

Fatores de riscos ambientais para o câncer pediátrico

Environmental risk factors for pediatric cancer

DOI:10.34117/bjdv8n5-313

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

Cinthia de Lima Avelino

Graduanda em Medicina na Universidade Nove de Julho da Vergueiro

Endereço: Rua vergueiro, 235 -249, Liberdade, São Paulo, SP

E-mail: c.avelino@uni9.edu.br

Larissa Fernandes Monteiro

Graduada em Licenciatura em Ciências Biológicas, mestranda do departamento de genética e biologia molecular da UNICAMP

Endereço: Rua Celso Wey de Magalhães, 10

E-mail: l200834@dac.unicamp.br

Maria Luiza Ricarte Ruggeri

Graduanda em Medicina na Pontifícia Universidade Católica de Campinas

Endereço: Rua José Morelli, 101. Sousas. Campinas-SP

E-mail: mahrugge@hotmail.com

Gabriel Greggio Secco Felix

Graduando em Medicina na Pontifícia Universidade Católica de Campinas

Endereço: Rua Emilia Giraldi Quental, 288. Sumaré-SP

E-mail: gafelix170@gmail.com

Isabela Santos Alves Cruz

Graduanda em Medicina na Universidade Jose Rosario Vellano. Rua Gebrael

Mokarzel, 590 - Campinas-SP

E-mail: isabelasacruz@gmail.com

RESUMO

O presente artigo buscou relacionar os fatores ambientais de risco e a incidência do câncer pediátrico, através da revisão da literatura em que os principais fatores estudados foram: a) benzeno, b) drogas lícitas e ilícitas, c) radiação, d) pesticidas e agrotóxicos, e) idade dos pais, f) diabetes materna, g) dieta materna e; h) dieta infantil; cujos os descritores incluíram: neoplasia pediátrica e fatores ambientais de risco, e sua relação. Estudo relevante devido ao aumento dos casos de câncer pediátrico no Brasil e sua relação com a alteração no genoma com os hábitos de vida dos pais e os períodos de vida da criança.

Palavras-chave: riscos ambientais, incidência, saúde da criança, neoplasias.

ABSTRACT

This article sought to relate the environmental risk factors and the incidence of pediatric cancer, through a literature review in which the main factors studied were: a) benzene; b) legal and illegal drugs; c) radiation; d) pesticides and pesticides; e) age of parents; f)

maternal diabetes; g) maternal diet and; h) infant diet; whose descriptors included: pediatric neoplasia and environmental risk factors, and their relationship. This article was made due the relevance of the increase in pediatric cancer cases in Brazil and its relationship among the changes in the genome with the lifestyle habits of parents and exposures in childhood.

Keywords: environmental hazards, incidence, child health, neoplasms.

1 INTRODUÇÃO

O câncer pediátrico corresponde à 2 e 3 % de todos os tumores malignos no Brasil, apresentando diferença nos locais de origem, comportamento clínico, resposta ao tratamento, crescimento mais rápido (mesmo com menor período de latência do que comparado com os adultos), e por isso, é importante estudá-los separadamente. Além do que, por conta do menor tempo de exposição, é fundamental o estudo acerca dos hábitos e fatores de risco em que os pais estão inseridos para compreender o desenvolvimento do câncer na criança.^{1,2} A estimativa de casos novos de câncer pediátrico no Brasil até 2022 será de 8.280, sendo os que mais predominam as leucemias, sistema nervoso central e os linfomas.^{3,4}

Avanços na ciência têm demonstrado importante impacto da epigenômica para compreender como fatores ambientais e de estilo de vida estão envolvidos no desenvolvimento de cânceres por meio de alterações no genoma. Ghantous *et al.*⁵ consideraram que esses fatores de risco, associados ao ambiente e estilo de vida, atuam como reguladores de genes e mecanismos epigenéticos.

O presente estudo objetivou realizar uma revisão da literatura a respeito dos principais fatores de riscos ambientais para o câncer pediátrico. Através do levantamento de bibliografias especificando os seguintes fatores: a) benzeno; b) drogas lícitas e ilícitas; c) radiação; d) pesticidas; e) idade dos pais; f) diabetes materna; g) dieta materna e; h) dieta infantil.

2 MÉTODO

Os critérios para seleção incluíram: neoplasia pediátrica e fatores ambientais de risco, e sua relação. Os artigos selecionados foram submetidos a seleção de acordo com a relevância para o tema em questão.

Diante do exposto, é importante buscar maior conhecimento do impacto dos principais fatores de risco durante os períodos: pré-natal, gestacional e pós-natal no desenvolvimento de câncer pediátrico, para prevenir e garantir um diagnóstico precoce.

3 FATORES DE RISCO

3.1 BENZENO

O benzeno é um produto químico conhecido como carcinogênico, frequentemente associado com a ocorrência de leucemia em crianças. É um composto orgânico formado a partir de moléculas de hidrogênio e carbono, mas que pode ser encontrado com frequência no dia a dia: gasolina, solventes, removedores, poluição do ar, entre outros. Jin *et al.*⁶ evidenciaram em seu trabalho, que o aumento de casos de leucemia é significativo quando há exposição no período pré-natal.

Um estudo realizado por Spycher *et al.*⁷ buscou investigar a associação entre a exposição dos pais ao benzeno e o câncer infantil. Essa exposição tem impacto em diferentes períodos: pré-natal, gestacional e pós-natal. Outros autores também levantaram essa hipótese e acreditaram que essa exposição poderia gerar alterações genéticas das células germinativas dos pais, principalmente do espermatozoide.⁸⁻¹² Além disso, a exposição também pode ocorrer diretamente pela passagem placentária e no pós-natal por meio de resíduos que os pais carregam para casa do trabalho ou do próprio meio ambiente em que o indivíduo está inserido, por exemplo, no estudo do Freedman *et al.*¹³ foi identificado elevado risco de câncer em filhos de mães que tiveram o interior de sua casa pintada um ano antes do nascimento da criança, e através do leite materno.

Há associação da leucemia com a exposição ocupacional dos pais ao benzeno.¹⁴ Segundo Spycher *et al.*⁷ a exposição pós-natal a princípio tem relação com o pai e a mãe, no entanto, pode ocorrer principalmente de duas formas: decorrentes do local de trabalho (geralmente em maior quantidade e frequência com o pai), porém não tão evidenciado com relação ao risco de desenvolver câncer infantil, e através da amamentação, que corresponde a mãe.

Se comparada ao pré-natal, a exposição gestacional apresentou ser de maior relevância e está relacionada diretamente com a exposição materna, visto que o benzeno pode atravessar a placenta e interferir diretamente no feto. Spycher *et al.*⁷ evidenciaram que das crianças com leucemia, 3% estavam expostas ao benzeno.

O estudo desenvolvido por Carlos-Wallace *et al.*¹⁸, também confirmou que a exposição ocupacional ao benzeno tem uma relação direta com o desenvolvimento de

leucemia infantil, e chamaram a atenção a exposição mais materna do que em relação à paterna. Nessa lógica, os estudos de Keegan *et al.*¹⁹ e Bailey *et al.*²⁰ enfatizaram a exposição paterna a tintas, mas não constataram evidência significativa de associação. Já um estudo realizado por Metayer *et al.*¹⁷, na Califórnia, concluiu que pais que se expõem a solventes e benzeno apresentam um maior risco de leucemia infantil, porém não encontraram evidências suficientes da influência na exposição maternal a estes compostos.

Não somente a leucemia está relacionada à exposição ao benzeno, os tumores do sistema nervoso central (SNC) também aparecem relacionados a exposição paterna a solventes, produtos derivados do petróleo, trabalho em gráficas e indústria têxtil. Em relação à exposição materna, Spycher *et al.*⁷ relacionaram os solventes, tintas e fumaça do escapamento de veículos motorizados. Todavia, o líder em exposição ao benzeno em ambientes não ocupacionais é o cigarro, pois contém diversas substâncias carcinogênicas (em cada cigarro é encontrado 48 mg de benzeno). Diante disto, é muito comum que grávidas se exponham ao cigarro, seja ativamente ou passivamente. Porém o tabagismo não é fator de risco apenas para o câncer infantil, é também o maior responsável por diversas doenças do trato respiratório na infância.¹²

3.2 DROGAS LÍCITAS E ILÍCITAS

A droga lícita tem o seu uso permitido por lei da região onde é consumida, desse modo, é liberada para comercialização e consumo, no Brasil, os principais exemplos são o álcool e o cigarro. Ademais, droga ilícita é qualquer substância química ou composto químico natural ou artificial que tenha efeito psicoativo e que seja proibida por lei, com a maconha no Brasil. O álcool etílico e os agentes químicos lipofílicos, como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, comuns na fumaça do cigarro, ultrapassam com facilidade a placenta, sujeitando a vida intra-uterina aos riscos de exposição desses agentes, de acordo com Mazur²¹. No período neonatal, o risco de absorção de agentes químicos através da pele é maior, já que a queratinização só é finalizada por volta do quinto ao oitavo dia de vida do recém-nascido. A relação entre superfície e massa corporal no recém-nascido é maior, quando comparado à criança e ao adulto, baseado nos estudos de Mazur²¹. A capacidade de metabolização, detoxificação e excretação dos agentes químicos na criança não está totalmente desenvolvida ao nascimento e durante seus primeiros meses de vida. Em uma exposição continuada ou crônica desses agentes em

órgãos ou tecidos de depósito, refletirá um acúmulo (em ossos e células adiposas), de acordo com os estudos de Etzel *et al.*²²

Belson *et al.*²³ afirmaram que essa exposição poderá vir a ser observada muitos anos após, com o possível desenvolvimento de câncer associado à exposição aos compostos presentes na fumaça do tabaco, desde a vida intra-uterina até o ambiente durante a infância. Já os estudos de Jin *et al.*⁶ afirmaram que o efeito do tabagismo na pré-concepção aumenta o risco de leucemia infantil.

O consumo de álcool durante a gravidez pela mãe, aumenta os riscos de a criança ter Leucemia Mielóide Aguda (LMA). Porém, não foram evidenciados estudos afirmando quando o pai que faz uso de álcool ou tabaco.⁶

A maconha durante a pré-gestação ou gestação tem a capacidade de aumentar o risco de leucemia mielóide aguda (LMA) e leucemia linfóide aguda (LLA) na infância, mesmo sendo o consumo medicinal. Isso porque, a maconha é um agente teratogênico em animais, conseqüentemente poderá ser leucemogênica nos seres humanos.²⁴

3.3 RADIAÇÃO

A radiação é a emissão e propagação de energia no espaço em formas de ondas e partículas, que dependem da amplitude, frequência de oscilação ou comprimento da onda. Essa propagação é emitida por elementos químicos radioativos naturais, como o urânio, ou pelos aceleradores de partículas fabricados.²⁵

Tais ondas de radiação causam maiores danos no genoma, e, diferentemente dos adultos, as crianças têm maior taxa de divisão celular, o que permite que esse dano ocorra vastamente. Um estudo *in vitro*, evidenciou que os recém-nascidos são mais sensíveis à radiação ionizante, pois provoca uma alteração cromossômica, o que ocasiona em maior risco de desenvolver câncer. Além de que, há maior probabilidade de desenvolver distúrbio do sistema cardiovascular, imunodeficiência, malformações na progênie e a neoplasia proporcional ao tempo e frequência de exposição à radiação.²⁶

O maior exemplo que há sobre as conseqüências da radiação foi o ataque a Hiroshima e Nagasaki no Japão, Iwanaga *et al.*²⁷ demonstraram que há maior risco de leucemia e linfoma na população da região, com o período de latência da radiação podendo atingir 40 anos. Além disso, o estudo de Kendall *et al.*²⁸ demonstrou a associação da radiação gama com o risco de leucemia pediátrica, em que 12% apresentaram risco relativo em excesso de radiação da medula óssea vermelha.^{26,29} Porém, no estudo colaborativo em grande escala baseado em registros de câncer existentes na Europa

(ECLIS), demonstrou que nas regiões afetadas pelo acidente de Chernobyl, Bielo-Rússia e Rússia, não há evidências para com a relação entre o aumento da leucemia na Europa e a radiação do evento.

Cardis e Hatch³⁰ determinaram em seu estudo que houve relação de risco de leucemia e a dose de radiação na Ucrânia, mas não na região da Rússia e sem estatística significativa na região de Bielo-Rússia, contudo devido a problemas na seleção e comparabilidade dos casos controles na Ucrânia, a confiabilidade do estudo ficou comprometida.

3.4 PESTICIDAS

Os pesticidas são apontados como fatores de risco para o câncer pediátrico, como a Council on Environmental Health³¹ que relaciona experimentos de dosagem em animais e o potencial dos pesticidas em sua toxicidade aguda e crônica. Outro estudo que relaciona saúde e pesticidas químicos foi realizado por Sinitkul *et al.*³², que procuraram investigar dentro da literatura epidemiológica, exposições químicas ambientais. O estudo era ligado à saúde de crianças tailandesas com o uso impróprio de pesticidas, contaminação ambiental com metais pesados e poluição do ar. Posteriormente a sua publicação, houve um aumento de artigos publicados demonstrando maior conscientização sobre a relação entre saúde pediátrica e riscos químicos. González-Alzaga *et al.*³³ avaliaram 305 crianças de 6-11 anos, após levantamento de dados concluíram que a exposição pós-natal a pesticidas pode afetar de forma negativa o desenvolvimento neurológico, enquanto que, em casos de exposição pré-natal constataram um efeito fraco sobre o comprometimento neurológico das crianças. Os achados de Van Maele-Fabry *et al.*³⁴ afirmaram que pesticidas residenciais trouxeram danos neurológicos (tumores cerebrais infantis).

Infelizmente a interferência dos pesticidas não se restringe apenas a região neurológica, mas também ao câncer hematopoético, como demonstraram Chen *et al.*³⁵ com base nos resultados da meta-análise em 277 estudos. O câncer hematológico também apresentou relação com composto químicos, em especial o piretróides, que é encontrado principalmente em inseticidas domésticos e repelentes, demonstrando que os efeitos moleculares e celulares deste composto podem estar fortemente ligados à carcinogênese.³⁶ Por outro lado, mesmo com o grande peso das evidências demonstrando a provável associação negativa que os pesticidas têm sobre a saúde das crianças, não se pode considerar essa ligação totalmente responsável, porque os estudos epidemiológicos ainda apresentam limitações e indícios inconclusivos.³⁷

3.5 IDADE DOS PAIS

O risco de LLA na infância foi constatado ser maior entre crianças quando os pais com idade avançada. Tendências significativas na incidência de LLA estão relacionadas a idades da mãe (> 35 anos) e do pai (> 40 anos). Já os pais ≥ 40 anos de idade, as chances de os filhos desenvolverem Leucemia Infantil foi de 1,97 e 1,45 respectivamente.²³ O estudo de Phillips et al.³⁸ sugeriu uma associação entre as idades avançadas dos pais a cânceres infantis, como leucemia, linfoma não-Hodgkin e tumores pediátricos do sistema nervoso central.

3.6 DIABETES MATERNA

Fatores perinatais ligados à diabetes gestacional, como alto crescimento fetal e alto peso ao nascer, têm sido associados a maiores riscos de leucemia e tumor cerebral na infância (TCI). Segundo o estudo de Deleskog *et al.*³⁹, houve uma incidência de 50 a 60% maior de leucemia e LLA entre crianças cujas mães tinham diabetes em comparação com filhos de mães não diabéticas. Também possuem indicações de um risco excessivo de linfoma em filhos de mães com diabetes tipo 2 e diabetes gestacional, mas não evidenciado em diabetes tipo 1. O mesmo estudo demonstrou um risco aumentado de leucemia, principalmente de LLA e tumor de Wilms, entre filhos de mães com diabetes pré-gravidez. As associações de diabetes materna com TCI, leucemia e LLA nos filhos são maiores nas crianças que foram acompanhadas até os 6 anos, e foram atenuadas conforme acompanhamento até os 20 anos, indicando que o diabetes materno tem o efeito mais forte sobre o risco de câncer infantil nos primeiros estágios da vida.³⁹

3.7 DIETA MATERNA

O uso de suplementação de ácido fólico materno antes da gravidez foi associado a uma redução significativa de 30% no risco de LLA na infância. Também foi observado no estudo que o uso de ferro na mãe antes da concepção ou durante a gravidez e o consumo de vitaminas, não está associado ao risco de LLA nos filhos e também apresentando uma redução significativa.⁴⁰

3.8 DIETA INFANTIL

A dieta infantil não é caracterizada como um fator ambiental de exposição dos pais, mas um fator que vem atrelado ao costume do lar, pois a criança depende totalmente dos hábitos alimentares dos pais. Para a dieta infantil, o efeito de carnes curadas como

cachorro-quente, presunto, bacon e salsicha aumentam o risco de câncer cerebral e leucemia na infância, porém não houve confirmação de tal associação.⁴¹ O estudo de Dessypris *et al.*⁴⁰ verificou que crianças que consomem por mês 12 ou mais cachorros-quentes, tem maior risco de leucemia infantil. Já para frutas, vegetais, legumes e peixe, há uma estimativa inversa.

Em um estudo mais abrangente sobre dieta e leucemia infantil, o consumo frequente de laranja / banana e/ou suco de laranja durante os primeiros dois anos de vida, revelou uma associação protetora com relação ao risco de leucemia.⁴¹

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente artigo demonstrou que benzeno, uso de drogas, radiação, pesticidas, idade dos pais, diabetes materna e a dieta, tanto infantil quanto da mãe, foram relacionados como potenciais riscos para o desenvolvimento do câncer infantil. Entretanto, é evidente a importância de desenvolvimento de mais estudos sobre o tema.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Maria Aparecida Vedovato, pesquisadora do Centro Infantil Boldrini em Campinas-SP pela ajuda e orientação durante todo o desenvolvimento do estudo.

REFERÊNCIAS

- 1 Little J. *Introduction*. In: Little J. *Epidemiology of childhood cancer*. Lyon: IARC, 1999. p. 1-9.
- 2 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade*. Rio de Janeiro: Inca; 2016.
- 3 American Cancer Society. Risk factors and causes of childhood cancer. American Cancer Society [*Cancer in Children*]. 2019. [cited 2021 Jan 20];1:[about 2 p.]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children/risk-factors-and-causes.html>.
- 4 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
- 5 Ghantous A, Hernandez-Vargas H, Byrnes G, Dwyer T, Herceg Z. Characterising the epigenome as a key component of the fetal exposome in evaluating in utero exposures and childhood cancer risk. *Mutagenesis*. 2015 Nov;30(6):733-42.
- 6 Jin MW, Xu SM, An Q, Wang P. A review of risk factors for childhood leukemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Sep;20(18):3760-4.
- 7 Spycher BD, Lupatsch JE, Huss A, Rischewski J, Schindera C, Spoerri A, *et al*. Parental occupational exposure to benzene and the risk of childhood cancer: A census-based cohort study. *Environ Int*. 2017 Nov;108:84-91.
- 8 Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect*. 1998 Jun;106 Suppl 3(Suppl 3):909-25.
- 9 Anderson LM, Diwan BA, Fear NT, Roman E. Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. *Environ Health Perspect*. 2000 Jun;108 Suppl 3(Suppl 3):573-94.
- 10 Fabietti F, Ambruzzi A, Delise M, Sprechini MR. Monitoring of the benzene and toluene contents in human milk. *Environ Int*. 2004 May;30(3):397-401.
- 11 Badham HJ, LeBrun DP, Rutter A, Winn LM. Transplacental benzene exposure increases tumor incidence in mouse offspring: possible role of fetal benzene metabolism. *Carcinogenesis*. 2010 Jun;31(6):1142-8.
- 12 Zhou Y, Zhang S, Li Z, Zhu J, Bi Y, Bai Y, *et al*. Maternal benzene exposure during pregnancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One*. 2014 Oct 15;9(10):e110466.
- 13 Freedman DM, Stewart P, Kleinerman RA, Wacholder S, Hatch EE, Tarone RE, *et al*. Household solvent exposures and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Am J Public Health*. 2001 Apr;91(4):564-7.

- 14 Feychting M, Plato N, Nise G, Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect.* 2001 Feb;109(2):193-6.
- 15 Reid A, Glass DC, Bailey HD, Milne E, Armstrong BK, Alvaro F, *et al.* Parental occupational exposure to exhausts, solvents, glues and paints, and risk of childhood leukemia. *Cancer Causes Control.* 2011 Nov;22(11):1575-85.
- 16 Miligi L, Benvenuti A, Mattioli S, Salvan A, Tozzi GA, Ranucci A, *et al.* Risk of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma after parental occupational exposure to solvents and other agents: the SETIL Study. *Occup Environ Med.* 2013 Sep;70(9):648-55.
- 17 Metayer C, Scelo G, Kang AY, Gunier RB, Reinier K, Lea S, *et al.* A task-based assessment of parental occupational exposure to organic solvents and other compounds and the risk of childhood leukemia in California. *Environ Res.* 2016 Nov;151:174-83.
- 18 Carlos-Wallace FM, Zhang L, Smith MT, Rader G, Steinmaus C. Parental, In Utero, and Early-Life Exposure to Benzene and the Risk of Childhood Leukemia: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 2016 Jan 1;183(1):1-14.
- 19 Keegan TJ, Bunch KJ, Vincent TJ, King JC, O'Neill KA, Kendall GM, *et al.* Case-control study of paternal occupation and childhood leukaemia in Great Britain, 1962-2006. *Br J Cancer.* 2012 Oct 23;107(9):1652-9.
- 20 Bailey HD, Fritschi L, Metayer C, Infante-Rivard C, Magnani C, Petridou E, *et al.* Parental occupational paint exposure and risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Causes Control.* 2014 Oct;25(10):1351-67.
- 21 Mazur LJ. Pediatric environmental health. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2003;33:6-25.
- 22 Etzel RA, Balk SJ, American Academy of Pediatrics. *Committee on Environmental Health. Pediatric environmental health.* 2a ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003.
- 23 Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect.* 2007 Jan;115(1):138-45.
- 24 Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol.* 2005 Apr;35(3):265-75.
- 25 Carvalho RS. *Bioindicadores de qualidade edáfica com base na macrofauna para monitoramento e remediação de áreas degradadas e em transição agroecológica.* In: Medeiros, CAB, Carvalho FLC, Strassburger AS. *Transição agroecológica: construção participativa do conhecimento para a sustentabilidade: projeto macroprograma 1: resultados de atividades 2009-2010.* Brasília: Embrapa; 2011. p. 165-9.

- 26 Fucic A, Aghajanyan A, Druzhinin V, Minina V, Neronova E. Follow-up studies on genome damage in children after Chernobyl nuclear power plant accident. *Arch Toxicol*. 2016 Sep;90(9):2147-2159.
- 27 Iwanaga M, Hsu WL, Soda M, Takasaki Y, Tawara M, Joh T, *et al*. Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):428-34.
- 28 Kendall GM, Little MP, Wakeford R, Bunch KJ, Miles JC, Vincent TJ, *et al*. A record-based case-control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in Great Britain during 1980-2006. *Leukemia*. 2013 Jan;27(1):3-9.
- 29 Kutanzi KR, Lumen A, Koturbash I, Miousse IR. Pediatric Exposures to Ionizing Radiation: Carcinogenic Considerations. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Oct 28;13(11):1057.
- 30 Cardis E, Hatch M. The Chernobyl accident--an epidemiological perspective. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011 May;23(4):251-60.
- 31 Council on Environmental Health. Pesticide exposure in children. *Pediatrics*. 2012 Dec;130(6):e1757-63.
- 32 Sinitkul R, Wongrathanandha C, Sirirattanapruk S, Plitponkarnpim A, Maude RJ, Marczylo EL. Children's Environmental Health in Thailand: Past, Present, and Future. *Ann Glob Health*. 2018 Aug 31;84(3):306-29.
- 33 González-Alzaga B, Hernández AF, Rodríguez-Barranco M, Gómez I, Aguilar-Garduño C, López-Flores I, *et al*. Pre- and postnatal exposures to pesticides and neurodevelopmental effects in children living in agricultural communities from South-Eastern Spain. *Environ Int*. 2015 Dec;85:229-37.
- 34 Van Maele-Fabry G, Gamet-Payraastre L, Lison D. Residential exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adult brain tumors: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2017 Sep;106:69-90.
- 35 Chen M, Chang CH, Tao L, Lu C. Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):719-29.
- 36 Navarrete-Meneses MDP, Pérez-Vera P. Pyrethroid pesticide exposure and hematological cancer: epidemiological, biological and molecular evidence. *Rev Environ Health*. 2019 Jun 26;34(2):197-210.
- 37 Ding G, Bao Y. Revisiting pesticide exposure and children's health: focus on China. *Sci Total Environ*. 2014 Feb 15;472:289-95.
- 38 Phillips N, Taylor L, Bachmann G. Maternal, infant and childhood risks associated with advanced paternal age: The need for comprehensive counseling for men. *Maturitas*. 2019 Jul;125:81-84.

39 Deleskog A, den Hoed M, Tettamanti G, Carlsson S, Ljung R, Feychting M, *et al.* Maternal diabetes and incidence of childhood cancer - a nationwide cohort study and exploratory genetic analysis. *Clin Epidemiol.* 2017 Nov 30;9:633-42.

40 Dessypris N, Karalexi MA, Ntouvelis E, Diamantaras AA, Papadakis V, Baka M, *et al.* Association of maternal and index child's diet with subsequent leukemia risk: A systematic review and meta analysis. *Cancer Epidemiol.* 2017 Apr;47:64-75.

41 Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest.* 2005;23(1):60-75.