

Akut Lösemili Çocuklarda Konjenital Malformasyon Sıklığı: Tek Merkez Raporu

Congenital Malformation in Children with Acute Leukemia: Single Center Report

Salih Güler (0000-0002-2398-0959), Aytül Temuroğlu (0000-0002-8943-6585),
Melike Sezgin Evim (0000-0002-4792-269X), Birol Baytan (0000-0002-9375-2855),
Adalet Meral Güneş (0000-0002-0686-7129)

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye



Öz

Giriş: Lösemi, multifaktöriyel bir hastalıktır. Bazı genetik sendromların lösemi sıklığını artırdığı iyi bilinmektedir. Biz çalışmamızda sendromik olmayan malformasyon ile lösemi ilişkisini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Akut lösemi tanısı almış 288 hasta çalışmaya dahil edildi. Malign olmayan hematolojik hastalığı olan 201 hasta kontrol grubu olarak kabul edildi. Sendromik çocuklar her iki grupta da dışlandı. Tüm çocuklar ICD-10, Bölüm XVII'ye göre konjenital malformasyon açısından muayene edildi. Her iki grupta malformasyonların tipi ve sayısı karşılaştırıldı.

Bulgular: Tanı anındaki yaş, cinsiyet, ebeveynler arasında akrabalık, anne babanın doğum yaşı, ailede kanser öyküsü ve annenin önceki gebelikleri açısından lösemi ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Lösemili popülasyonda konjenital malformasyonlar daha fazla görüldü ($p<0,001$). Kontrol grubunda en sık görülen malformasyon cilt üzerindedir. Lösemili çocuklarda en sık görülen malformasyon dolaşım sisteminde görülürken, ikinci bölge ciltti. Dolaşım sistemi malformasyonuna sahip olmanın lösemi riskini 12,53 kat artırdığı bulundu.

Sonuç: Konjenital malformasyonlar lösemili çocuklarda daha yaygındır. Dolaşım sistemi malformasyonuna sahip olmanın lösemi riskini önemli ölçüde artırdığını bulduk. Bu risk daha önceki çalışmalara göre daha yüksekti. Bu durumun lösemide kemoterapiye başlamadan önce kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla her hastaya rutin ekokardiyografinin yapılıyor olmasından kaynaklanabileceğini düşündük.

Anahtar kelimeler

Konjenital malformasyon, çocuk, akut lösemi

Keywords

Congenital malformation, children, acute leukemia

Geliş Tarihi/Received : 09.11.2020

Kabul Tarihi/Accepted : 07.12.2021

DOI:10.4274/jcp.2021.0007

Yazışma Adresi (Sorumlu Yazar)/Address for Correspondence:

Uzm. Dr. Salih Güler, Bursa Uludağ
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji
Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Abstract

Introduction: Leukemia is a multifactorial disease. Some genetic syndromes is well known related to leukemia. We evaluated non-syndromic malformation and leukemia relation.

Materials and Methods: 288 patients diagnosed with acute leukemia are included the study. 201 patients with non-malign hematologic disease are accepted as a control. Syndromic children were excluded both group. All children were examined according to ICD-10th, Chapter XVII for congenital malformation. The type and number of malformations were compared both group.

Results: There were no differences between leukemia and control group in terms of age at diagnosis, gender, consanguinity between parents, parents age at birth, family history of cancer and pregnancies of mother. Congenital malformations were more observed in leukemic population ($p<0,001$). The most common malformation in the control group was on the skin. Whereas the most common malformation in leukemic children was seen in the circulatory system, second region was skin. Having circulatory system malformation explained 12.53 high of the leukemia risk.

Conclusions: Malformations were more common in leukemic children. We found that having a circulatory system malformation significantly increased the risk of leukemia. But the risk was very high previous study. This related to we evaluated echocardiography result which is common use for basal test.

Giriş

Lösemi, çocukluk çağının en yaygın kanser türüdür. Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağı lösemisinin (%75-80) çoğunu oluşturur. Akut miyelositik lösemi (AML) ise vakaların sadece %2'sidir. Juvenil miyelomositik lösemi (JMML) ve kronik miyeloid lösemi (KML) ise daha az sıklıkta görülür (1,2). Epidemiyoloji ve olası etiyolojik açıklamalar bu tiplerin her biri için farklıdır. Lösemi, multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilir. İyonize radyasyon, kimyasal maruziyet, alkol veya tütün tüketimi gibi hem genetik hem de çevresel risk faktörleri lösemiye neden olabilir (3). Ancak hastaların çoğunda bu faktörler gösterilemeyebilir.

Çocukluk çağı malignitesi ve genetik sendromların ilişkisi iyi bilinmektedir. Özellikle hematolojik maligniteler için Down sendromunda, hem ALL hem de AML insidansı 10-50 kat artmaktadır (4). Fanconi anemisi, Ataxi Telangiectasia, Bloom Sendromu, Neurofibromatosis Type-1 ve Shwachman Sendromu lösemi oluşumunu artıran diğer sendromlardır. Bu sendromlar, lösemik popülasyonun yalnızca sınırlı bir yüzdesidir.

Çocukluk çağı kanserleri ile konjenital malformasyon ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğu, diğer kanserler ve sendromik çocukları da içermektedir (5-7). Sınırlı sayıda çalışmada, farklı malformasyon türleri ile lösemi ilişkisi gösterilmiştir (8,9).

Çalışmamızda lösemi ve konjenital malformasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Lösemi ile ilişkisi iyi bilinen sendromu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Lösemi ve kontrol grubu karşılaştırıldıktan sonra ALL ve AML'li hastalar arasında ek analizler yapıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 2010-2019 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Anabilim Dalı'nda tanı ve tedavisi yapılan ve lösemi tanısı alan iki yüz seksen sekiz çocuk dahil edildi. Bunlardan yüz elli iki hasta ALL, otuz altı çocuk ise

AML idi. Sekonder AML, bifenotipik lösemi, kronik myelositer lösemi, juvenil myelomonositer lösemi ve relaps lösemi hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Nutrisyonel anemi, iyileşmiş immün trombositopeni, talasemi minor tanısı alan iki yüz bir yaş ve cinsiyet uyumlu çocuk kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Ebeveynler arasındaki akrabalık, anne babanın doğum yaşı, ailede kanser öyküsü, annenin daha önceki gebelikleri sorgulandı. Genetik sendromlu hastalar her iki gruptan da çıkarıldı.

Konjenital malformasyonun değerlendirilmesinde ICD-10, Chapter XVII (Konjenital malformasyonlar, deformasyonlar ve kromozomal anomaliler) kullanıldı. Malformasyonlar anatomik bölgeye göre sınıflandırıldı (Sinir Sistemi, Göz / Kulak / Yüz ve Boyun, Solunum Sistemi, Dolaşım Sistemi, Sindirim Sistemi, Üriner Sistem, Genital Organlar, Kas İskelet Sistemi, Deri (ICD-10'da diğer konjenital malformasyonlar olarak adlandırılır), Bölüm XVII).

Tüm detaylı muayeneler aynı pediatrik hematolog tarafından yapıldı. Lösemili hastalarda fizik muayenenin yanı sıra, tanı anında batın ultrasonografi, ekokardiyografi ve kraniyal görüntüleme sonuçları hastane veri tabanından kaydedildi.

Kontrol ve lösemi grubunun yanı sıra ALL ve AML grubunda malformasyonların yeri ve sayısı karşılaştırıldı. Lösemi gelişimini etkileyen diğer faktörler ve malformasyon ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Etik Kurulundan 15.04.2020 tarih 2020-6/21 sayılı numarası ile izin alındı. Çalışmaya katılan tüm hastaların kendilerinden veya ailelerinden yazılı bilgilendirilmiş onamlar alındı.

İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel analizler SPSS ver 22.0. ile yapıldı. Skewness ve Kurtosis testine göre varyansların homojen olarak dağılmadığı görüldüğü için Mann-Whithney U, Kruskall Wallis ve ki-kare testleri kullanıldı. P-değeri <0,05 anlamlı kabul edildi. Lösemiye hangi değişkenlerin öngördüğünü değerlendirmek için forward wald lojistik regresyon

analizi kullanıldı. Modele lösemi ile önemli bir korelasyonu olan değişkenler dahil edildi.

Bulgular

Tanı anındaki yaş, cinsiyet, ebeveynler arasında akrabalık, ebeveynlerin doğum yaşı açısından lösemi ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Ayrıca ailede kanser öyküsü ve annenin gebelik öyküsü (bebek kaybı veya tüp bebek) benzer bulundu (Tablo 1).

Lösemili popülasyonda konjenital malformasyonlar yüksek bulundu ($p<0,001$). Lösemi grubunda %53,8 ($n=155/288$) malformasyon görülürken, kontrol grubunda %28,9 (58/201) oranında malformasyon görüldü. Sinir sistemi, solunum sistemi, üriner sistem ve cilt malformasyonları olmak üzere dokuz anatomik bölgenin tamamı lösemi ve kontrol grubu arasında farklı değildi ($p>0,05$). Kontrol grubundaki 62 malformasyonun 43'ü cilt ile ilgiliydi (Tablo 2).

Lösemili çocuklarda en sık malformasyon bölgesi dolaşım sistemi iken ($n=83/210$), ikinci en sık bölgeyi cilt ($n=56/210$) oluşturuyordu (Tablo 2). İki grup arasında en fazla fark dolaşım sisteminde görüldü. Lojistik analizlerle lösemi ilişkisini en iyi tahmin edecek modeli bulmak için, sırayla konjenital malformasyon, Göz / Kulak / Yüz ve Boyun, Dolaşım Sistemi, Sindirim Sistemi, Genital Organlar, Kas İskelet Sistemi skorları dahil edildi. Lojistik regresyon analiz sonuçları, yalnızca dolaşım sistemi malformasyonunun lösemi

gelişimini öngörebileceğini gösterdi. Sonuçlar dolaşım sistemi malformasyonuna sahip olmanın lösemi riskini 12,53 kat artırdığını gösterdi (Nagelkerke's $R^2 = 0.81$ χ^2 (1), $n=288$) $p\leq 0,001$).

Lösemi alt tipi açısından hem demografik hem de malformasyon tipi benzer bulundu. Sadece Göz / Kulak / Yüz ve Boyun malformasyonu AML grubunda daha fazla görüldü ($p=0,02$, AML 5/36 ve ALL 11 / 252'de).

Tüm çalışma grupları malformasyonlu veya malformasyonsuz olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Yaş, ebeveynler arasında akrabalık, anne babanın doğum yaşı, ailede kanser öyküsü annenin gebelikleri açısından farklılık bulunmadı. Malformasyonlar lösemi grubunda daha sıkı.

Çalışmamızda bazı malformasyonlar görüntüleme sırasında tespit edilmiştir. Ekokardiyografik malformasyon Tablo 3'te gösterilmiştir. Sekiz hastada abdominal ultrason görüntülemesi ile malformasyon saptadık (8 hastadan 7'sinin aksesuar dalağı vardı bir hastanın ise karaciğerinde hemanjiyom saptandı).

Tartışma

Bugün artık bazı genetik sendromlar ile spesifik kanser türleri arasındaki ilişkiler iyi bilinmektedir. Bunlara en iyi örnek lösemiye neden olan Down sendromudur (4). Literatürde malformasyon ve kanser ilişkisini değerlendiren birçok çalışma görülmüştür

Tablo 1. Lösemi ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve aile öyküsü

| | | Lösemi n=288 | Kontrol n=201 | p-value |
|--------------------------|------------------|-----------------|------------------|----------|
| Cinsiyet | Female | 178 (61,8%) | 112 (55,7%) | $p>0,05$ |
| | Male | 110 (38,2%) | 89 (44,3%) | |
| Yaş (ay) | Median (Min-Max) | 54 (3,3-213,9) | 77,1 (2-251,6) | $p>0,05$ |
| | Mean | 77±55,43 | 88,96±66,9 | |
| Doğumda annenin yaşı | Median (Min-Max) | 27 (15-48) | 27 (15-44) | $p>0,05$ |
| | Mean | 27,16±5,44 | 28,11±5,95 | |
| Doğumda babanın yaşı | Median (Min-Max) | 30,00 (17-48) | 30,00 (19-49) | $p>0,05$ |
| | Mean | 30,61±5,573 | 31,79±6,37 | |
| Akrabalık | Evet | 41 (14,2%) | 24 (11,9%) | $p>0,05$ |
| | Hayır | 247 (85,8%) | 177 (88,1%) | |
| Ailede kanser öyküsü | Evet | 122 (42,4%) | 79 (39,3%) | $p>0,05$ |
| | Hayır | 166 (57,6%) | 122 (60,4%) | |
| Abortus veya bebek kaybı | Evet | 70 (24,3%) | 52 (25,9%) | $p>0,05$ |
| | Hayır | 218 (75,7%) | 149 (74,1%) | |
| In vitro fertilizasyon | Evet | 6 (2,1%) | 9 (4,5%) | $p>0,05$ |
| | Hayır | 282 (97,9%) | 192 (95,5%) | |

(5,7,10). Ancak bu çalışmalarda kanser tipi homojen değildir. Bazı çalışmalar sadece solid tümörlerden oluşurken, bazıları ise diğer kanserlere ek olarak lösemiye de içerirler. Yalnızca lösemi hastalarını değerlendiren çalışmalar ise sendromu olan hastaları da içermektedir (9). Çalışmamızda sadece sendromik olmayan akut lösemili hastalar değerlendirilmiştir.

Mehes ve ark., kanserli hastalarda kontrollere göre (69,2 ve %34,4) daha fazla konjenital malformasyon saptamışlardır (6). Durmaz ve ark. kanser hastalarında kontrollere göre konjenital malformasyonun daha fazla görüldüğünü bulmuşlardır (11) ($p<0.01$). Bu çalışma, sınırlı sayıda hastaya sahip olan lösemi ve diğer kanserleri içermektedir. Norwood ve ark. 4105 kanserli hastanın doğum belgesini analiz etti ve kontrollerle karşılaştırdı (kontrol olarak çalışmaya yaklaşık 45.000 çocuk dahil edildi) (7). Bir anomaliye sahip olmanın kanser riskini 1,35 kat artırdığını buldular. Ancak üç veya daha fazla anomaliye sahip olduğunda ise kanser riski 2,79 kat artıyordu. Malformasyon olması

lösemi riskini 0.89 artırdı. Carozza ve ark. üç binden fazla hasta kaydını değerlendirdi (10). Anomaliye sahip olmak lösemi riskini 1,36 kat artırıyordu. Biz çalışmamızda, konjenital malformasyonların lösemik popülasyonda kontrollere göre daha yaygın olduğunu bulduk ($p<0,001$). Johnson ve ark. 443 infant lösemisini analiz etti ve infant lösemisi ile konjenital malformasyon arasında bir ilişki bulunamadı (12). Çalışmamızda sadece 10 hasta on iki ayın altındaydı ve istatistiksel olarak değerlendirmeye uygun değildi. Agha ve ark. anomaliye sahip olmanın lösemi riskini 2,7 kat artırdığını bulmuşlardır (5). Ancak bu çalışma diğer kanser türlerini de içermekteydi ve 48 lösemili hastadan 14'ü Down sendromuydu.

Ayrıca spesifik anomali bölgesi ve lösemi ilişkisini de değerlendirdik. Norwood ve ark. lösemiye en çok sindirim sistemi malformasyonlarının etkilediğini bulmuşlardır (7) (O.R. 2.96). Bizim çalışmamızda da sindirim sisteminin lösemi riskini artırdığı tespit edildi ($p<0,05$). Ancak abdominal ultrason görüntülemesi

Tablo 2. Malformasyonların alt gruplara göre dağılımı

| | | Lösemi n=288 | Kontrol n=201 | |
|-----------------------------------|-------|-----------------|------------------|-------------------|
| Konjenital Malformasyon | Evet | 155 (53,8%) | 58 (28,9%) | p<0,001 |
| | Hayır | 133 (46,2%) | 143 (71,1%) | |
| Malformasyon sayısı | | | | |
| | 1 | 114 | 54 | |
| | 2 | 32 | 4 | |
| | 3 | 5 | 0 | |
| | >4 | 4 | 0 | |
| Sinir sistemi Malformasyonu | Evet | 8 (2,8%) | 3 (1,5%) | p>0,05 |
| | Hayır | 280 (97,2%) | 198 (98,5%) | |
| Göz/Kulak/Yüz/Boyun Malformasyonu | Evet | 16 (5,6%) | 3 (1,5%) | p<0,05 |
| | Hayır | 272 (94,4%) | 198 (98,5%) | |
| Dolaşım Sistemi Malformasyonu | Evet | 83 (28,8%) | 4 (2%) | p<0,001 |
| | Hayır | 205 (71,2%) | 197 (98%) | |
| Solunum Sistemi Malformasyonu | Evet | 3 (1%) | 0 - | p>0,05 |
| | Hayır | 285 (99%) | 201 (100%) | |
| Sindirim Sistemi Malformationu | Evet | 8 (2,8%) | 0 - | p<0,05 |
| | Hayır | 280 (97,2%) | 201 (100%) | |
| Genital Organ Malformasyonu | Evet | 14 (4,9%) | 1 (0,5%) | p<0,005 |
| | Hayır | 274 (95,1%) | 201 (99,5) | |
| Ureter Sistem Malformasyonu | Evet | 10 (3,5%) | 6 (2%) | p>0,05 |
| | Hayır | 278 (96,5%) | 195 (98%) | |
| Kas-iskelet Sistemi Malformasyonu | Evet | 12 (4,2%) | 2 (1%) | p<0,05 |
| | Hayır | 279 (95,8%) | 199 (99%) | |
| Cilt Malformasyonu | Evet | 56 (19,4%) | 43 (21,4%) | p>0,05 |
| | Hayır | 232 (81,6%) | 158 (79,6%) | |

Tablo 3. Dolaşım sistemi malformasyonları

| | | | |
|-------------------------------|---------------------|---------------------------------|-------|
| Patent Foramen Ovale | 15 (1) ^a | Aortic insufficiency | 5 |
| Atrial Septal Defekt | 3 | Aortic stenosis | 5 |
| Sekundum ASD | 18 | Bicusbit aortic valve | 3 |
| MVP | 15 (1) | Tricuspid insufficiency | 1 |
| Mitral yetmezlik | 3 | Tricuspid Stenosis | 1 |
| Sol ventrikülde abberant Band | 4 | Patent ductus arteriosus | 2 |
| Atrial septum anevrizması | 3 | Transposition of great arteries | 1 (2) |
| Pulmoner stenoz | 4 | | |

^aKontrol grubuna ait anormallikler parantez içinde verilmiştir

sadece lösemik hastalarda kaydedildi ve 8 hastadan 7'sinin aksesuar dalağı varken geriye kalan bir hastanın karaciğerinde hemanjiyom vardı. Kontrollerde ultrason kaydı olmadığı için bu analiz sonuçları gerçek risk değerlendirmesi sonucu vermez. Ancak lojistik regresyon testi kullanıldığında bu fark önemli değildir. Durmaz ve ark. kulak anomalisi ve yüksek damağın kanser oluşumunu sırasıyla 18,4 ve 10,2 kat artırdığını bulmuşlardır (11). Ancak bu çalışma, lösemiden başka kanser türlerini de içeriyordu. Biz lösemi grubunda ve AML grubunda Göz / Kulak / Yüz ve Boyun malformasyonuna sık rastladık. Ancak bu farklar lojistik regresyon testine göre önemli değildi.

Mertens ve ark. hepsi akut lösemili çocuklar olmak üzere üç büyük vaka kontrol çalışmasını yeniden değerlendirmişlerdir (9). Bu çalışmada 2117 ALL ve 605 AML hastasını vardı ve Down sendromlu hastalar hariç tutulmuştu. Sonuçta ALL için konjenital kalp hastalığı varlığı, AML için ise çoklu anomali olması lösemi olma riskini artırıyordu (sırasıyla O.R. 1.39 ve 1.97). Collins ve ark. üç milyondan fazla doğum kaydını değerlendirdi ve kardiyak anomalili hastaları karşılaştırdı (13). Kalp anomalisine sahip olmak, lösemi riskini 2,05 kat artırıyordu. Olsen ve ark. 15.905 doğuştan kalp hastalığı olan hastayı değerlendirdi (14). Down sendromu hariç tutulduğunda kanser riskini 1,19 kat artmış olarak buldular. Çalışmamızda kardiyak malformasyon, lösemi riskini 12.538 kat artırmaktaydı. Lösemi hastalarında kemoterapi öncesi rutin değerlendirme olarak yapılan ekokardiyografi sonuçlarını da çalışmamıza dahil ettik. Kontrol grubuna rutin olarak yapmadığımız için, kontrol grubunda düşük oranda kardiyak malformasyon tespit edilmiş olabilir.

Anne ve babanın doğum sırasındaki yaşı gibi diğer risk faktörleri iki grup arasında farklılık göstermedi. Bazı çalışmalar, kanserli hastalarda anne

yaşının artmasının anomali oluşumunu artırdığını göstermiştir (10). Bazı çalışmalar infant lösemi ile adolesan yaşta gebelik arasında ilişki olduğunu göstermektedir (12). Çalışmamızda akraba ve ailede kanser öyküsü alt grupları arasında farklılık görülmedi ve malformasyon oluşumu sıklığını etkilememişti. Bazı araştırmalar, ailede kanser öyküsünün kontrollerden daha fazla bulunduğunu bildirmiştir (11). Ancak kanser aileleri, solid tümörlerde daha yaygındır.

Hipoteze göre; erken embriyogenez sırasında meydana gelen bazı somatik mutasyonlar, doğuştan malformasyona ve kansere yol açabilir. Ve ikinci hit hipotezi; konjenital malformasyonları olan veya genetik mutasyonları olan çocuklar lösemi gelişimine yatkındır, ikinci bir vuruş olarak ek çevresel risk faktörler lösemiye neden olabilir (15-17). Literatürde erken çocukluk döneminde malformasyona sahip olmak, malformasyonu olmayan çocuklara göre kanserin, daha fazla görülmesi ile ilgilidir. Ancak sonuçlarımız bunu desteklemiyor. Lösemili çocuklar, -malformasyonu olsun veya olmasın-, benzer tanı yaşına sahiptir. Lösemi, çok faktörlü bir hastalıktır ve birçok açıklanamayan faktöre sahiptir.

Sınırlamalar

Kontrol grubuna rutin olarak abdominal USG ve ekokardiyografi yapmadık. Bu nedenle bu sonuç gerçek farklılıklar göstermedi. Ve çalışma grubunun cinsiyet dağılımı, özellikle ALL'de bilinen erkek egemenliği ile aynı değildir. Çünkü tekrar aranan hastalar ve hayatta kalanlar kızlar arasında yaygındır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Etik Kurulundan 15.04.2020 tarih 2020-6/21 sayı numarası ile izin alındı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Miller RW, Young JL, Jr., Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995;75:395-405.
2. Linabery AM, Ross JA (2008) Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer* 2008;112:416-32.
3. Spector LG, Charbonneau B, Robison LL. Childhood Leukemias. In: Ching-Hon Pui eds. *Epidemiology and etiology*, 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 2012: 49-71.
4. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood*. 2009;113:2619-28.
5. Agha MM, Williams JI, Marrett L et al. Congenital abnormalities and childhood cancer. *Cancer*. 2005 ;103:1939-48.
6. Méhes K, Signer E, Plüss HJ, et al. Increased prevalence of minor anomalies in childhood malignancy. *Eur J Pediatr*. 1985;144:243-54.
7. Norwood MS, Lupo PJ, Chow EJ et al. Childhood cancer risk in those with chromosomal and non-chromosomal congenital anomalies in Washington State: 1984-2013. *PLoS One*. 2017;12:e0179006.
8. Citak FE, Citak EC, Akkaya E et al. Minor anomalies in children with hematological malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:258-61.
9. Mertens AC, Wen W, Davies SM et al. Congenital abnormalities in children with acute leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr*. 1998;133:617-23.
10. Carozza SE, Langlois PH, Miller EA et al. Are children with birth defects at higher risk of childhood cancers? *Am J Epidemiol*. 2012 ;175:1217-24.
11. Durmaz A, Durmaz B, Kadioglu B et al. The association of minor congenital anomalies and childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:1098-102.
12. Johnson KJ, Roesler MA, Linabery AM, et al. Infant leukemia and congenital abnormalities: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:95-9.
13. Collins RT 2nd, Von Behren J, Yang W et al. Congenital heart disease complexity and childhood cancer risk. *Birth Defects Res*. 2018;110:1314-1321.
14. Olsen M, Garne E, Sværke C et al. Cancer risk among patients with congenital heart defects: a nationwide follow-up study. *Cardiol Young*. 2014;24:40-6.
15. Narod SA, Hawkins MM, Robertson CM et al. Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain. *Am J Hum Genet*. 1997;60:474-85.
16. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:820-823.
17. Seif AE, Lange BJ, Biegel JA et al. Heritable predisposition to childhood hematologic malignancies. In: Ching-Hon Pui eds. *Epidemiology and etiology*, 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 2012: 276-308.