

Pregledni članek / Review article

OBRAVNAVA OTROK S POVEČANIM TVEGANJEM ZA RAZVOJ RAKA

MANAGEMENT OF CHILDREN AT INCREASED RISK OF CANCER

M. Kavčič

*Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

IZVLEČEK

Otroci redko zbolijo za rakom, saj gre v večini za sporadične dogodke. Vsaj 10 % otrok z rakom zbolijo zaradi mutacij v genih, ki opredeljujejo sindrome s povečanim tveganjem za razvoj raka. Manjši delež otrok s povečanim tveganjem za razvoj raka ima pozitivno družinsko anamnezo glede obolevnosti za rakom. Dejavniki večjega tveganja raka so poleg družinske anamneze tudi nekatere druge posebnosti, npr. specifične klinične značilnosti, zgodnji pojav za otroštvo netipičnega raka, več rakavih boleznih v otroštvu in pojav značilnih rakavih boleznih, ki se pogosteje pojavljajo v kontekstu genetsko pogojenih sindromov s povečanim tveganjem za razvoj raka. Zato je pomembno zgodnje prepoznavanje otrok s povečanim tveganjem za razvoj raka, saj skrbno spremljanje teh otrok omogoča zgodnje odkrivanje in zdravljenje, ki dokazano vodita v boljše celokupno preživetje.

Ključne besede: rak pri otroku, sindrom s povečanim tveganjem za razvoj raka, protokoli sledenja.

ABSTRACT

Cancer in children is generally considered a rare and sporadic event. Recent reports suggest that at least 10% of paediatric cancer patients harbour a germline mutation in a cancer predisposition gene. Although some of these children will have a positive family history suggestive of a cancer predisposition syndrome, many others will not. Other features suggesting a genetic cancer predisposition include multiple cancers, earlier age at diagnosis, physical findings suggestive of a predisposition syndrome and the occurrence of specific tumour types that frequently occur in the context of genetic predisposition. Evidence from recent paediatric studies suggests that surveillance and early detection of cancer in individuals carrying a germline cancer-predisposing mutation result in improved outcomes.

Key words: cancer in children, cancer predisposition syndrome, surveillance protocol.

UVOD

Vsaj 10 % otrok z rakom zbolijo zaradi germinativnih mutacij, ki opredeljujejo sindrome s povečanim tveganjem za razvoj raka (SPTR) (1, 2). Za pediatre je pomembno, da se zavedajo SPTR in zato skušajo prepoznati otroke z zgodnjimi znaki raka-vih bolezni, ki potrebujejo nadaljnjo diagnostično

obravnavo. Zaradi pravočasne napotitve k otroškemu onkologu ali kliničnemu genetikumu moramo prepoznati tudi otroke z obremenilno družinsko ali osebno anamnezo. Nenazadnje pa smo dolžni poskrbeti tudi za ustrezno obravnavo otrok z že znanim SPTR na vseh ravneh zdravstvene oskrbe.

Tabela 1. Glavne skupine sindromov s povečanim tveganjem za razvoj raka (SPTR) pri otrocih (4).

Table 1. Main groups of syndromes with an increased risk of cancer in children (4).

Skupina sindromov s povečanim tveganjem za razvoj raka	Nekateri specifični sindromi oz. motnje (z vzročnim genom)
Li-Fraumenijev sindrom (LFS)	LFS (<i>TP53</i>)
neurofibromatoze	neurofibromatoza tipa I (<i>NF1</i>) in neurofibromatoza tipa II (<i>NF2</i>), švanomatoza (<i>SMARCB1</i> , <i>LZTR1</i>), nagnjenost k meningeomom (<i>SMARCE1</i>)
sindromi s prekomerno rastjo, Wilmsov tumor	Beckwith-Wiedemannov sindrom/hemihipertrofija (11p15.5), sindromski Wilmsov tumor – aniridija-genitourinarna anomalija-retardacija (WAGR), Denys-Drashev sindrom in Frasierjev sindrom (<i>WT1</i>), nesindromski dedni Wilmsov tumor
sindromi, povezani s tumorji nevralne cevi	dedni retinoblastom (<i>RBI</i>), dedni nevroblastom (<i>ALK</i> , <i>PHOX2B</i>), Gorlinov sindrom (<i>PTCH1</i> , <i>SUFU</i>), nagnjenost k malignemu teratoidnemu tumorju (<i>SMARCB1</i> , <i>SMARCA4</i>)
sindromi, povezani s tumorji prebavne cevi	družinska adenomatozna polipoza (<i>APC</i> , <i>MUTYH</i>), juvenilna polipoza (<i>SMAD4</i>), Peutz-Jegherov sindrom (<i>STK11</i>), Lynchov sindrom (<i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> idr.)
nevroendokrini sindromi	multipla endokrini neoplazija (MEN)-1 (<i>MEN1</i>), MEN2A in MEN2B (<i>RET</i>), MEN4 (<i>CDKN1B</i>), von Hippel Lindauov sindrom (<i>VHL</i>), sindrom dednega paraganglioma/feokromocitoma (<i>SDHA</i> , <i>SDHB</i> idr.), dedni rak ščitnice (<i>RET</i> , <i>NTRK1</i>)
sindromi s tveganjem za levkemijo	LFS, CMMRD, nagnjenost k ALL 3 (<i>PAX5</i>), <i>GATA2</i> -vezana nagnjenost k MDS/AML, <i>CEBPA</i> -vezana nagnjenost k AML, trombocitopenija tipa 5 (<i>ETV6</i>), družinska trombocitopatija z nagnjenostjo k AML (<i>RUNX1</i>), sindrom ataksije s pancitopenijo (<i>SAMD9L</i>), MDS, okužbe, zastoj rasti, adrenalna hipoplazija, enteropatija (<i>SAMD</i>)
sindromi z nestabilnostjo v DNK	ataksija-telangiektazija (<i>ATM</i>), Bloomov sindrom (<i>BLM</i>), Fanconijeva anemija (<i>FANCA-I</i> , <i>RAD51C</i>), sindrom Nijmegen-Breakage (<i>NBM</i>), Diamond-Blackfanov sindrom (<i>RPS-7</i> idr.), prirojena diskertoza (<i>DKC1</i> , <i>TINF2</i> , <i>TERC</i> idr.), Rothmund-Thompsonov sindrom (<i>RECQL4</i>)
drugi SPTR	sindromski PTEN hamartom (<i>PTEN</i>), sindromski plevropulmonalni blastom (<i>DICER1</i>), sindrom Noonan (<i>PTPN11</i> , <i>SOS</i> , <i>KRAS</i> idr.), Costellov sindrom (<i>HRAS</i>), Sotosev sindrom (<i>NSD1</i>), Weaverjev sindrom (<i>EZH2</i>), Rubinstein-Taybijev sindrom (<i>CREBBP</i>), Schinzel-Giedionov sindrom (<i>SETBP1</i>) idr.

Legenda: ALL – akutna limfoblastna levkemija; AML – akutna mieloblastna levkemija; CMMRD – angl. constitutional mismatch repair deficiency syndrome; MDS – mielodisplastični sindrom.

Tabela 2. Kdaj pomislimo na prirojeno tveganje za razvoj raka (6)?
Table 2. When to think about inborn risk of cancer development (6)?

1. Pozitivna družinska anamneza:
dve osebi ali več, mlajši od 18 let, z rakom, znotraj ene družine;
eden od staršev ali sorojenec z anamnezo raka pred 45. letom;
dve osebi ali več z rakom pred 45. letom v prvem ali drugem kolenu po isti starševski liniji;
starši otroka z rakom so v sorodu.
2. Rak (ali značilnosti raka), ki se pogosteje pojavlja v sklopu sindromov s povečanim tveganjem za razvoj raka, ali rak, značilen za odraslost, ki se pojavi pri otroku (npr. rak danke ali debelega črevesa, rak jajčnika, bazalnocelični karcinom)
3. Otrok zbolí dvakrat, od tega vsaj enkrat pred 18. letom (razen, če se sekundarni rak časovno in po tipu ujema s pričakovano toksičnostjo zdravljenja primarnega raka)
4. Otrok z rakom ima nekatere pridružene klinične značilnosti:
prirojene anomalije (npr. anomalije parenhimskih organov, motnje sluha ali vida, anomalije kosti, zob, oči, možganov in urogenitalnega trakta, shize idr.);
obrazni dismorfizmi (ušesne jamice in gubice, grobe poteze, prominentno ali široko čelo, nenormalna lega oči in ušes);
intelektualna manjzmožnost;
abernantna oz. asimetrična rast (prekomerna rast, zastoj rasti, hemihipertrofija, mikrocefalija, makrocefalija, makroglosija, organomegalija);
anomalije kože (> dva madeža bele kave, hipopigmentacije, hiperpigmentacije, žilne spremembe, preobčutljivost na sončno svetlobo, multipli benigni tumorji, metuljast izpuščaj idr.);
hematološke motnje (pancitopenija, anemija, trombocitopenija, nevtropenija);
imunska pomanjkljivost.
5. Prekomerna toksičnost v poteku zdravljenja raka

GLAVNI SINDROMI S POVEČANIM TVEGANJEM ZA RAZVOJ RAKA

Z razmahom genetskih metod raziskovanja rakavih celic smo v zadnjih letih dobili globlji vpogled v etiologijo raka. Poznamo več kot 100 genov, ki v mutirani obliki povečajo tveganje za razvoj raka (3). Če je takšna mutacija prisotna v zarodnih celicah, govorimo o SPTR. Leta 2016 so v Ameriškem združenju za raziskovanje raka (AACR) sindrome na podlagi povezav z vrstami raka razdelili v 9 skupin, ki jih skupaj s specifičnimi sindromi in z vzročnimi mutacijami povzemamo v Tabeli 1 (4).

PREPOZNAVANJE OTROK S POVEČANIM TVEGANJEM ZA RAZVOJ RAKA

Predpogoj za zgodnje prepoznavanje otrok s SPTR je ustrezno postavljen klinični sum. Pri zdravem otroku pomislimo na povečano tveganje za pojav rakave bolezni v naslednjih primerih pozitivne družinske anamneze (5):

- vsaj dva sorodnika v prvem kolenu z rakom na enakem organu;
- vsaj dva sorodnika v prvem kolenu z rakom, ki se pogosteje pojavlja v sklopu SPTR ali z drugimi redkimi rakavimi boleznimi;
- vsaj trije sorodniki v dveh generacijah z rakom enakega organa ali rakom histološko sorodne vrste.

Povod za obravnavo zdravih otrok je prisotnost specifične mutacije, ki jo v sklopu obravnave odraslega bolnika ugotovijo na Onkološkem inštitutu (OI). Velika večina rakavih bolezni se ne glede na družinsko obremenjenost razvije v odraslosti. Rak pri otrocih predstavlja manj kot 1 % vseh bolnikov z rakom v splošni populaciji. Ob ugotovljeni mutaciji, vzročno povezani z nagnjenostjo k raku že v otroštvu (npr. Li-Fraumenijev sindrom), družino z OI napotijo na posvet v ambulantno Kliničnega oddelka za otroško hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike v Ljubljani.

Pri otroku, ki zboli za rakom, je verjetnost prisotnosti SPTR večja od 10 %. Na povečano tveganje za pojav rakave bolezni posumimo v naslednjih petih primerih: pozitivna družinska anamneza, razvoj specifične rakave bolezni, razvoj več rakavih bolezni, prisotnost specifičnih kliničnih značilnosti in prekomerna toksičnost v poteku zdravljenja raka. V Tabeli 2 prikazujemo merila za izbiro otrok, pri katerih je ob sumu na SPTR smotna nadaljnja obravnava (6).

Najpomembnejša značilnost sindromov s povečanim tveganjem za razvoj raka je kopičenje rakavih bolezni znotraj ene družine, posebej bolezni istega tipa. Dober primer je kopičenje nevroblastoma v družinah z zarodno mutacijo v genu *ALK* (7). Pogosto pojavljanje rakavih bolezni tako pri otrocih kot mladih odraslih znotraj ene družine je najpogostejše posledica mutacije v genu *TP53*, ki opredeljuje Li-Fraumenijev sindrom (LFS). Pri tem sindromu so še posebej pogosti mehkotkivni in kostni sarkomi, možganski tumorji (predvsem karcinom horoidnega pleteža), karcinom nadledvične žleze in levkemije ter karcinom dojke pri mladih odraslih (8). Verjetnost, da bo otrok z Li-Fraumenijevim sindromom zbolel za eno izmed naštetih rakavih bolezni, je blizu 50 %, verjetnost razvoja rakave bolezni do 60. leta pa je > 90 % (9).

Osrednjo vlogo pri odkrivanju otrok s SPTR ima torej usmerjena družinska anamneza o bolnikih z rakom v treh generacijah, predvsem tistih, ki so zboleli pred 45. letom starosti. Poudariti moramo, da negativna družinska anamneza seveda ne izključuje možnosti, da ima otrok SPTR. Li-Fraumenijev sindrom naj bi se tako v 20 % pojavil zaradi novonastale mutacije v obdobju zgodnje embriogeneze ali v gameti enega od staršev (10).

Pri specifičnih rakavih boleznih moramo postaviti sum na SPTR neodvisno od morebitne negativne družinske anamneze. Razdelimo jih lahko razdelimo v dve skupini: bolezni, ki so relativno pogoste pri odraslih, a izjemno redke pri otrocih (npr. karcinom debelega črevesa, karcinom jajčnika, bazalnocelični karcinom); značilne rakave bolezni, ki so pogoste v kontekstu sindromov s povečanim tveganjem za razvoj raka (Tabela 3) (6, 11).

Obravnava v smeri suma na povečano tveganje za razvoj raka je smiselna tudi pri posamezniku, ki zboli z več rakavimi boleznimi v otroštvu ali zgodnjem odraslem obdobju. V zvezi s tem moramo razlikovati med ponovitvijo primarnega raka in novonastalim rakom, ki je v kontekstu SPTR lahko tudi istega tipa kot primarni rak (12). Sekundarni rak je lahko tudi posledica toksičnih učinkov primarnega zdravljenja ali kombinacija toksičnih učinkov in genske nagnjenosti k raku. Ob vse večji uspešnosti zdravljenja otrok z rakom vedno več posameznikov po zdravljenju raka živi še vrsto let, s tem pa je tudi vse več posameznikov s tveganjem sekundarnega raka. SPTR je načeloma pogostejši pri bolnikih, ki v kratkem obdobju zaporedno zbolijo z več solidnimi tumorji, pri bolnikih, ki razvijejo sekundarni solidni tumor brez predhodnega zdravljenja z obsevanjem zdravljenja, in pri bolnikih, ki zbolijo za sekundarno levkemijo, a v predhodnem zdravljenju niso prejeli citostatikov, ki povečajo tveganje za razvoj levkemije (predvsem zaviralci topoizomerase II in alkilirajoči citostatiki) (13).

Tabela 3. Značilne rakave bolezni, ki so pogoste v kontekstu genetske nagnjenosti za razvoj rakavih bolezni (6, 11).

Table 3. Typical cancers with genetic predisposition for its development (6, 11)

1. Rakave bolezni odrasle dobe, ki so izjemno redke pri otrocih (npr. karcinom debelega črevesa, karcinom jajčnika, bazalnocelični karcinom)

2. Rakave bolezni, ki so pogoste v kontekstu sindromov s povečanim tveganjem za razvoj raka

Vrsta raka	Sindrom
atipični teratoidni rabdoidni tumor	nagnjenost k malignem teratoidnem tumorju
cerebelarni gangliocitom	sindromski PTEN hamartom
hemangioblastom	von Hippel Lindauov sindrom
hepatoblastom	Beckwith-Wiedemannov sindrom, družinska adenomatozna polipoza
juvenilna mielomonocitna levkemija	neurofibromatoza tipa 1, sindrom Noonan
karcinom horoidnega pleteža	Li-Fraumenijev sindrom
karcinom skorje nadledvične žleze	Li-Fraumenijev sindrom
maligni tumor ovojnic perifernega živca	neurofibromatoza tipa 1
medularni karcinom ščitnice	MEN2
meduloblastom (pri mlajših od 3 let)	družinska adenomatozna polipoza, Gorlinov sindrom, zarodna mutacija v genu <i>SUFU</i>
nizko hipodiploidna ALL	Li-Fraumenijev sindrom
optični gliom	neurofibromatoza tipa 1
ovarijski tumor Sertoli-Leydigovih celic	sindrom DICER1
plevropulmonalni blastom	sindrom DICER1
pinealoblastom	sindrom DICER1
retinoblastom	sindrom dednega retinoblastoma
švanom	neurofibromatoza tipa 1, neurofibromatoza tipa 2, švanomatoza

SPREMLJANJE OTROK S POVEČANIM TVEGANJEM ZA RAZVOJ RAKAVE BOLEZNI

Splošno sprejeto dejstvo v onkologiji je, da zgodnje odkritje raka (ko je bolezen boljše zamejena oz. so zasevki manj verjetni) vodi v boljše preživetje (4, 11). To utemeljuje tudi smiselnost izvajanja preventivnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje raka pri odraslih (npr. presejanje splošne

populacije za raka debelega črevesa, dojke, prostate idr.). Izsledki raziskav potrjujejo uspešnost predsimptomatskega sledenja le pri otrocih z LI-Fraumenijevim sindromom in Beckwith-Wiedemannovim sindromom (BWS) (14, 15). V nedavni raziskavi na vzorcu otrok z LFS so pokazali, da je imela skupina 40 otrok, ki so jih redno spremljali z biokemijskimi in slikovnimi preiskavami, pomembno večje 5-letno preživetje (89 %) v primerjavi z 49 otroki, ki niso bili deležni presejanja (60 %) (14). Podobno so

Tabela 4. Protokol sledenja za otroke z Li-Fraumenijevim sindromom (t. i. torontski protokol) (16).

Table 4. Follow-up protocol for children with Li-Fraumeni syndrome (Toronto protocol) (16).

Vrsta raka	Strategija sledenja
	ultrazvočna preiskava trebuha in medenice na 3–4 mesece
karcinom skorje nadledvične žleze	kompletna analiza urina na 3–4 mesece laboratorijske preiskave krvi na 4 mesece: SR, LDH, β HCG, α FP, 17-OH-progesteron, testosteron, DHEAS, androstendion
možganski tumorji	MRI možganov enkrat letno
mehkotkivni sarkomi in kostni sarkomi	hitro MRI celotnega telesa enkrat letno
levkemije/limfomi	kompletna krvna slika, LDH, SR na 3–4 mesece
redni pregledi pri izbranem zdravniku s skrbnim posvečanjem kakršnim koli skrbem in težavam	

pri otrocih z BWS dokazali, da z rednimi ultrazvočnimi preiskavami trebuha nefroblastom odkrijemo bistveno bolj zgodaj, ta pa je praviloma tudi manjši in bolje ozdravljiv (15).

Pri otrocih s SPTR je tveganje raka zelo različno. Združenje AACR je sprejelo smernice, v katerih na podlagi ekspertnih mnenj (manj pa skupih izsledkov redkih raziskav) svetujejo skrbno spremljanje v primerih, ko je tveganje za razvoj raka v otroštvu večje od 5 %. Pri sindromih s tveganjem, manjšim od 1 %, rutinskega spremljanja ne svetujejo. Pri sindromih z ocenjenim tveganjem med 1 % in 5 % svetujejo individualno obravnavo. Pri SPTR je tako smiselno redno sledenje, ki je zaradi vrste pričakovane tipa bolezni tudi cenovno učinkovito, predvsem pa minimalno invazivno. Predsimptomatsko sledenje svetujejo tudi tedaj, ko prvi pojav simptomov že kaže na napredovalo težko ozdravljivo bolezen in bi z zgodnjo obravnavo lahko pomembno izboljšali napoved izida bolezni (4). Za zdaj so redki protokoli sledenja dokazano učinkoviti. Gre za hitro razvijajoče se polje otroške onkologije, ki se bo v prihodnje dodatno dopolnjevalo z novimi dognanji na področju molekularne genetike spremljajočih genov in epigenetskih sprememb. V splošnem velja, da mora biti sledenje prilagojeno posameznemu SPTR s specifičnimi paketi biokemijskih ali slikovnih preiskav glede na pričakovane rakave bolezni.

Protokoli se tako prilagajajo epidemiologiji rakavih bolezni v okviru SPTR in pri različnih starostnih skupinah vključujejo različne preiskave. Nenazadnje je izjemno pomembno, da so minimalno invazivni. Hkrati morajo omogočiti, da odkrijemo (pred) rakave spremembe, ki so biološko nizkega gradusa in klinično nizkega stadija. Ob izpolnjenih pogojih lahko ob skrbnem sledenju pričakujemo pomembno zmanjšanje obolevnosti in smrtnosti otrok s SPTR. V Tabeli 4 prikazujemo protokol za sledenje otrok z Li-Fraumenijevim sindromom, ki dokazano vodi v boljše preživetje (16).

Pomemben vidik predsimptomatskega sledenja otrok s SPTR je psihološko breme bolnika in drugih vpletenih (17). Tako otroci kot starši opisujejo, da življenje s SPTR prinaša stalno zavedanje nevarnosti pojava bolezni in s tem strah pred dejanskim pojavom težke oz. neozdravljive bolezni. Večini prizadetih pa redno sledenje kljub pomanjkljivosti (tj. nizki občutljivosti in nizki specifičnosti) zagotavlja varnostno mrežo, ki povečuje upanje na ugoden izid zdravljenja. Mnogi tudi opisujejo, da je ob odsotnosti uspešnih preprečevalnih dejavnosti zelo pomemben občutek, da imajo vsaj delni nadzor nad pričakovano boleznijo. V podajanju informacij otrokom s SPTR in njihovim staršem moramo biti sicer tenkočutni, a hkrati karseda resnicoljubni. Pojasniti moramo, da negativni rezultati (npr. slikov-

nih preiskav) ne pomenijo nujno odsotnosti rakave bolezni, ampak dejstvo, da je s trenutnimi metodami ne zaznamo. Vedno gre za krhko ravnovesje med prekomernim oz. pretiranim preiskovanjem in s tem povezanim stresom ob čakanju na (negativne) izvide preiskav (angl. *scanxiety*) ter premajhno pogostostjo oz. intenzivnostjo preiskav, ki vpletenim ne vliva (za)upanja (17).

ZAKLJUČEK

Vsaj 10 % otrok z rakom zboli zaradi SPTR, verjetno pa je njihov delež še precej večji. Z razumno uporabo inovativnih in razvijajočih se tehnik pred-simptomatskega sledenja dokazano dosežemo boljše celokupno preživetje. Napredek molekularnogenetskih metod bo verjetno ponudil nov vpogled v nastanek in razvoj raka pri otrocih. Z novimi informacijami raziskav asociacij med genotipom in fenotipom ter raziskav interakcij med geni in okoljem bomo v prihodnje morda spoznali dodatne STPR, hkrati pa bodo vodile v specifično prilagoditev tehnik sledenja in predvsem omogočile razvoj specifičnih diagnostičnih metod, s katerimi bomo lahko rakave spremembe odkrivali že na celični ravni. Pri vsem tem pa je najpomembnejša dobra primarna oskrba pediatrov, ki bodo prepoznali vzorce kliničnih znakov oz. posebnosti v družinski anamnezi in tako pravočasno posumili, da gre pri otroku za SPTR.

LITERATURA

1. Narod SA, Stiller C, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer* 1991; 63(6): 993–9.
2. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005; 23(2): 276–92.
3. Schiffman JD. Hereditary cancer syndromes: if you look, you will find them. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58(1): 5–6.
4. 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 Off J Am Assoc Cancer Res* 2017; 23(11): e1–5.
5. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH, National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, Community Oncology and Prevention Trials Research Group. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008; (38): 1–93.
6. Jongmans MCJ, Loeffen JLCM, Waanders E, Hoogerbrugge PM, Ligtenberg MJL, Kuiper RP et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet* 2016; 59(3): 116–25.
7. Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, Cole KA, Wood A, Attiyeh EF et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008; 455(7215): 930–5.
8. Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969; 71(4): 747–52.
9. Petitjean A, Mathe E, Kato S, Ishioka C, Tavtigian SV, Hainaut P et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat* 2007; 28(6): 622–9.
10. Varley JM. Germline TP53 mutations and Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat* 2003; 21(3): 313–20.
11. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G et al. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A* 2017; 173(4): 1017–37.
12. Szczepanski T, van der Velden VHJ, Waanders E, Kuiper RP, Van Vlierberghe P, Gruhn B et al. Late recurrence of childhood T-cell acute

- lymphoblastic leukemia frequently represents a second leukemia rather than a relapse: first evidence for genetic predisposition. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011; 29(12): 1643–9.
13. Bhatia S, Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(2): 124–32.
 14. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1295–305.
 15. McNeil DE, Brown M, Ching A, DeBaun MR. Screening for Wilms tumor and hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndromes: a cost-effective model. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37(4): 349–56.
 16. Villani A, Tabori U, Schiffman J, Shlien A, Beyene J, Druker H et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2011; 12(6): 559–67.
 17. Malkin D, Nichols KE, Schiffman JD, Plon SE, Brodeur GM. The future of surveillance in the context of cancer predisposition: through the murky looking glass. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2017; 23(21): e133–7.

Kontaktna oseba / Contact person:

Asist. dr. Marko Kavčič, dr. med.

Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva 20

SI-1000 Ljubljana

Slovenija

E-pošta: marko.kavcic@kclj.si

Prispelo/Received: 10. 8. 2018

Sprejeto/Accepted: 18. 8. 2018