

Kada ima smisla učiniti genetičku obradu u djece oboljele od malignih bolesti?

Tamara Žigman^{1,2}, Ivan Tečer¹, Mihaela Bobić-Rasonja²

Sindromi nasljednog raka su monogenske nasljedne bolesti kod kojih postoji povišen rizik za razvoj jedne ili više malignih bolesti tijekom života pojedinca, u odnosu na opću populaciju. Većinom se klinički manifestiraju u odrasloj životnoj dobi, a manji broj njih se može očitovati u djetinjstvu. Danas je poznato više od 100 sindroma nasljednog raka koji se manifestiraju u dječjoj dobi. U ovom tekstu spomenuti su oni najčešći.

Rano otkrivanje pedijatrijskog bolesnika sa sindromom nasljednog raka ima veliku važnost za dijete i njegovu obitelj. Ono omogućuje rano otkrivanje maligne bolesti, bolju prognozu i povoljnije ishode liječenja, a nekada i usmjereni odabir terapijskih opcija. Omogućuje nam planiranje primjerenog praćenja s ciljem otkrivanja multiplih maligniteta. Selektivni probir članova obitelji omogućuje nam otkrivanje srodnika pod rizikom i genetičko savjetovanje članova obitelji.

Ključne riječi: NEOPLAZME; SINDROM; GENETIČKO SAVJETOVANJE; GENSKO TESTIRANJE

UVOD

Poznato je da 10 – 15 % slučajeva malignih bolesti u djece u podlozi ima neki od sindroma nasljednog raka. Njih 50 % nema pozitivnu obiteljsku anamnezu malignih bolesti. Sindromi nasljednog raka su monogenske nasljedne bolesti kod kojih postoji povišen rizik za razvoj jedne ili više malignih bolesti tijekom života pojedinca, u odnosu na opću populaciju. Većinom se klinički manifestiraju u odrasloj životnoj dobi, a manji broj njih se može očitovati u djetinjstvu. Geni odgovorni za nastanak ovih sindroma pripadaju u skupinu gena koji sudjeluju u popravku molekule deoksiribonukleinske kiseline (DNA, engl. *deoxyribonucleic acid*), regulaciji staničnog ciklusa ili apoptozi. Nasljeđivanje prati autosomno recesivni ili, češće, autosomno dominantan način nasljeđivanja s varijabilnom penetrantnošću (1–3).

U potonjem slučaju, pojedinac nasljeđuje germinativnu mutaciju od jednog od roditelja i ona je prisutna u svim stanicama tijela. Maligna bolest nastaje u slučaju „dvostrukog udara“, odnosno nastanka somatske mutacije na drugom alelu u istom genu. Ovo je poznato kao Knudsonova teorija dvostrukog udara (4).

KADA POSUMNJATI DA SE KOD PEDIJATRIJSKOG ONKOLOŠKOG BOLESNIKA RADI O SINDROMU NASLJEDNOG RAKA?

- onkološki pacijent tipične kliničke prezentacije (npr. bilateralni retinoblastom)
- pacijent koji je obolio od više od jedne maligne bolesti ili pacijent s bilateralnim tumorima

¹Zavod za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma, Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Šalata 2, 10000 Zagreb

- onkološki pacijent s dismorfijom i/ili razvojnim zaostajanjem
- onkološki pacijent s pozitivnom obiteljskom anamnezom malignih bolesti (zahvaćenost više generacija)
- pacijent s tipičnim kožnim promjenama (npr. mrlje boje bijele kave ili teleangiektazije)
- onkološki pacijent smanjenog ili prekomjernog rasta
- pacijent s rijetkim tumorom

Za svakog pacijenta koji udovoljava jednom od ovih kriterija poželjan je pregled genetičara.

KOGA UPUTITI NA GENETIČKU OBRADU I KOJU VRSTU ANALIZE ODABRATI?

Tijekom posljednjih desetak godina došlo je do značajnog napretka u tehnologijama analize gena, osobito na području sekvenciranja nove generacije. Sindromi nasljednog raka najčešće se dijagnosticiraju analizom ciljanih genskih panela koji uključuju analizu više gena odjednom. Iako su nam danas ovakve analize lako dostupne, ovdje treba naglasiti da je neselektivna primjena ovih analiza nepoželjan dijagnostički korak. Dobra anamneza i klinički pregled i dalje su temelj putokaza k odabiru prave dijagnostičke metode (2). Kao primjer može poslužiti sindrom Beckwith-Wiedemann koji karakteriziraju prekomjerni rast, makroglosija, u nekim slučajevima hemihipertrofija i povišen rizik od Wilmsovog i nekih drugih tumora. S obzirom na to da u podlozi može biti delecija regije 11p15, ali mogu biti i epigenetske promjene iste regije, metoda odabira ovdje bi bila msMLPA (engl. *methylation-specific multiplex ligation dependent probe amplification*) (4, 5). Kod sindroma WAGR (Wilmsov tumor, aniridija, genitalne abnormalnosti i mentalna retardacija) prisutna je delecija regije 11p13 te kod sumnje na ovaj sindrom treba odabrati metodu komparativne genomske hibridizacije na čipu (arrayCGH), odnosno molekularni kariogram (6). Oba su sindroma predisponirajuća za Wilmsov tumor, ali su klinički prepoznatljivi i metode kojima se dolazi do dijagnoze značajno se razlikuju.

Važno je poznavati dosege i ograničenja metoda koje koristimo u dijagnostici genetskih bolesti i primjenjivati ciljani pristup kada god je to moguće.

Danas je poznato više od 100 sindroma nasljednog raka koji se manifestiraju u dječjoj dobi. U ovom tekstu spomenut ćemo one najčešće.

Sindrom Down

Djeca s trisomijom 21 imaju značajno povišen rizik za akutnu leukemiju u odnosu na opću populaciju (navodi se oko 500 puta veći rizik). Oko 10 % djece s Downovim sindromom razvijaju prolazni mijeloproliferativni sindrom, akutnu mijeloičnu leukemiju ili akutnu B-limfoblastičnu leukemiju. Trisomija 21 predisponira nastanku mutacija gena *GATA1* koje su karakteristika prolaznog mijeloproliferativnog poremećaja i akutne mijeloične leukemije i povezane su s dobrom prognozom i povoljnim odgovorom na liječenje. Kod akutne B-limfoblastične leukemije ne nalaze se *GATA1* mutacije, već *IKZF1* delecije i mutacije gena *JAK2* (tirozin-kinaza) što otvara mogućnost ciljanog liječenja (7).

Sindrom Beckwith-Wiedemann

Radi se o sindromu prekomjernog rasta koji karakterizira najčešće prolazni hiperinzulinizam i sklonost hipoglikemiji, organomegalija, makrosomija, makroglosija, defekti trbušne stijenke i u nekim slučajevima hemihipertrofija. Delecije, točkaste mutacije ili metilacijske promjene regije 11p15 molekularna su podloga ovog sindroma. Rizik od malignih bolesti kod ove djece iznosi oko 7,5 % i prisutan je u prvih 8 godina života, a kasnije značajno pada. Najčešći tumor u djece sa sindromom Beckwith-Wiedemann je Wilmsov tumor, slijede hepatoblastom, karcinom nadbubrežne žlijezde, neuroblastom i rabdomiosarkom. Stoga se u djece s ovim sindromom preporučuje aktivno traganje za ovim tumorima do 8. godine života. Do 4. godine života preporučuje se mjerenje tumorskih markera (alfafetoprotein - AFP, neuron specifična enolaza - NSE, beta-HCG - humani korionski gonadotropin i mjerenje homovanilinske i vanilmandelične kiseline u urinu) i ultrazvuk (UZV) abdomena svaka 3 mjeseca, a od 4. do 8. godine života svakih 6 mjeseci (5, 8).

Sindrom Denys-Drash i sindrom WAGR

Sindrom Denys-Drash nastaje zbog točkastih mutacija egzona 8 ili 9 u genu *WT1*, a karakterizira

ga kongenitalna nefropatija, poremećaji diferencijacije spola i sklonost Wilmsovu tumoru. Sindrom WAGR nastaje zbog delecije unutar regije 11p13 (uključuje gene *PAX6* i *WT1*), a karakterizira ju ga Wilmsov tumor, aniridija, genitalne abnormalnosti i mentalna retardacija. Djeca s delecijom gena *WT1* imaju 50 % rizik obolijevanja od Wilmsova tumora. Kod oba sindroma preporučuje se UZV abdomena svaka 4 mjeseca do 5. godine života (6, 8).

Perlmanov sindrom

Radi se o autosomno recesivnom sindromu prekomjernog rasta koji karakteriziraju makrosomija, tipična dismorfija, nefromegalija, nefroblastomatoza, i sklonost Wilmsovom tumoru. Djeca s ovim sindromom obolijevaju od Wilmsovog tumora ranije od prosjeka i često imaju bilateralnu bolest. Uzrokovan je bialelnim mutacijama gena *DIS3L2*. Važna je distinkcija prema sindromu Beckwith-Wiedemann s obzirom na preklapajuć fenotip (8).

Sindrom Li-Fraumeni (TP53) i sindrom DICER1

Sindrom Li-Fraumeni nastaje uslijed heterozigotnih germinativnih mutacija gena *TP53*. Karakteriziraju ga rijetki tumori dječje dobi ili adolescencije. Pacijenti sa sindromom Li-Fraumeni u 50 % slučajeva obolijevaju od barem jedne maligne bolesti do 30. godine života, a trećina onih koji prežive oboli tijekom života od malignih bolesti multiplih primarnih sjela. Protein *TP53* transkripcijski je faktor koji ima regulatornu funkciju koja potiče popravak DNA i tumorsku supresiju. Gen *TP53* somatski je mutiran u brojnim karcinomima. Tumori karakteristični za sindrom Li-Fraumeni su sarkomi mekih tkiva, osteosarkomi, adrenokortikalni karcinomi, tumori središnjeg živčanog sustava i rani rak dojke. Stoga se u oboljelih preporučuje magnetska rezonancija (MR) cijeloga tijela jednom godišnje kao standard praćenja ovih bolesnika. Zbog visokog rizika sekundarnih tumora, radioterapija nije poželjna terapijska opcija u ovih pacijenata i treba ju izbjeći kada je to moguće (9).

Sindrom dijelom preklapajuć sa sindromom Li-Fraumeni je sindrom *DICER1*. Gen *DICER1* kodira endoribonukleazu, helikazu odgovornu za stvaranje malih interferirajućih ribonukleinskih kiselina (siRNA, engl. *small interfering ribonucleic acid*) i

mikroRNA te facilitira aktivaciju RNA kompleksa za utišavanje (engl. *RNA-induced silencing complex*). Ima veliku važnost u embriogenezi pa ne iznenađuje da se kod ovih bolesnika javljaju embrionalni tumori poput pleuropulmonalnog blastoma, cističnog nefroma, embrionalnog rabdomiosarkoma, primitivnog neuroektodermalnog tumora i drugih.

Nasljedni retinoblastom

Retinoblastom je embrionalni tumor mrežnice i najčešći tumor oka u djece. Više od 90 % slučajeva dijagnosticira se prije 5. godine života. U 75 % slučajeva retinoblastoma bolest je unilateralna i nastaje zbog sporadičnih, somatskih mutacija gena *RB1*. U 25 % pacijenata bolest je bilateralna i kod pacijenata nalazimo germinativnu mutaciju gena *RB1* ili deleciju cijelog gena, najčešće u okviru mikrodelecijskog sindroma na 13. kromosomu. Kod ovih pacijenata potrebno je doživotno praćenje malignih bolesti zbog visokog rizika od osteosarkoma i sarkoma mekih tkiva. Također je poželjno izbjeći zračenje. U malog postotka pacijenata s germinativnim mutacijama bilateralni retinoblastom može biti udružen s pineoblastomom - trilateralni retinoblastom. Ovi pacijenti imaju izrazito lošu prognozu (10).

Ataksija teleangiektazija

Radi se o autosomno recesivnom poremećaju zbog bialelnih mutacija gena *ATM*. Karakteristična je cerebelarna ataksija, okulokutane teleangiektazije, imunodeficijencija, plućna bolest (zbog recidivirajućih plućnih infekcija) i sklonost malignim bolestima. U djece se najčešće javljaju hematološki maligniteti, a u odraslih još i rak dojke, jajnika, želuca, sarkomi itd. Žene koje su heterozigotne nositeljice mutacije gena *ATM* imaju povišen rizik za rak dojke i jajnika (11).

Fanconijeva anemija

Radi se, najčešće, o autosomno recesivnom poremećaju koji karakterizira niski rast, anomalije skeleta (osobito palca i radijusa), anomalije oka i genitourinarnog trakta (potkovasti bubreg, hipospadija) te sklonost malignitetima, najčešće mijelodisplaziji i akutnoj mijeloičnoj leukemiji, a u odrasloj dobi karcinomima glave i vrata. Bialelne mutacije u jednom od 21 gena (najčešće s prefiksom *FANCI*), monoalelne mutacije u genu *RAD51*

(autosomno dominantna Fanconijeva anemija) i hemizigotne patogene varijante gena *FANCB* (X-vezana Fanconijeva anemija) uzrok su Fanconijeve anemije (12).

Bloomov sindrom

Za Bloomov sindrom karakterističan je zaostatak rasta, mikrocefalija, imunodeficijencija, preosjetljivost na sunčevu svjetlost, inzulinska rezistencija i visok rizik malignih bolesti već od rane životne dobi (leukemije, limfomi, orofaringealni karcinomi i dr.). Unatoč mikrocefaliji, pacijenti imaju normalnu inteligenciju. Bolest je autosomno recesivna i nastaje uslijed bialelnih mutacija gena *BLM*. Karakteristična citogenetska abnormalnost je pojačana lomljivost kromosoma u mediju koji sadrži 5-fluoro-2-deoksiuridin (11).

Familijarna leukemija

Heterozigotne patogene varijante gena *CEBPA* uzrokuju obiteljsku sklonost akutnoj mijeloičnoj leukemiji. Gen *CEBPA* kodira transkripcijski čimbenik važan u diferencijaciji krvnih stanica. Sklonost se nasljeđuje autosomno dominantno. Bolest se javlja ranije nego što je uobičajeno za akutnu mijeloičnu leukemiju. Odgovor na liječenje je najčešće povoljan, ali postoji sklonost ponavljanju leukemičnih epizoda tijekom života (13).

Sindrom loma Nijmegen

Uzrok sindroma loma Nijmegen (engl. *Nijmegen breakage syndrome*) bialelne su patogene varijante u genu *NBN*, koji kodira protein nibrin, dio kompleksa za popravak dvolančanih lomova DNA. Karakteriziraju ga mikrocefalija, retrognatija, zaostatak rasta, imunodeficijencija, mrlje boje bijele kave, usporen intelektualni razvoj u kasnijoj dobi i preuranjena ovarijska insuficijencija. Od malignih bolesti najčešći su limfomi, meduloblastomi, gliomi i rabdomiosarkomi. Ovaj je sindrom češći u slavenskoj populaciji gdje je najčešće uzrokovan određenom tzv. *founder* mutacijom. Potreban je oprez pri primjeni ionizirajućeg zračenja u liječenju malignoma. Heterozigotni nositelji patogenih varijanti u genu *NBN* imaju povećan rizik za razvoj karcinoma dojke i prostate u odrasloj dobi (11).

Gorlinov sindrom

Gorlinov (Gorlin-Goltzov) sindrom sklonosti karcinomima nasljeđuje se autosomno dominantno,

a uzrokovan je mutacijama gena *PTCH1* i *SUFU*. Fenotipske su značajke ovog sindroma grube crte lica, makrocefalija, hipertelorizam, multipli bazocelularni karcinomi u ranoj dobi, keratociste čeljusti, palmarne i plantarne jamice, lamelarna kalcifikacija falksa velikog mozga, povećan rizik za razvoj fibroma srca i jajnika te rizik od razvoja meduloblastoma u ranoj dobi. U slučaju mutacija gena *PTCH1* potrebno je redovno dermatološko i stomatološko praćenje, ultrazvučni pregled srca u dojenačkoj dobi, a MR mozga preporučuje se u slučaju sumnje na meduloblastom. Kod oboljelih posljedično mutaciji gena *SUFU*, uz sve prethodno navedeno, potreban je i redoviti MR mozga. U slučaju pojave meduloblastoma preporučuje oprez pri primjeni zračenja zbog povećanog rizika za razvoj karcinoma kože (3).

Neurofibromatoza

Osim tipičnih fenotipskih obilježja (mrlje boje bijele kave, Lischovi noduli, intelektualna zaostalost...), bolesnici s neurofibromatozom imaju sklonost tumorima. Nasljeđuju se autosomno dominantno, a česta je i *de novo* pojava. U neurofibromatozi tip 1 postoji sklonost benignim neurofibromima perifernih živaca, a u neurofibromatozi tip 2 tumorima vestibulokohlearnog živca i švanomima. U pacijentica s neurofibromatozom tip 1 postoji i sklonost pleksiformnim neurofibromima i ranom raku dojke. Protein NF1 je važan regulator RAS i PIK3CA signalnih putova pa ne iznenađuje da su i neurofibromatoze i rasopatije obilježene povišenim rizicima od specifičnih malignih bolesti. Stoga je za ove pacijente važno doživotno usmjereno praćenje (1).

Rasopatije

Rasopatije su skupina kompleksnih sindroma koje nastaju uslijed germinativnih mutacija gena koji kodiraju komponente RAS-MAP signalnog puta. Karakterizira ih tipična dismorfija, kožne promjene (često mrlje boje bijele kave), srčane greške i sklonost malignim bolestima. Kod kardiofaciookutanog sindroma povišen je rizik od akutne mijeloične leukemije, kod sindroma Costello od rabdomiosarkoma, kod sindroma LEOPARD (sindrom Noonan s multiplim lentiginozama) od akutne mijeloične leukemije, a kod sindroma Noonan od neuroblastoma, juvenilne mijelomonocitne leukemije i akutne limfoblastične leukemije. Stoga je

važno pravovremeno prepoznavanje ovih sindroma i usmjereno praćenje (1, 14).

Sindrom Rothmund-Thomson

Djeca imaju karakterističan fenotip koji uključuje poikilodermu, rijetku kosu, obrve i trepavice, niski rast, juvenilnu kataraktu, anomalije kostura (radijalni i ularni defekti, hipoplazija patele) i zuba te sklonost malignitetima, osobito osteosarkomu. Nasljeđivanje je autosomno recesivno, uzrokovano bialelnim mutacijama gena *ANAPC1* ili *RECQL4* (11).

Familijarna adenomatozna polipoza i Peutz-Jeghersov sindrom

Heterozigotne patogene varijante gena *APC* uzrok su adenomatozne polipoze crijeva. U 25 % pacijenata radi se o *de novo* mutaciji. Razlikujemo klasični i atenuirani fenotip. Rizik od kolorektalnog karcinoma može se ispoljiti već u adolescenciji, povećan je rizik od meduloblastoma, a u nekih pacijenata i od hepatoblastoma. Uz navedene tumore mogu se javljati i dezmoidni tumori, papilarni karcinom štitnjače, adenokarcinom gušterače i adenokarcinom želuca. Postoji određena korelacija genotipa i fenotipa tako da ne nose sve mutacije jednake rizike za kolorektalni karcinom i druge spomenute tumore. U većine pacijenata se profilaktička kolektomija obavi u kasnoj adolescenciji ili ranoj mladosti. Praćenje je doživotno i usmjereno ciljanom traganju za tumorima probavnog trakta i ostalih sijela. Peutz-Jeghersov sindrom uzrokovan je heterozigotnim patogenim varijantama u genu *STK11*, a karakteriziraju ga hamartomatozni polipi probavnog sustava, mukokutane hiperpigmentacije i sklonost karcinomima. Polipi se najčešće nalaze u tankom crijevu, a rjeđe u želucu, debelom crijevu te u dišnom i mokraćnom sustavu. Mukokutane hiperpigmentacije javljaju se u obliku tamnoplavih do tamnosmeđih makula oko usta, očiju, nosnica, perianalno, na prstima i na bukalnoj sluznici, a prepoznavanje ovih lezija bitno je s obzirom na to da se javljaju ranije u djetinjstvu, prije drugih simptoma. Povećan je rizik od karcinoma debelog crijeva, želuca, gušterače, dojke i jajnika te rizik od tumora Sertolijevih stanica testisa pa kod dječaka s ginekomastijom treba uzeti u obzir mogućnost potonjeg tumora u sklopu sindroma. U ovih pacijenata preporučuju se endoskopske pretrage gastrointestinalnog sustava od 8. godi-

ne, ginekološki pregledi djevojčica od 8. godine te pregledi testisa kod dječaka od 10. godine života (2, 15).

Sindrom von Hippel-Lindau

Radi se o rijetkom, autosomno dominantnom sindromu koji nastaje uslijed heterozigotnih mutacija gena *VHL*. Bolest je karakterizirana hemangiomima središnjeg živčanog sustava i mrežnice, feokromocitomima i karcinomima bubrega svijetlih stanica. Ciljano godišnje praćenje uključuje neurološki pregled, oftalmoskopiju, audiološki pregled, katekolamine u urinu i MR neuroaksisa (2, 3).

ZAKLJUČAK

U Republici Hrvatskoj danas imamo na raspolaganju gotovo sve dijagnostičke metode za dijagnozu sindroma nasljednog raka koje su spomenute prethodno u tekstu. Izazov i dalje predstavlja dokazivanje velikih genskih preuredbi (delecija/duplikacija) u genima koji su sastavnica panela za nasljedni rak s obzirom na to da je tehnologija sekvenciranja nove generacije ograničena u detekciji promjena većih od 25 parova baza. U tom slučaju može nam pomoći ciljani PCR (engl. *polymerase chain reaction*) i MLPA (engl. *multiplex ligation dependent probe amplification*) ili arrayCGH, koja je neselektivna metoda, ali kod koje je pokrivenost regije od interesa nekada neadekvatna.

Rano otkrivanje pedijatrijskog bolesnika sa sindromom nasljednog raka ima veliku važnost za dijete i njegovu obitelj. Ono omogućuje rano otkrivanje maligne bolesti, bolju prognozu i povoljnije ishode liječenja, a nekada i usmjereni odabir terapijskih opcija. Omogućuje nam planiranje primjerenog praćenja s ciljem otkrivanja multiplih maligniteta. Selektivni probir članova obitelji omogućuje nam otkrivanje srodnika pod rizikom i genetičko savjetovanje članova obitelji.

Nove metode dijagnostike, prvenstveno sekvenciranje nove generacije, omogućit će u budućnosti otkrivanje novih gena i predispozicijskih sindroma te zasigurno i razvoj ciljanih terapijskih opcija.

U konačnici, važno je dotaknuti se i etičkih principa u dijagnostici tumorskih sindroma u djece. Smatra se etički neprihvatljivim i ne preporučuje

se prediktivno testiranje maloljetnika za one tumorske sindrome koji se manifestiraju u odrasloj dobi. Ako oboljele maloljetnike testiramo genskim panelom koji uključuje i gene s predispozicijom za malignu bolest u odrasloj dobi, prije testiranja treba roditelje upozoriti o mogućnosti takvog nalaza. Izazovno je i tumačenje potencijalnih varijanti nepoznatog kliničkog značaja. Zato je, kada god je to moguće, poželjan ciljani pristup dijagnostici koji uključuje detaljnu anamnezu i klinički pregled bolesnika te promišljen odabir dijagnostičke metode koju ćemo koristiti, uz nezostavan informirani pristanak roditelja maloljetnika.

Kratice:

DNA	– deoksiribonukleinska kiselina (engl. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
msMLPA	– metilacijski specifična amplifikacija s pomoću višestrukog umnažanja sonde ovisnih o ligaciji (engl. <i>methylation specific multiplex ligation dependent probe amplification</i>)
WAGR	– Wilmsov tumor, aniridija, genitalne abnormalnosti i mentalna retardacija
siRNA	– mala interferirajuća ribonukleinska kiselina (engl. <i>small interfering ribonucleic acid</i>)
MR	– magnetska rezonancija
UZV	– ultrazvuk
AFP	– alfafetoprotein
NSE	– neuron-specifična enolaza
HCG	– humani korionski gonadotropin
PCR	– lančana reakcija polimeraze (engl. <i>polymerase chain reaction</i>)
MLPA	– amplifikacija s pomoću višestrukog umnažanja sonde ovisnih o ligaciji (engl. <i>multiplex ligation dependent probe amplification</i>)

LITERATURA

- Saletta F, Pozza LD, Byrne JA. Genetic causes of cancer predisposition in children and adolescents. *Transl Pediatr* [Internet]. 2015 Apr [cited 4. 2. 2025.];4(2):675–675. Available from: <https://tp.amegroups.org/article/view/6267>. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.04.08.
- Garutti M, Foffano L, Mazzeo R, et al. Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool. *Genes*. 2023 Apr 30;14(5):1025. doi: 10.3390/genes14051025.
- Pruteanu DP, Olteanu DE, Cosnarovici R, Mihut E, Nagy V. Genetic predisposition in pediatric oncology. *Med Pharm Rep* [Internet]. 2020 Oct [cited 4. 2. 2025.];93(4):323–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7664724/>. doi: 10.15386/mpr-1576.
- Brodeur GM, Nichols KE, Plon SE, Schiffman JD, Malkin D. Pediatric Cancer Predisposition and Surveillance: An Overview, and a Tribute to Alfred G. Knudson Jr. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2017 May 31 [cited 4. 2. 2025.];23(11):e1–5. Available from: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0702>. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0702.
- Brioude F, Kalish JM, Mussa A, et al. Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2018 Apr [cited 4. 2. 2025.];14(4):229–49. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.166>. doi: 10.1038/nrendo.2017.166.
- Duffy KA, Trout KL, Gunckle JM, Krantz SM, Morris J, Kalish JM. Results From the WAGR Syndrome Patient Registry: Characterization of WAGR Spectrum and Recommendations for Care Management. *Front Pediatr*. 2021; 9:733018. doi: 10.3389/fped.2021.733018.
- Rabin KR, Whitlock JA. Malignancy in Children with Trisomy 21. *The oncologist* [Internet]. 2009 Feb [cited 4. 2. 2025.];14(2):164–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2761094/>. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0217.
- Kalish JM, Doros L, Helman LJ, et al. Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2017 Jul 2 [cited 4. 2. 2025.];23(13):e115–22. Available from: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0710>. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0710.
- Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2017 May 31 [cited 4. 2. 2025.];23(11):e38–45. Available from: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0408>. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0408.
- Kamihara J, Bourdeaut F, Foulkes WD, et al. Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2017 Jul 1; 23(13):e98–106. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0652.
- Walsh MF, Chang VY, Kohlmann WK, et al. Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 4. 2. 2025.]; 23(11):e23–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697784/>. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0465.
- Nalepa G, Clapp DW. Fanconi anaemia and cancer: an intricate relationship. *Nat Rev Cancer*. 2018 Mar;18(3):168–85. doi: 10.1038/nrc.2017.116.
- Yuan J, He R, Alkhateeb HB. Sporadic and Familial Acute Myeloid Leukemia with CEBPA Mutations. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2023 [cited 4. 2. 2025.];18(5):121–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10484814/>. doi: 10.1007/s11899-023-00699-3.

14. Villani A, Greer MLC, Kalish JM, et al. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. Clin Cancer Res [Internet]. 2017 Jun 14 [cited 4. 2. 2025.];23(12):e83-90. Available from: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0631>. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0631.
15. Achatz MI, Porter CC, Brugières L, et al. Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood. Clin Cancer Res [Internet]. 2017 Jul 2 [cited 4. 2. 2025.];23(13):e107-14. Available from: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0790>. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0790.

Adresa za dopisivanje:

dr. sc. **Tamara Žigman**, dr. med.
Zavod za medicinsku genetiku i bolesti metabolizma,
Klinika za pedijatriju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb
e-mail: tzigman1@kbc-zagreb.hr

SUMMARY

When does it make sense to perform genetic testing in children with malignant diseases?

Tamara Žigman, Ivan Tečer, Mihaela Bobić-Rasonja

Hereditary cancer syndromes are a group of inherited diseases caused by single-gene mutations that increase the risk of developing one or more malignancies during a lifetime, compared to the general population. Although most of these syndromes manifest in adulthood, some can occur during childhood. To date, over 100 hereditary cancer syndromes that manifest during childhood have been identified.

Early detection of a pediatric patient with hereditary cancer syndrome is crucial for both the child and their family, leading to a better prognosis, more beneficial treatment outcomes, and, when possible, the selection of targeted treatment. It also helps us establish an appropriate surveillance plan to detect multiple malignancies in a timely manner. Selective screening of family members provides important information about relatives who may be at risk, which is vital for appropriate genetic counseling.

Key words: NEOPLASMS; SYNDROME; GENETIC COUNSELING; GENETIC TESTING