of Cancer*, 2009, doi:10.1016/j.ejca.2009.09.011
- Boshmonar MG, Alvarez YG, Garcia AM, Soto TN, Roger MC & Garrote LF. Childhood câncer survival in Cuba. *European Journal of Epidemiology*, 2000. 16:763-767.
- Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, McNeil E, Stovall M, Gurney JG, Robison LL, Packer RJ, and Oeffinger KC. Late-Occurring Stroke Among Long-Term Survivors of Childhood Leukemia and Brain Tumors: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2006; Volume 24, no. 33:5277-5288
- Braga PE, Latorre MRD, Curado MP. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. *Cad Saúde Pública*. 2002;18(1):33-44.

- Braga PE. Câncer na Infância: Tendências e Análise de Sobrevida em Goiânia (1989-1996). Dissertação de Mestrado, FSP/USP, São Paulo, 2000.
- Brenner H, Coebergh JW, Parkin DM, Izarzugaza I, Clavel J, Arndt V & Steliarova-Foucher E. Up-to-date monitoring of childhood cancer long-term survival in Europe: leukaemias and lymphomas. *Annals of Oncology*, 2007. 18:1569-1577
- Buka I, Koranteng S, Vargas ARO. Trends in Childhood Cancer Incidence: Review of Environmental Linkages. *Pediatr Clin N Am*, 2007; 54:177-203
- Bustamante-Teixeira M T; Faerstein E, Latorre M R. Técnicas de Análise de Sobrevida. *Cad. Saúde Pública*. 2002;18(3):579-594
- Campbell J, Wallace WHC, Bhati LA, Stockton DL, Rapson T, Brewster DH. Childhood Cancer in Scotland: trends in incidence, mortality, and survival 1975-1999. *Edinburg: Information & Statistics Division*, 2004
- Canadian Cancer Society's Steering Committee: *Canadian Cancer Statistics 2009*. Toronto: Canadian Cancer Society, 2009.
- Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS. *Análise de Sobrevida: teoria e aplicações em saúde*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2005.
- Caughey RW and Michels KB. Birth weight and childhood leukemia: A meta-analysis and review of the current evidence. *Int. J. Cancer*. 2009;124:2658-2670.
- Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, Philippe N, Sommelet D, Vilmer E, Bellec S, Perrillat-Menegaux F and Hémon D. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *European Journal of Cancer Prevention*, 2004;13:000-000
- Coebergh JW, Capocaccia R, Gatta G, Magnani C, Stiller CA. Childhood cancer survival in Europe, 1978-1992: the EURO CARE Study. *Eur J Cancer*. 2001;37(6):671-2.
- Coebergh JW, Reedijk AMJ, de Vries E, Martos C, Jakab Z, Steliarova-Foucher E, Kamps WA. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer*, 2006; 42:2019-2036.
- Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, Baili P, Rachet B, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Weir HK, Elwood JM, Tsukuma H, Koifman S, Silva GA, Francisci S, Santaquilani M, Verdecchia A, Storm HH, Young JL, and the CONCORD Working Group*. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD) *Lancet Oncol* 2008; 9: 730-56

- Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect.* 1998 Jun;106 Suppl 3:909-25.
- Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, *et al*, editors. *Cancer incidence in five continents [monograph on the Internet]*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2007. vol.IX. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/>.
- Curado MP, Sortino-Rachou AM. Cancer registration data and quality indicators in low and middle income countries: their interpretation and potential use for improvement of cancer care. *Cancer Causes Control*, 2009; 20:751-756.
- Dalmasso P, Pastore G, Zuccolo L, Maule MM, Pearce N, Merletti F, Magnani C. Temporal trends in the incidence of childhood leukemia, lymphomas and solid tumors in north-west Italy, 1967-2001. A report of the Childhood Cancer Registry of Piedmont. *Pediatric Hematology Oncology* 2005;90:1197-1204
- Dama E, Pastore G, Mosso ML, Maule MM, Zuccolo L, Magnani C, Merletti F. Time trends and prognostic factors for survival from childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont (Italy). *Eur J Pediatr*, 2006; 165:240-249.
- de Camargo B, Santos MD, Rebelo MS, Reis RD, Ferman S, Noronha CP, Pombo-de-Oliveira MS. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: First report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer*, 2009
- Desandes E, Berger C, Tron I, Demeocq F, Bellec S, Blouin P, Casagrande L, De Lumley L, Freycon F, Goubin A, L  Gall E, Sommelet D, Lacour B, Clavel J. Childhood Survival in France, 1990-1999. *European Journal of Cancer*, 2008. 44:205-215
- Desandes E, Clavel J, Berger C, Bernard JL, Blouin P, De Lumley L, Demeocq F, Freycon F, Gembara P, Goubin A, Le Gall E, Pillon P, Sommelet D, Tron I, Lacour B. Cancer Incidence Among Children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43:749-757.
- Doll R, Payne P, Waterhouse JAH, editors. *Cancer incidence in five continents*. Geneva: International Union Against Cancer, Berlin: Springer; 1966. vol I.
- Douglas NM, Dockerty JD. Population-based survival of children in New Zealand diagnosed with cancer during 1990-1993. *European Journal of Cancer*, 2005. 41:1604-1609.
- Dreifaldt AC, Carlberg M, Hardell L. Increasing incidence rates of childhood malignant diseases in Sweden during the period 1960-1998. *European Journal of Cancer*, 2004 Volume 40, 1351-1360

- Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Ortega-Alvárez MC and Mejía-Adangure J. Incidence of cancer in children residing in ten jurisdiction of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry (a population-based study). *BMC Cancer* 2007; 7:68
- Franco E. Epidemiology in the study of cancer. In: *Encyclopedia of Cancer* (J. Bertino, ed.), pp. 621-641, New York: Academic Press. 1997.
- Galán Y, Fernández L, Torres P, García M. Trends in Cuba's Cancer Incidence (1990 to 2003) and Mortality (1990 to 2007). *MEDICC Review*, Summer 2009; Vol 11 No. 3
- Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Ries LAG, Berrino F. Childhood Cancer Survival in Europe and United States. *American Cancer Society*, 2002. vol95, n°8,p1767-1772
- Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M, and the EURO CARE Working Group. Childhood Cancer Survival Trends in Europe: A EURO CARE Working Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(16):3742-51
- Gatta G, Corazziari I, Magnani C, Peris-Bonet R, Roazzi P, Stiller C and the EURO CARE Working Group. Childhood cancer survival in Europe. *Annals of Oncology*, 2003. 14(Supplement 5):v119-v127.
- Greaves M. Speculation on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1988;2:120-5
- Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M, Hjalgrim H, Engels EA. Birth Weight as a Risk Factor for Childhood Leukemia: A Meta-Analysis of 18 Epidemiologic Studies. *Am J Epidemiol*. 2003;158:724-735.
- Hjalgrim LL, Rostgaard K, Hjalgrim H, Westergaard T, Thomassen H, Forestier E, Gustafsson G, Kristinsson J, Melbye M, Schmiegelow K. Birth Weight an Risk for Childhood Leukemia in Denmark, Sweden, Norway, and Iceland. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004; 96(20):1549-1556.
- Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.
- Instituto Nacional de Câncer; Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Câncer da criança e adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade. Rio de Janeiro, Brasil: INCA; 2008.

- Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Câncer no Brasil: dados dos registros de câncer de base populacional, volume 3. Rio de Janeiro (Brasil): INCA;2003. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/regpop/2003/>.
- Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2009. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>.
- Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG, eds. Cancer Registration Principles and Methods. Lyons, France: 1991. IARC Scientific Publication N°95
- Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zambon P. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer* 2006; 42:1961-1971
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. *Applied regression analysis and other multivariable methods*. 2nd ed. Boston: Pws-Kent Publishing Company; 1988.
- Kleinbaum DG. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. New York: Springer; 1995.
- Koifman S and Pombo-de-Oliveira MS. High birth weight as an important risk factor for infant leukemia. *British Journal of Cancer*. 2008;98(3):664-667.
- Kramárová E, Plesko I, Black RJ & Obsitníková A. Improving survival for childhood cancer in Slovakia. *Int J Cancer* 1996b;65:594-600.
- Kramárová E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. *Int J Cancer* 1996a;68:759-65.
- La Vecchia C, Levi F, Lucchini F, Lagiou P, Trichopoulos D, Negri E. Trends in childhood cancer mortality as indicators of the quality of medical care in the developed world. *Cancer*. 1998;83(10):2223-7.
- Lacour B, Desandes E, Mallol N, Sommelet D. Lorraine childhood cancer registry: incidence, survival 1983-1999. *Archives de Pédiatrie*, 2005. Volume 15, 1577-1586
- Latorre MRDO. *Mortalidade como Preditor da Morbidade*. Dissertação de Mestrado, São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo.1992.
- Levi F, La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P. Patterns of childhood cancer incidence and mortality in Europe. *Eur J Cancer*. 1992;28A(12):2028-49.
- Levi F, La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P. Patterns of childhood cancer mortality: America, Asia and Oceania. *Eur J Cancer*. 1995;31A(5):771-82.

- Levi F, La Vecchia C, Negri E, Lucchini F. Childhood cancer mortality in Europe, 1955-1995. *Eur J Cancer*. 2001;37(6):785-809. Erratum in: *Eur J Cancer*. 2001;37(17):2289. *Eur J Cancer*. 2001;37(13):1727.
- Li J, Thompson TD, Miller JW, Pollack LA, Stewart SL. Cancer Incidence Among Children and Adolescents in the United States, 2001-2003. *Pediatrics* 2008; 121:e 1470-e1477
- Linabery AM, Ross JA. Trends in Childhood Cancer Incidence in the U.S. (1992-2004). American Cancer Society, 2008. Volume 112, N°2.
- Little J. Introduction. In: Little J. *Epidemiology of childhood cancer*. Lyon: International Agency for Research on Cancer: World Health Organization; 1999. p.1-9. [IARC Scientific Publications, 149].
- Magnani C, Gatta G, Corazziari I, Kramarova E, Pastore G, Viscomi S, *et al*. Childhood malignancies in the EURO CARE study: the database and the methods of survival analysis. *Eur J Cancer* 2001;37(6):678-86.
- Malkin D. Cancer of childhood. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th ed. New York: Lippincott-Raven; 1997:2083-2091.
- Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death, Vol 1, 10th rev. Geneva: World Health Organization; 1992.
- Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death: Vol 1, 9th rev. Geneva: World Health Organization; 1975.
- Martos CM, Olsen JH. Childhood cancer mortality in the European Community, 1950-1989. *Eur J Cancer*. 1993;29A(12):1783-9.
- McBride, ML. Childhood Cancer and Environmental Contaminants. *Canadian Journal of Public Health*. 1998: Volume 89, Supplement 1: S53-S62
- Miller RW, McKay FW. Decline in us childhood cancer mortality. 1950 through 1980. *JAMA*. 1984;251(12):1567-70.
- Milne E, Royle JA, de Klerk NH, Blair E, Bailey H, Cole C, Attia J, Scott RJ, Armstrong BK. Fetal Growth and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From an Australian Case-Control Study. *Am J Epidemiol*. 2009;170:221-228.
- Ministério da Saúde [homepage na Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2008 [citado em: 2001 Ago 20]. Sistema de informações sobre mortalidade-SIM; [aproximadamente 3 telas]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obtuf.def>.

- Ministério da Saúde, Datasus. [homepage na Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2008 [citado em: 2008 Jul 20]. Informações em saúde; [1 tela]. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B379C6D0E0F359G23H0I1Jd6L26M0N&VInclude=../site/infsaude.php&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftoh tm.exe?ibge/cnv/pop>
- Mirra AP, Latorre MRDO, Veneziano DB, editores. Incidência, mortalidade e sobrevida do câncer da infância no município de São Paulo. São Paulo: Registro de Câncer de São Paulo; 2004.
- Neter J, Wasserman W, Kutner MH. Applied linear statistical models: regression, analysis of variance, and experimental designs. 1990, Third Edition, Chapter 9: Polynomial Regression Models.
- Parkin DM, Chen VW, Ferlay J, Galceran J, Storm HH, Whelan SL, editors. Comparability and quality control in cancer registration. (IARC technical report no. 19). Lyon: IARC (WHO) and IACR; 1994.
- Parkin DM, Kramárová E, Draper GJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J, Qureshi S, Stiller CA. International Incidence of Childhood Cancer, Vol. II. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 1998 (IARC. Scientific Publications n°144).
- Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA, Terracini B, Young JL, editors. International incidence of childhood cancer. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 1988a (IARC. Scientific Publications n°87).
- Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *International Journal of Cancer*. 1988b; 42:511-520.
- Pastore G, Magnani C, Verdecchia A, Pession A, Viscomi S, Coebergh JWW and EUROCARE Working Group. Survival of childhood lymphomas in Europe, 1978-1992: a report from EUROCARE study. *European Journal of Cancer*, 2001;73:703-710.
- Percy C, Van Holten V, Muir C, editors. International Classification of Diseases for Oncology. 2nd ed. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 1990. 144 p.
- Peters JM, Preston-Martin S. Childhood tumors and parental occupational exposures. *Teratog Carcinog Mutagen*. 1984;4(1):137-48.
- Petridou ET, Pourtsidis A, Dessypris N, Katsiardanis K, Baka, M Moschovi M, Polychronopoulou S, Kolioukas D, Sidi, V, Athanasiadou-Piperopoulou F, Kalmanti M, Belechri M, La Vecchia C, Curado MP and Skalkidis I. Childhood leukaemias and lymphomas in Greece (1996-2006): a nationwide registration study. *Arch. Dis. Child*. 2008;93:1027-1032

- Ping-Ping B, Zheng Y, Wang CF, Gu K, Jin F and Lu W. Time trends and Characteristics of Childhood Cancer Among Children Age 0-14 in Shanghai. *Pediatr Blood Cancer*, 2009; 53:13-16
- Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S, Vasconcelos GM, Emerenciano M, Novaes CO. Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Development and perspective of current Brazilian studies on the epidemiology of childhood leukemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2009;42:121-125.
- R version 2.6.1(2007-11-26). Copyright© 2007. The R Foundation for Statistical Computing.
- Reynolds P, Behren JV, Elkin EP. Birth Characteristics and Leukemia in Young Children. *Am J Epidemiol*. 2002;155(7):603-613.
- Ribeiro KB, Lopes LF, De Camargo B. Trends in Childhood Leukemia Mortality in Brazil and Correlation with Social Inequalities. *American Cancer Society*. 2007;110(8):1823-31.
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, *et al*. SEER. National Cancer Institute. Cancer Statistics Review, 1973-1999. Disponível em: <http://www.seer.cancer.gov/csr/1973-1999/2002>.
- Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, *et al*. editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995 [monograph on the Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 1999 [cited 2008 out 2]. Available from: <http://seer.cancer.gov/publications/childhood/>.
- Sankila R, Martos jiménes MC, Miljus D, Pritchard-Jones K, Steliarova-Foucher E, Stiller C. Geographical comparison of cancer survival in European children (1988-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer*, 2006. 42:1972-1980
- Santos MO. Indicadores de cobertura em registros de câncer: proposta metodológica para avaliação dos Registros de Câncer de Base Populacional do Brasil.. Dissertação de Doutorado, FCM/UNICAMP, São Paulo, 2009.
- Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Sendai: Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine; 1960.
- Smith M. Considerations on a possible viral etiology for B-precursor acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Immunol*. 1997;20:89-100.
- Spix C, Eletr D, Blettner M and Kaatsch P. Temporal trends in the incidence rate of childhood cancer in Germany 1987-2004. *International Journal of Cancer*, 2008; 122, 1859-1867

- Splius. TIBCO Spotfire S+ for Windows. Copyright© 1998, 2008 TIBCO Software Inc.
- Sporn MB. The war on cancer. *Lancet*. 1996;347(9012):1377-81.
- Stack M, Walsh PM, Comber H, Ryan CA and O’Lorcain P. Childhood cancer in Ireland: a population-based study. *Arch. Dis. Child*. 2007;92;890-897.
- Steliarova-Floucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *Cancer* 2005;103:1457-67.
- Steliarova-Foucher E, Arndt V, Parkin DM, Berrino F, Brenner H. Timely disclosure of progress in childhood cancer survival by period analysis in the Automated Childhood Cancer Information System. *Annals of Oncology*, 2007;18:1554-1560.
- Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coeberg JW, Lacour B, Parkin DM. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCis project): an epidemiological study. *Lancet*. 2004;364:2097-105
- Stiller CA, Kroll ME, Eatock EM. Childhood cancer Mortality. In: Stiller CA, editor. *Childhood cancer in Britain: incidence, survival, mortality*. Oxford University Press; 2007b. chap. 6.
- Stiller CA, Kroll ME, Eatock EM. Incidence of childhood cancer 1991-2000. In: Stiller CA, editor. *Childhood cancer in Britain: incidence, survival, mortality*. Oxford University Press; 2007a. chap. 3.
- Stiller CA, Kroll ME, Eatock EM. Survival from childhood cancer. In: Stiller CA, editor. *Childhood cancer in Britain: incidence, survival, mortality*. Oxford University Press; 2007. chap. 5.
- Stiller CA, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Pannelli F, Almar Marqués E, Cañada Martinez A, Steliarova-Foucher E. Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer*, 2006;42:1952-1960
- Stiller CA. Population based survival rates for childhood cancer in Britain, 1980-91. *BMJ*, 1994;309:1612-1616
- Swaminathan R, Rama R, Shanta V. Childhood cancer in Chennai, India, 1990-2001: Incidence and survival. *Int.J.Cancer*, 2008; 122:2607-2611
- Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: Beyond the Basics*. Annapolis: Aspen Publishers, 2000.

- Threlfall TJ, Brameld K. Cancer Survival in Western Australian residents, 1982-1997. Health Department of Western Australia, Perth, 2000. Statistical series number 60.
- Trends in childhood cancer mortality—United States, 1990–2004. *Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 1257–1261.
- Viscomi S, Pastore G, Mosso ML, Terracini B, Madon E, Magnani C, Merletti F. Population-based analysis of survival after childhood cancer diagnosed during 1970-1998: a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy. *Journal of Hematology*, 2003;88(09):974-982.
- Wiangnon S, Kamsa-ard S, Jetsrisuparb A, Sriplung H, Sontipong S, Sumitsawan Y, Martin N. Childhood Cancer in Thailand: 1995-1997. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2003; 4:337-343
- World Health Organization. World Cancer Report, 2008. International Agency for Research on Cancer, Lyon. 2009.
- Yang L, Fujimoto J, Qiu D e Sakamoto N. Childhood cancer in Japan: focusing on trend in mortality from 1970 to 2006. *Annals of Oncology*, 2009; 20:166-174.
- Young JL, Ries GL, Silverberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer Incidence, Survival, and Mortality for Children Younger Than Age 15 Years. *Cancer*, 1986;58:598-602.
- Zuccolo L, Pastore G, Maule M *et al.* Time trends of childhood cancer mortality rates: a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy, 1971–1998. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 788–791.

XII. ANEXO

QUADRO 1. Classificação Internacional do Câncer na Infância (CICI, 2ª edição) segundo Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) (Kramárová, 1996a)

GRUPO DIAGNÓSTICO	MORFOLOGIA
I – LEUCEMIAS	Leucemia Linfóide Leucemia aguda não linfóide Leucemia mielóide crônica Outras leucemias específicas Leucemias inespecíficas
II – LINFOMAS E NEOPLASIAS RETICULOENDOTELIAIS	Doença de Hodgkin Linfoma não-Hodgkin Linfoma de Burkitt Neoplasias linforeticulares mistas Linfomas inespecíficos
III-NEOPLASIAS DO SNC E NEOPLASIAS INTRACRANIAIS E INTRAESPINHAIS MISTAS	Ependimoma Astrocitoma Tumor neuroectodérmico primitivo Outros gliomas Outras neoplasias inespecíficas intracraniais e intraespinhais Neoplasias inespecíficas intracraniais e intraespinhais
IV–TUMORES DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO	Neuroblastoma e ganglioneuroblastoma Outros tumores do Sistema Nervoso Simpático
V– RETINOBLASTOMA	
VI – TUMORES RENAIIS	Tumor de Wilms, tumor rabdoíde e sarcoma de células claras Carcinoma renal
VII – TUMORES HEPÁTICOS	Hepatoblastoma Carcinoma hepático Tumores hepáticos malignos inespecíficos
VIII – TUMORES ÓSSEOS MALIGNOS	Osteossarcoma Condrossarcoma Sarcoma de Ewing Outros tumores ósseos malignos específicos Tumores ósseos malignos inespecíficos
IX – SARCOMAS DE PARTES MOLES	Rabdomiossarcoma e sarcoma embrionário Fibrossarcoma, neurofibrossarcoma e outras neoplasias fibromatosas Sarcoma de Kaposi Outros sarcomas de partes moles específicos Sarcomas de partes moles inespecíficos
X – NEOPLASIAS DE CÉLULAS GERMINATIVAS, TROFOBLÁSTICAS E GONADAIS	Tumores de células germinativas intracraniais e intraespinhais Tumores de células germinativas não gonadais inespecíficos Tumores de células germinativas gonadais Carcinomas gonadais Outros tumores malignos gonadais inespecíficos
XI – CARCINOMAS E OUTRAS NEOPLASIAS EPITELIAIS MALIGNAS	Carcinoma de adrenal Carcinoma de tireóide Carcinoma de rinofaringe Melanoma maligno Carcinoma de pele Outros carcinomas inespecíficos
XII – OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS INESPECÍFICAS	Outros tumores malignos específicos Outros tumores malignos inespecíficos

ANEXO 2. FICHA DE COLETA DO RCBP

Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer INCA

Registro de Câncer de Base Populacional

Ano

Fonte de Notificação _____

Nº do Prontuário

Nº da Lâmina

Nome completo do paciente _____

Nome da Mãe _____

Sexo M Masculino F Feminino Data de Nasc. ___/___/___ Idade ___

Cor 1 Branca 2 Negra 3 Parda 4 Amarela
 5 Outras 9 Ignorada

Endereço / Procedência _____

Profissão _____

Topografia (localização) _____

Morfologia (tipo histológico) _____

Meio de Diagnóstico

01 Histológico 05 Clínico
 02 Citológico 06 Necrópsia
 03 Cirúrgico 07 Outros
 04 Imagem - Raio X 09 Ignorado

Extensão da Doença

1 Localizado 4 Não se aplica
 2 Metástase 9 Ignorado
 3 "In situ"

Data do Diagnóstico ___/___/___

Data do Óbito ___/___/___

Tipo do Óbito

Câncer
 Não Câncer
 Ignorado

Registrador _____

Observação vide verso:

XI. APÊNDICE

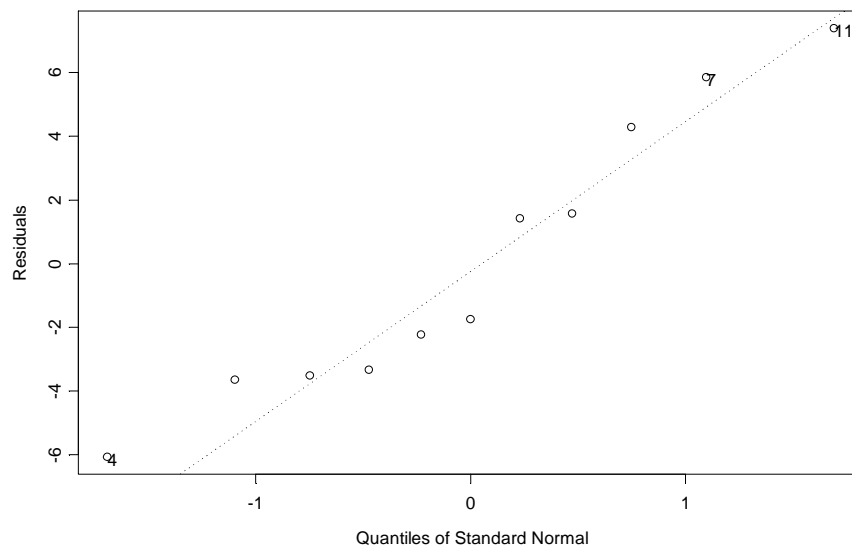
ANÁLISE DOS RESÍDUOS

Incidência – 1990 a 2002

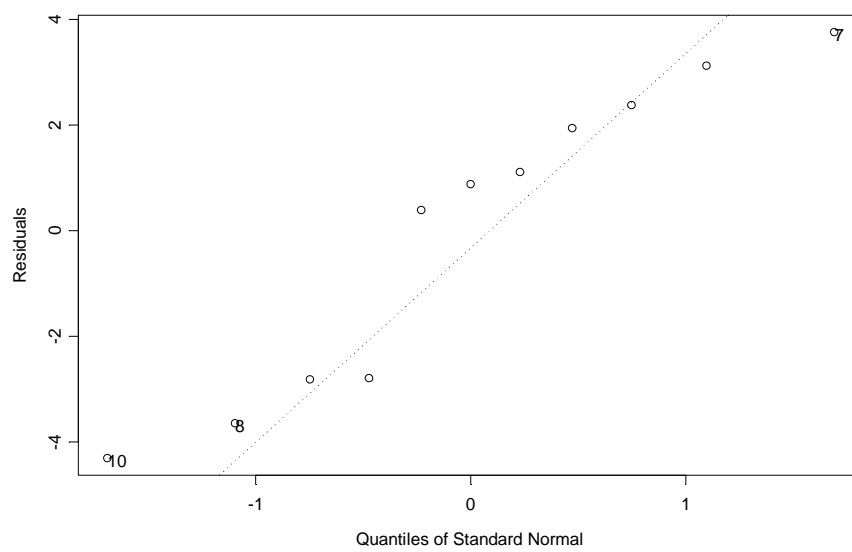
Variável centralizadora: $x - 1996$

Leucemia

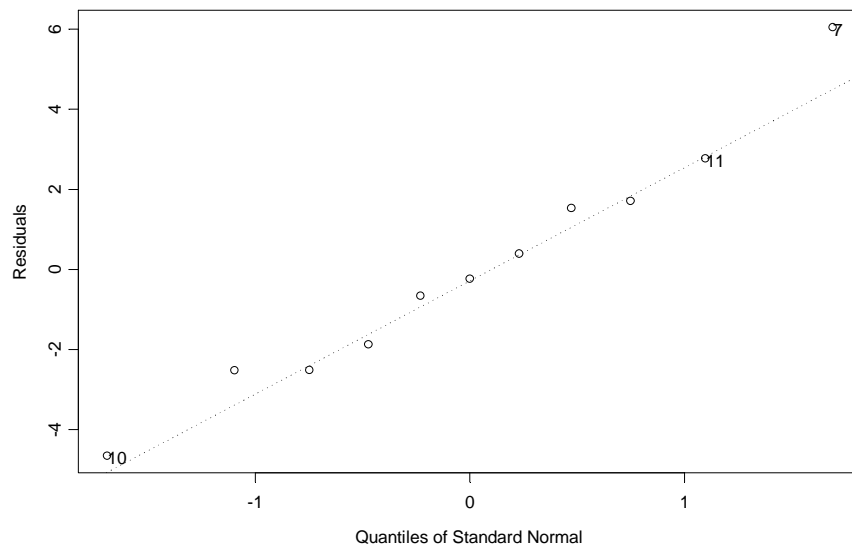
Masculino: $y = 38,34 + 4,49x - 0,17x^3$



Feminino: $y = 25,81 + 6,82x + 0,53x^2 - 0,23x^3$

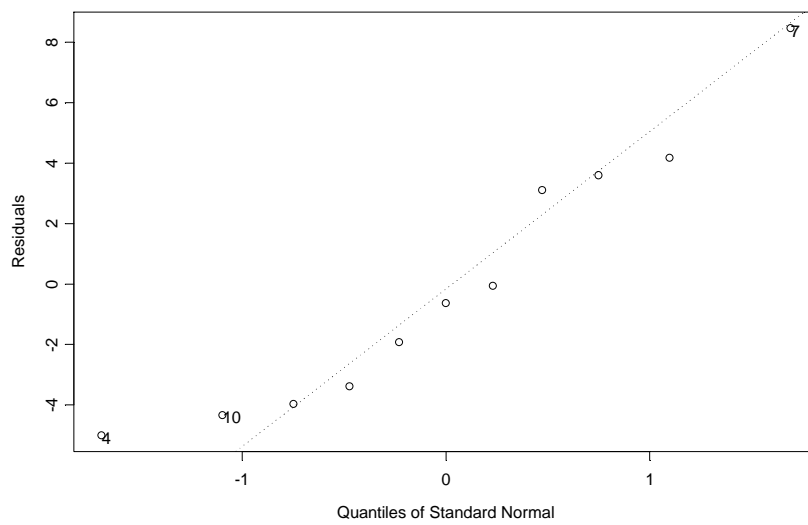


Total: $y = 31,07 + 5,38x + 0,40x^2 - 0,19x^3$

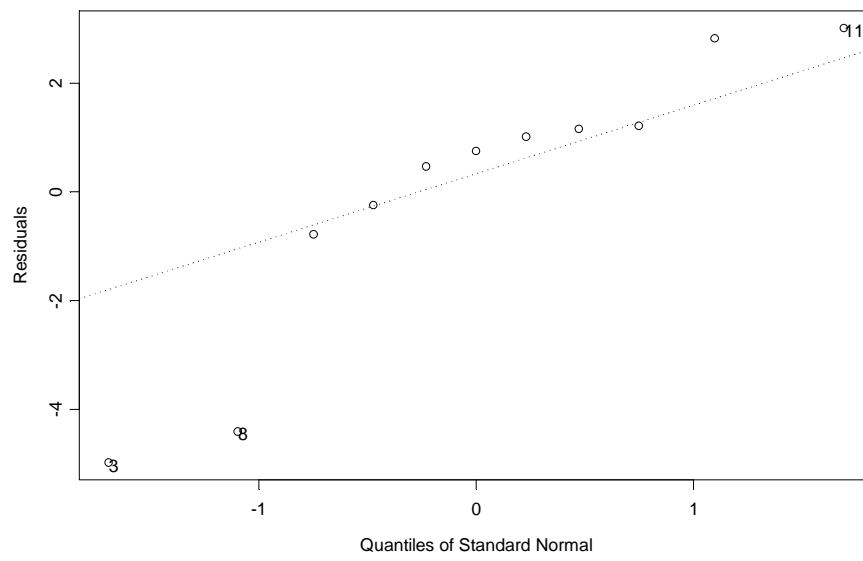


Linfoma

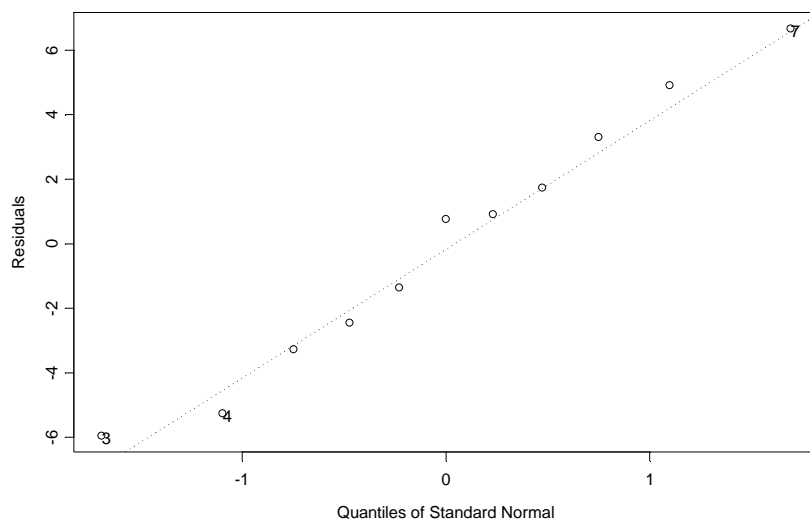
Masculino: $y = 15,03 + 3,09x + 0,94x^2 - 0,27x^3$

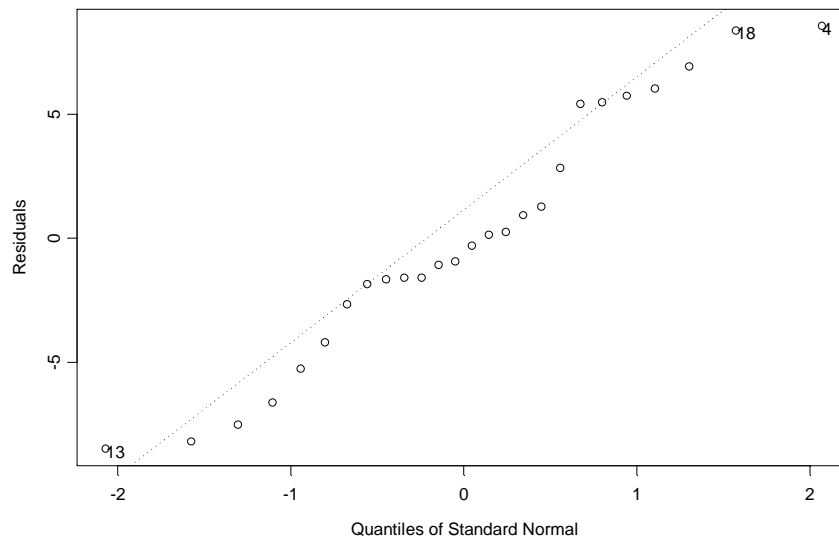
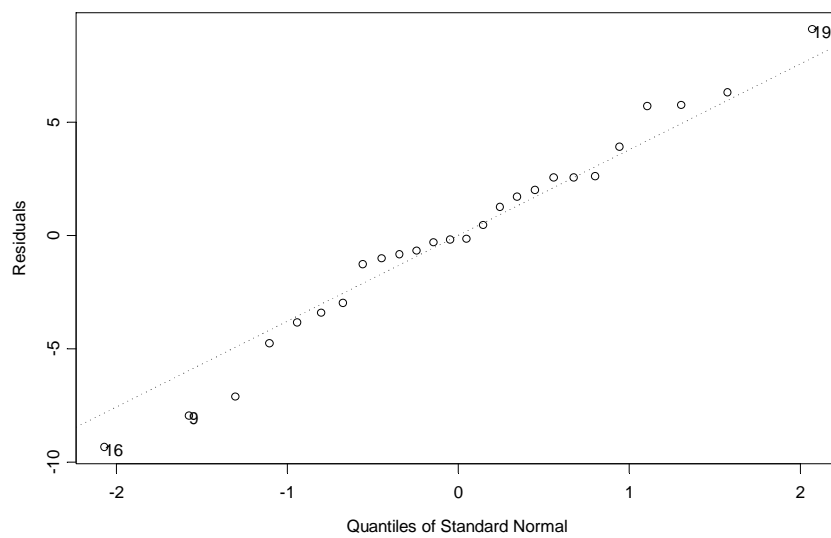


Feminino: $y=13,15 - 0,63x$

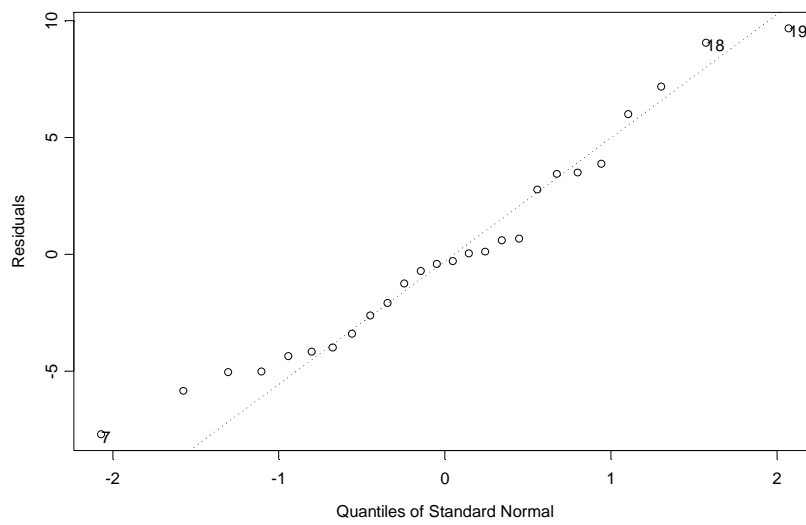


Total: $y=13,49 - 1,12x - 0,54x^2$



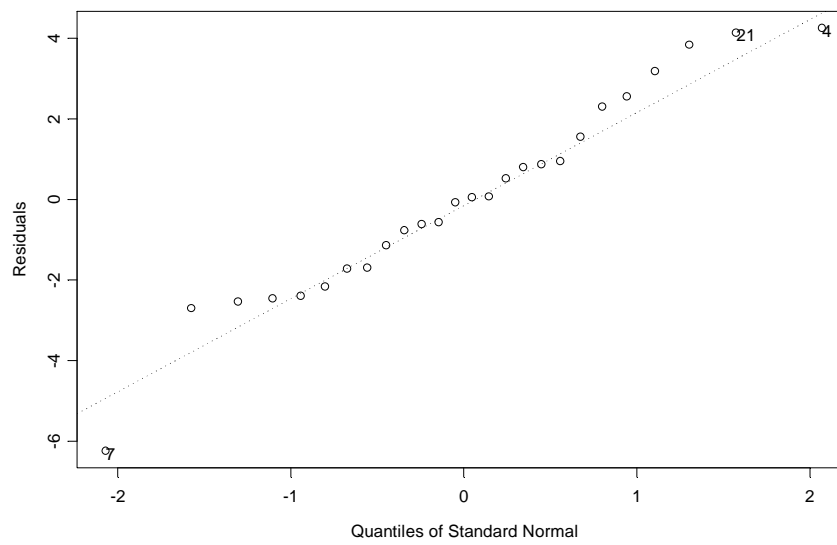
Mortalidade – 1980 a 2007Variável centralizadora: $x - 1993,5$ ***Leucemia***Masculino: $y = 20,47 + 0,77x - 0,011x^3$ Feminino: $y = 17,99 - 0,64x$ 

Total: $y=19,22 - 0,49x$

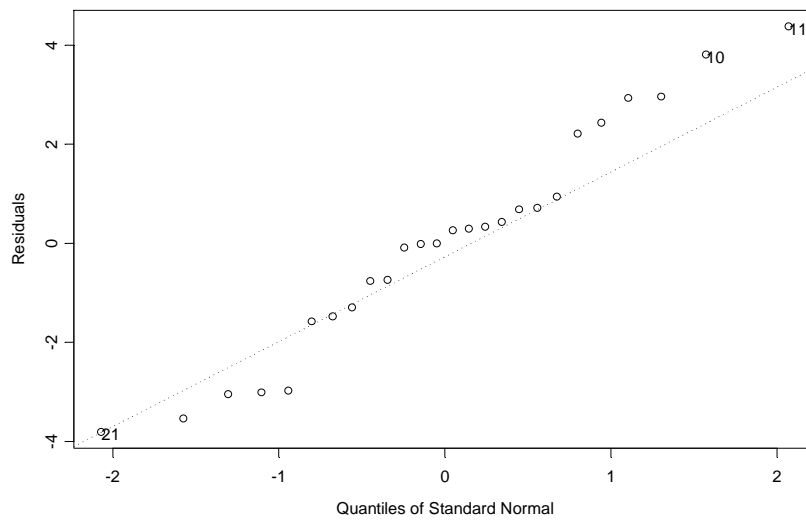


Linfoma

Masculino: $y=9,43 - 0,20x$



Feminino: $y=4,69 - 0,01x$



Total: $y=7,08 - 0,09x$

