

УДК 616-021-616-006.4

ЭТИОЛОГИЯ РАКА У ДЕТЕЙ (ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И НЕГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА)

¹Талгат Талант Уулу, ²Макимбетов Э.К., ²Айдарбекова А.А.

¹Ошский государственный университет, Ош;

²Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек,
e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

Аннотация. Этиология рака у детей до сих пор мало изучена. Целью исследования явилось изучение факторов риска, влияющих на возникновение злокачественных опухолей у детей, по данным мировой литературы. Материалами исследования стали литературные источники, которые изучались по различным базам данных, таким как Pubmed, Medline, российские медицинские журналы онкологической направленности, каталог диссертаций (Диссеркат). Всего проанализировано 60 литературных источников, из которых 27 включены в список литературы. В результате проведенного обзора было установлено, что этиология злокачественных опухолей у детей изучалась в течение длительного времени. Однако было выяснено, что важную роль в этиологии играют воздействие облучения и предшествующая химиотерапия первичных злокачественных новообразований. Кроме этих влияний были установлены такие врожденные факторы риска, как повышенный вес при рождении, относительно старший возраст родителей и врожденные аномалии. Также в последние годы было показано, что большинство видов детского рака связаны с генетическими нарушениями. При этом было показано, что генетические аномалии имеют большее влияние на детей, чем на взрослых. Следовательно, на этиологию рака у детей влияют генетические и негенетические факторы риска.

Ключевые слова: эпидемиология, этиология, общегеномные ассоциативные исследования, исследования случай-контроль, детский рак

ETIOLOGY OF CANCER IN CHILDREN (GENETIC AND NON-GENETIC RISK FACTORS)

¹Talгат Talant Uulu, ²Makimbetov E.K., ²Aydarbekova A.A.

¹Osh State University, Osh;

²Kyrgyz-Russian University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

Annotation. The etiology of cancer in children is still poorly understood. The aim of the study was to study the risk factors affecting the occurrence of malignant tumors in children according to world literature. The research material was literary sources that were studied using various databases, such as Pubmed, Medline, Russian medical journals of oncological orientation, a catalog of dissertations (Dissercat). In total, 60 literary sources were analyzed, of which 27 are included in the list of references. As a result of the review, it was found that the etiology of malignant tumors in children has been studied for a long time. However, it was found that exposure to radiation and previous chemotherapy of primary malignancies play an important role in the etiology. In addition to these influences, such congenital risk factors as increased birth weight, relatively older age of parents and congenital anomalies have been identified. It has also been shown in recent years that most types of childhood cancers are associated with genetic disorders. At the same time, it has been shown that genetic abnormalities have a greater impact on children than on adults. Consequently, the etiology of cancer in children is influenced by genetic and non-genetic risk factors.

Keywords: epidemiology, etiology, genome-wide association studies, case-control studies, childhood cancer

Причины детского рака систематически изучались в течение нескольких десятилетий. Заболеваемость всеми видами рака, встречающимися у детей в возрасте до 20 лет, в США составляет около 175 случаев на один миллион детей [1]. Однако в других странах показатели колеблются от 90 до 140 на один миллион детской популяции. Это зависит от наличия детских раковых регистров и развития специализированной службы.

Редкость рака у детей является центральным фактом, который диктует качество и количество доказательств причинно-следственной связи между предполагаемыми факторами риска и детским раком. Таким образом, в большинстве этиологических исследований рака у детей по необходимости

использовался дизайн исследования «случай-контроль», в котором характеристики пациентов с заболеванием сравниваются с характеристиками тщательно отобранной группы контроля без заболеваний. При этом информация о каком-либо воздействии собирается путем опроса родителей [2].

Учитывая особенности эпидемиологии детского рака, данные о причинно-следственных связях накапливались медленно. Однако по наиболее распространенным типам рака, особенно острому лимфобластному лейкозу (ОЛЛ), объем литературы в настоящее время достаточно велик, чтобы можно было обобщить определенные данные с помощью метаанализа и объединения данных в пул.

Цель исследования – изучить по данным современной литературы генетические и не генетические факторы риска в этиологии злокачественных опухолей у детей.

Результаты исследования и их обсуждение

Демографические факторы риска. Давно замечено, что заболеваемость раком у детей варьируется в зависимости от возраста, пола и расы/этнической принадлежности. Общая заболеваемость наиболее высока в младенчестве и составляет около 240 случаев в год на миллион. Этот показатель снижается до минимума в 128 случаев на миллион в возрасте 5–9 лет, прежде чем возрасти до 220 случаев на миллион в возрасте 15–19 лет. Однако групповая заболеваемость скрывает интересные закономерности среди отдельных видов рака. Например, все эмбриональные опухоли (нейробластома, опухоль Вильмса, ретинобластома и т.д.) имеют тенденцию к снижению, которая начинается с рождения и проходит примерно через 5 лет [3, 4]. Лимфобластные лейкомии примечательны тем, что пик заболеваемости приходится на возраст от 2 до 5 лет, в то время как заболеваемость саркомой костей резко возрастает примерно во время пубертатного всплеска роста в раннем подростковом возрасте [5].

В большинстве случаев детского рака наблюдается небольшое преобладание у мальчиков. Соотношение мальчики/девочки колеблется от 1,04 до 1,64 при нейробластоме и опухолях половых клеток соответственно в возрасте 0–19 лет, но значительно варьируется в зависимости от возрастной группы и более конкретного диагноза. Опухоль Вильмса примечательна тем, что является одним из основных видов детского рака, который чаще встречается у девочек [6].

Риск развития рака у детей также различается в зависимости от расы/этнической принадлежности. В США заболеваемость большинством видов рака ниже у чернокожих, азиатов и испаноязычных детей. В некоторых случаях, таких как почти полное отсутствие саркомы Юинга среди чернокожих и азиатских детей, разница довольно существенна. В нескольких известных случаях заболеваемость раком выше в других группах по сравнению с белыми детьми. Особенно примечательно, что заболеваемость острым лейкозом у испаноязычных детей примерно на 10% выше по сравнению с белыми детьми. Степень, в которой расовые/этнические различия объясняются генетическими различиями по сравнению

с различиями в окружающей среде, еще предстоит определить, но они, несомненно, окажутся в центре внимания по мере дальнейшего выяснения генетической структуры детского рака [7].

Факторы риска, связанные с окружающей средой. Высокие дозы ионизирующего излучения и предшествующая химиотерапия являются общепринятыми причинами рака у детей, каждая из которых повышает риск в несколько раз [8]. Измерение воздействия окружающей среды создает проблему при выяснении их влияния на риск развития рака у детей. Для проведения проспективных исследований потребовались бы сотни тысяч, если не миллионы детей, чтобы выявить достаточное количество случаев для получения статистически значимых результатов. Таким образом, большинство исследований рака у детей должны основываться на схеме «случай-контроль», что особенно проблематично при оценке определенных типов облучения. Демографические и внутренние факторы однозначны, их относительно легко получить с помощью анкеты, и в таких случаях, как возраст родителей, раса/этническая принадлежность и врожденные дефекты, как правило, не допускаются ошибки. Напротив, такие факторы окружающей среды, как рацион питания родителей, прием матерью лекарств, употребление кофеина и алкоголя, воздействие пестицидов и загрязнение воздуха среди прочего, очень трудно точно измерить в ретроспективном анализе.

Для многих случаев рака у детей результаты противоречивы или исследований слишком мало для проведения метаанализа; более того, обобщение затруднено необходимостью отдельного изучения воздействия в период до зачатия, беременности и послеродового периода, а также постепенно усложняющимися классификациями опухолей. ОЛЛ, являясь наиболее распространенным детским раком, является предметом нескольких метаанализов предполагаемых факторов экологического риска (таблица) [8, 9]. Воздействие инфекций было одним из наиболее часто изучаемых факторов воздействия окружающей среды в отношении рисков ОЛЛ, и существуют две основные гипотезы относительно природы этой взаимосвязи. Показано, что ранее изолированные и, следовательно, иммунологически не активные популяции восприимчивы к воздействию специфических инфекционных агентов из-за смешения популяций [10].

Недавний метаанализ оценил повышенный риск ОЛЛ в сельской местности из-за смешения популяций [11].

Результаты отдельных метаанализов факторов риска, связанных с окружающей средой, и всего детского населения

| Воздействие | Период | Число изучений | Данные |
|---|-------------------|----------------|---|
| Действие алкоголя на мать | Беременность | 10 | Отсутствие связи употребления алкоголя во время беременности с ОЛЛ [mOR* = 1,10 (0,93–1,29)] |
| Действие кофе на мать | Беременность | 5 | Небольшая связь любого употребления кофе во время беременности с ОЛЛ [mOR = 1,16 (1,00–1,34)] |
| Посещение детского сада в дневное время | Постнатальный | 14 | Небольшой сниженный риск всего, что связано с посещением детского сада [mOR = 0,76 (0,67–0,87)] |
| Электромагнитное излучение | Постнатальный | 9 | Отсутствие связи с воздействием электромагнитного поля $\geq 0,2 \mu\text{T}$ with ALL [mOR = 1,25 (0,97–1,60)] |
| Профессиональное воздействие пестицидов | Беременность | 5 | Сильная связь профессионального воздействия пестицидов на мать во время беременности и ОЛЛ [mOR = 2,64 (1,40–5,00)] |
| Витамины для беременных женщин | Беременность | 3 | Небольшое снижение риска ОЛЛ, связанных с пренатальным потреблением витаминов [mOR = 0,61 (0,50–0,74)] |
| Курение отца | Предвзятое мнение | 10 | Небольшая связь любого предубежденного курения по отцовской линии с ОЛЛ [mOR = 1,15 (1,06–1,24)] |
| Курение матери | Беременность | 20 | Отсутствие связи курения матери во время беременности с ОЛЛ [mOR = 1,03 (0,95–1,12)] |

*mOR = meta-analytic odds ratio (метааналитическое соотношение шансов).

Предполагается, что незрелая и неконтролируемая иммунная система, возникающая в результате замедленного воздействия распространенных инфекций, вызывает нерегулируемый иммунный ответ и приводит к ОЛЛ в присутствии чувствительных клеток [12]. Хотя прямое измерение подверженности инфекциям и результирующего иммунного ответа, как правило, неосуществимо, было использовано несколько косвенных показателей, включая условия рождения, посещение детского сада, грудное вскармливание, истории инфекционных заболеваний и прививки [13]. Выявлен повышенный риск как бытового, так и профессионального воздействия пестицидов на матерей [14]. Исследования воздействия пестицидов в жилых помещениях, как правило, основывались на самоотчетах, которые подвержены предвзятости отзывов, что может привести к завышению оценок риска. В некоторых недавних исследованиях использовалась близость жилых помещений к местам применения пестицидов [15]. Данный подход менее подвержен предвзятости, но все еще подвержен ошибкам измерений, которые могут ослабить оценки риска. Профессиональные исследования обычно основаны либо на самоотчетах, либо на данных записей. Хотя связь между воздействием пестицидов и ОЛЛ подтверждается имеющимися метааналитическими данными, трудно оценить истинную величину эффек-

та, если действительно существует причинно-следственная связь, учитывая различные методы оценки воздействия и присущие им предубеждения и ошибки измерений.

Ассоциации с другими видами воздействия, изученными с помощью метаанализов, включая употребление матерью алкоголя, кофе и витаминов, а также курение как отца, так и матери, дали в основном нулевые или слегка повышенные результаты. Хотя причинно-следственная роль этих факторов риска возможна, наблюдательная эпидемиология в этих обстоятельствах не является окончательной. Для оценки экологических факторов риска развития рака у детей необходимы высококачественные исследования с акцентом на точную оценку воздействия [16].

Внутренние факторы риска. Несколько внутренних характеристик детей или их родителей неизменно ассоциируются с детским раком. Риск развития ОЛЛ, опухолей центральной нервной системы, нейробластомы и опухоли Вильмса среди прочих в разной степени возрастает в линейной зависимости от веса при рождении, и недавние анализы, в которых использовались альтернативные показатели повышенного веса при рождении, получили аналогичные результаты [17]. Риск острого миелоидного лейкоза повышается как при низкой, так и при высокой массе тела при рождении, в то время как риск гепатобластомы обратно

пропорционален массе тела при рождении и поразительно повышен среди самых маленьких по весу младенцев. Причины, стоящие за ассоциацией большего веса при рождении с детским раком, детально не изучались, но могут включать воздействие пренатального гормона роста, генетику, лежащую в основе веса при рождении, и большее количество клеток, подверженных риску канцерогенной трансформации. Считалось, что сильная обратная связь гепатобластомы с массой тела при рождении связана с лечением новорожденных, но до настоящего времени не было выявлено ни одной причины [18].

Пожилой возраст родителей также был связан с большинством случаев рака у детей. Обширный объединенный анализ популяционных исследований выявил значительные положительные линейные тенденции в отношении лейкемии, лимфомы, опухолей головного мозга, нейробластомы, опухоли Вильмса, опухолей костей и сарком мягких тканей, где риск возникновения опухолей возрастает на 6–15% за каждые пять лет материнского возраста [19]. Возраст отца не был связан с этими видами рака после корректировки на возраст матери, однако, поскольку эти два показателя сильно коррелируют, неясно, был ли причиной исключительно возраст матери. Как и в случае с весом при рождении, причины, стоящие за этими результатами, неясны, но могут включать генетические или эпигенетические мутации, связанные с преклонным возрастом родителей [20].

Было установлено, что структурные врожденные дефекты неизменно увеличивают риск развития рака у детей в целом примерно в три раза, хотя из-за редкости как отдельных врожденных дефектов, так и отдельных видов рака у детей на сегодняшний день не сообщалось о более конкретных ассоциациях. Несомненно, отчасти эта связь объясняется лежащими в основе генетическими причинами, но, поскольку большинство врожденных дефектов появляются спорадически, генетика, вероятно, не является единственным объяснением совместного возникновения [20].

Генетические факторы риска. Известно, что наследственные синдромы, вызванные мутациями зародышевой линии ДНК с высокой пенетрантностью, хромосомной анеуплоидией или эпигенетическими нарушениями, вызывают незначительное количество случаев рака у детей. Хотя доля, относимая к синдромам, редко поддается точной количественной оценке, для распространенных видов рака у детей оценка обычно составляет 5–10%. Для особенно

редких видов рака, таких как карцинома коры надпочечников у детей, доля может быть намного выше [21].

Исследования общегеномных ассоциаций (GWAS) сравнивают частоту сотен тысяч распространенных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) у лиц с заболеванием и у лиц без него. Из-за большого количества сравнений, проведенных в GWAS, связь ОНП с заболеванием должна достигать высокой степени статистической значимости (обычно $p < 5 \times 10^{-8}$), чтобы быть убедительной. Для этого требуются большие размеры выборки, которые нелегко достижимы для редких заболеваний. Тем не менее, несмотря на априорное предположение о том, что дизайн GWAS не может быть успешно применен при исследовании ОЛЛ, нейробластомы, опухоли Вильмса, остеосаркомы и саркомы Юинга, в каждом из них было выявлено несколько вариантов, связанных с каждым заболеванием. Неожиданный успех GWAS в исследованиях этих редких видов рака, по-видимому, обусловлен большей значимостью ассоциации ОНП и заболевания среди раковых заболеваний, возникающих в молодом возрасте. Общие генетические вариации объясняют большую долю относимого к популяции риска развития рака у детей, чем у взрослых [22].

Исследования GWAS и репликации ОЛЛ и нейробластомы включают различные популяции и анализы, специфичные для подтипа, что дает более полную картину генетической архитектуры каждого заболевания, чем доступно на сегодняшний день для пациентов с одним GWAS. Два недавних GWA из всех, проведенных с афроамериканцами и испаноязычными пациентами и контрольными группами, повторили многие из ОНП, впервые выявленных в исследованиях субъектов европейского происхождения; ОНП в генах ARID5B, IKZF1 и PIP4K2A были связаны с ОЛЛ у обеих этнических групп, а также СЕВРЕ у латиноамериканцев [23]. Значения относительного риска (ОР) для каждого аллеля были одинаковыми в каждой группе, что соответствует в целом высокой трансэтнической воспроизводимости результатов GWAS, однако частоты варьировались в разных направлениях, что позволяет предположить, что несколько ОНП могут объяснить значительную долю более низкой заболеваемости ОЛЛ у афроамериканцев и более высокую у латиноамериканцев, по сравнению с европейцами. Ген ARID5B rs10821936 присутствовал у 33% европейцев, 24% афроамериканцев и 47% испаноязычных; эквивалентные показатели для гена IKZF1 rs11978267 составили 28, 19 и 26%. Ген СЕВР rs4982731 присутствовал у 28%

европейцев и 39% испаноязычных, а также у 38% афроамериканцев, у которых этот SNV не реплицировался. Аналогичным образом, ОНП в гене *BARD1* реплицировались в GWAS нейробластомы у афроамериканцев, в то время как у других этого не происходило, возможно, из-за небольшого размера выборки [24].

Несколько ОНП демонстрируют гораздо более сильные ОР с определенными подтипами, демонстрируя, что объединение разрозненных случаев может ослабить ассоциации. В целом ОНП гена *ARID5B* были более тесно связаны с гипердиплоидными заболеваниями, а ОНП гена *GATA3* – с лейкозами, демонстрирующими паттерн экспрессии, подобный филадельфийской хромосоме; последний является особенно драматичным примером, с подтипоспецифичными ОР на аллель примерно 3,5 против 1,3. ОНП генов *BARD1* и *LMO1* ассоциированы с агрессивным заболеванием при нейробластоме, а ОНП в *DUSP12*, *DDX4*, *IL31RA* и *HSD17B12* или вблизи них – с заболеванием низкого риска [25]. Представляется разумным предположить, что аналогичные специфические ассоциации с подтипами других видов рака у детей возникнут по мере расширения данных по GWAS.

Хотя прогресс в выявлении распространенных вариантов, связанных с несколькими видами рака у детей, за последние несколько лет был заметным, значительная часть наследуемости остается необъясненной. Например, оценки показывают, что около 25% генетических вариаций ОЛЛ были обусловлены распространенными вариантами, выявленными с помощью GWAS. Оставшаяся часть генетического риска может быть отнесена на счет нескольких других вероятных механизмов, которые будут чаще оцениваться по мере внедрения секвенирования следующего поколения и включения родительских образцов на местах. Редкая вариация обычно определяется как вариация с частотой аллеля в популяции < 0,01. Исследование экзомного секвенирования лейкоза у младенцев, одно из первых в своем роде, выявило сложную гетерозиготность по редким патогенным вариантам в гене *MLL3* в качестве факторов риска. Секвенирование родителей и детей, а также сравнение экзотов или геномов может выявить мутации *de novo*, которые не будут заметны с помощью других технологий. Наконец, поскольку предполагается, что многие виды рака у детей возникают внутриутробно, генетические эффекты матери могут быть релевантными, но на сегодняшний день они изучались только в гене-кандидате, а не в контексте всего генома [26, 27].

Заключение

Злокачественные новообразования у детей встречаются реже, чем у взрослых. Это обстоятельство является главным препятствием для полноценного и углубленного изучения причин возникновения опухолей у детей. Тем не менее за последние годы накоплены определенные сведения о генетических и негенетических факторах риска опухолей у детей. Значительную помощь в познании этиологических механизмов оказали эпидемиологические исследования по типу «случай-контроль», где выяснялись канцерогенные воздействия на родителей в изучаемых основных и контрольных группах. Также развитие геномных технологий в последние годы расширило знания и выявило ряд генов, которые ответственны за возникновение определенных видов опухолей у детей, таких как острые лимфобластные лейкозы, нейробластомы, нефробластомы, рабдомиосаркомы и некоторые другие. В этом направлении исследования общегеномных ассоциаций внесли большой вклад, которые сравнили частоту многочисленных распространенных однонуклеотидных полиморфизмов. Различные эпидемиологические исследования показали, что врожденные факторы риска, такие как повышенный вес при рождении, более старший возраст родителей, врожденные дефекты и аномалии, а также распространенные генетические вариации, способствуют повышенной частоте злокачественных опухолей у детей.

Список литературы

1. Noone A-M., Cronin K.A., Altekruse S.F., Howlander N., Lewis R.D., Petkov V.I., Penberthy L. Cancer incidence and survival trends by subtype using data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992–2013 // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention*. 2017. Vol. 26 (4). P. 632–641. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0520.
2. Dockerty J.D., Draper G., Vincent T., Rowan S.D., Bunch K.J. Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers // *International Journal Epidemiology*. 2001. Vol. 30 (6). P. 1428–37.
3. Карасева Л.Р., Привалова Л.П., Новопольцева Е.Г., Радовский В.В. Случай врожденного адренокортикального рака // *Российский журнал детской гематологии и онкологии. Клинические наблюдения*. 2019. Вып. 6. Т. 2. С. 76–79. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-76-79.
4. Казубская Т., Белев Н., Кондратьева Т.Т. Наследственные синдромы, связанные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей // *Онкопедиатрия*. 2015. Вып. 2 (4). С. 384–95. DOI: 10.15690/ONCO.V2.I4.1465.
5. Cheng J., Su H., Zhu R., Wang X., Peng M., Song J., Cheng J., Su H., Zhu R., Wang X., Meiling Peng, Song J., Fan D. Maternal coffee consumption during pregnancy and risk of childhood acute leukemia: a metaanalysis // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014. Vol. 210 (2). P. 151.e1–151.e10.
6. Chu A., Heck J.E., Ribeiro K.B., Brennan P., Boffetta P., Buffler P., Chu A., Heck J.E., Ribeiro K.B., Brennan P., Boffetta P., Buffler P., Hung R.J. Wilms' tumour: a systematic review of risk

- factors and meta-analysis // *Paediatric Perinatal Epidemiology*. 2010. Vol. 24 (5). P. 449–69.
7. Lomov N.A., Viushkov V.S., Ulianov S.V., Gavrilov A.A., Alexeyevsky D.A., Artemov A.V., Razin S.V., Rubtsov M.A. Recurrent Translocations in Topoisomerase Inhibitor-Related Leukemia Are Determined by the Features of DNA Breaks Rather Than by the Proximity of the Translocating Genes // *International Journal Molecular Science*. 2022. Vol. 29, Is. 23 (17). P. 9824. DOI: 10.3390/ijms23179824.
8. Zhao L., Liu X., Wang C., Yan K., Lin X., Li S., Zhao L., Liu X., Wang C., Yan K., Lin X., Li S., Bao H., Lio X. Magnetic fields exposure and childhood leukemia risk: A meta-analysis based on 11,699 cases and 13,194 controls. *Leukemia Research*. 2014. Vol. 38 (3). P. 269–274.
9. Hawkins M.M., Wilson L.M., Stovall M.A., Marsden H.B., Potok M.H., Kingston J.E., Chessells J.M. Epipodophyltoxins, alkylating agents, and radiation and risk of secondary leukaemia after childhood cancer // *British Medical Journal*. 1992. Vol. 304 (6832). P. 951–958.
10. Kinlen L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain // *Lancet*. 1988. Vol. 2 (8624). P. 1323–1327.
11. Karalexi M.A., Tagkas C.F., Markozannes G., Tseretopoulou X., Hernández A.F., Schüz J., Halldorsson T.I., Psaltopoulou T., Petridou E.T., Tzoulaki I., Ntzani E.E. Exposure to pesticides and childhood leukemia risk: A systematic review and meta-analysis // *Environment Pollution*. 2021. Vol. 15, Is. 285. P. 117376. DOI: 10.1016/j.envpol.2021.117376.
12. Cheng J., Su H., Zhu R., Wang X., Peng M., Song J., Cheng J., Su H., Zhu R., Wang X., M., Song J., Fan D. Maternal coffee consumption during pregnancy and risk of childhood acute leukemia: a metaanalysis // *American Journal Obstetric Gynecology*. 2014. Vol. 210 (2), Is. 151. P. 1–151.
13. Milne E., Greenop K.R., Metayer C., Schuz J., Petridou E., Pombo-de-Oliveira M.S., Milne E., Greenop K.R., Metayer C., Schüz J., Petridou E., Infante-Rivard C., Roman E., Dockerty J.D., Spector L.G., Koifman S., Orsi L., Rudant J., Dessypris N., Simpson J., Lightfoot T., Kaatsch P., Baka M., Faro A., Armstrong B.K., Clavel J., Buffler P.A. Fetal growth and childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from the childhood leukemia international consortium // *International Journal Cancer*. 2013. Vol. 133 (12). P. 2968–2979.
14. Patel J., Schraw J.M., Lupo P.J., Mian A., Nembhard W.N. Cancer Risk by Attained Age among Children with Birth Defects in Arkansas // *Cancer Epidemiology*. 2020. Vol. 68. P. 101796. DOI: 10.1016/j.canep.2020.101796.
15. Daltveit D.S., Klungsoyr K., Engeland A., Ekbohm A., Gissler M., Glimelius I., Grotmol T., Madanat-Harjuoja L., Ording A.G., Sørensen H.T., Troisi R., Bjørge T. Sex differences in childhood cancer risk among children with major birth defects: a Nordic population-based nested case-control study // *International Journal Epidemiology*. 2023. Vol. 19, Is. 52 (2). P. 450–465. DOI: 10.1093/ije/dyac192.
16. Fisher P.G., Reynolds P., Von Behren J., Carmichael S.L., Rasmussen S.A., Shaw G.M. Cancer in children with nonchromosomal birth defects // *Journal of Pediatrics*. 2012. Vol. 160 (6). P. 978–83.
17. Hobbs C.A., Chowdhury S., Cleves M.A., Erickson S., MacLeod S.L., Shaw G.M., Dr. Hobbs C.A., Chowdhury C., Cleves M.A., Erickson S., MacLeod S.L., Shete S.J., Witte J.S., Tycko B. Genetic epidemiology and nonsyndromic structural birth defects: from candidate genes to epigenetics // *Journal American Medical Association Pediatrics*. 2014. Vol. 168 (4). P. 371–377.
18. Dehghan A. Genome-Wide Association Studies. *Methods Molecular Biology*. 2018. Vol. 1793. P. 37–49. DOI: 10.1007/978-1-4939-7868-7_4.
19. de Smith A.J., Walsh K.M., Francis S.S., Zhang C., Hansen H.M., Smirnov I., Morimoto L., Whitehead T.P., Kang A., Shao X., Barcellos L.F., McKean-Cowdin R., Zhang L., Fu C., Wang R., Yu H., Hoh J., Dewan A.T., Metayer C., Ma X., Wiemels J.L. BMI1 enhancer polymorphism underlies chromosome 10p12.31 association with childhood acute lymphoblastic leukemia // *International Journal Cancer*. 2018. Vol. 1, Is. 143 (11). P. 2647–2658. DOI: 10.1002/ijc.31622.
20. Spector L.G., Pankratz N., Marcotte E.L. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer // *Pediatric Clinical North America*. 2015. Vol. 62 (1). P. 11–25. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.09.013.
21. Bosse K.R., Diskin S.J., Cole K.A., Wood A.C., Schnepf R.W., Norris G., Nguyen L.B., Jagannathan J., Laquaglia M., Winter C., Diamond M., Hou C., Attiyeh A.F., Mosse Y.P., Pineros V., Dizin E., Zhang Y., Asgharzadeh S., Seeger R.C., Capasso M., Pawel B.R., Devoto M., Hakonarson H., Rappaport E.F., Irminger-Finger I., Maris J.M. Common variation at BARD1 results in the expression of an oncogenic isoform that influences neuroblastoma susceptibility and oncogenicity // *Cancer Research*. 2012. Vol. 72 (8). P. 2068–2078.
22. Diskin S.J., Capasso M., Diamond M., Oldridge D.A., Konkrite K., Bosse K.R., Russell M.R., Iolascon A., Hakonarson H., Devoto M., and Maris J.M. Rare variants in TP53 and susceptibility to neuroblastoma // *Journal National Cancer Institute*. 2014. Vol. 106 (4). P. dju047.
23. Brayley J., Stanton L.K., Jenner L., Paul S.P. Recognition and management of leukaemia in children // *British Journal Nursing*. 2019. Vol. 8, Is. 28 (15). P. 985–992. DOI: 10.12968/bjon.2019.28.15.985.
24. van Santen H.M., Chemaitilly W., Meacham L.R., Tonorezos E.S., Mostoufi-Moab S. Endocrine Health in Childhood Cancer Survivors // *Pediatric Clinics of North America*. 2020. Vol. 67 (6). P. 1171–1186. DOI: 10.1016/j.pcl.2020.08.002.
25. Fu X.L., Wu H., Qian Y., Jin X.H., Yu H.R., Du L., Chen H.L., Shi Y.Q. Incidence of suicide mortality among childhood cancer survivors: A population-based retrospective study // *Psychiatry Research*. 2021. Vol. 304. P. 114119. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.114119.
26. González I.A., Stewart D.R., Schultz K.A.P., Field A.P., Hill D.A., Dehner L.P. DICER1 tumor predisposition syndrome: an evolving story initiated with the pleuropulmonary blastoma // *Modern Pathology*. 2022. Vol. 35 (1). P. 4–22. DOI: 10.1038/s41379-021-00905-8.
27. Zichová A., Eckschlager T., Ganevová M., Malinová B., Lukš A., Kruseová J. Subsequent neoplasms in childhood cancer survivors // *Cancer Epidemiology*. 2020. Vol. 68. P. 101779. DOI: 10.1016/j.canep.2020.101779.