

K nádorům predisponující syndromy v dětském věku – role pediatra primárního kontaktu

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Široké spektrum hereditárních nádorových predispozičních syndromů se vyskytuje v dětské populaci. Včasné genetické testování a diagnóza může pomoci v dispenzarizaci pacienta a zdravotní starostlivosti. Včasná diagnostika nádoru zlepšuje prognózu pacienta a celkové přežití. Pediatr primárního kontaktu je obvykle první osoba, která rozpozná dysmorfické znaky a podezření na genetický syndrom.

Klíčová slova: hereditární nádorové predispoziční syndromy, dysmorfie, dětské typy nádorů, genetické testování.

Hereditary cancer predisposition syndromes in childhood – the role of primary care pediatricians

Broad spectrum of hereditary cancer predisposition syndromes affecting pediatric population. Early genetic testing and diagnosis may assist in patient dispensarisation and management. Earlier diagnosis of the cancer and improve prognosis and overall survival. A general pediatrician is usually the first person to suspect some dysmorphology and possible genetic syndrome.

Key words: hereditary cancer predisposition syndromes, dysmorphology, pediatric cancer, genetic testing.

Pediatr. praxi 2015; 16(5): 300–304

Úvod

V posledních dvou dekádách jsme svědky prudkého vzestupu poznatků o příčinách a mechanismu vzniku nádorových onemocnění, molekulárním základu hereditárních nemocí a pochopení mechanismu hereditární predispozice ke vzniku nádoru.

Děti a dospívající mají zásadně jiné spektrum nádorů než dospělá a starší populace. Vyvolávající příčiny, stavy a změny vedoucí ke vzniku nádoru mohou být odlišné od dospělé onkologie, ale molekulárně genetické mechanismy postupné proměny zdravé buňky v nádorovou jsou stejné v každém věku. Dětské typy nádorů mají jiné predispoziční syndromy a stavy asociované se vznikem nádoru ve srovnání s dospělou onkologií

Pro praktického dětského lékaře může představovat identifikace dětí s podezřením na hereditární predispoziční nádorový syndrom a další sledování těchto dětí problém.

Význam klinického pediatra a lékaře prvního kontaktu je především v tom, že nejlépe a důvěrně zná nejenom dítě, ale i jeho rodiče a sourozence, může posoudit vzhled dítěte, jeho psychomotorický vývoj, změny v čase a další důležité informace při vyslovení podezření na genetický predispoziční syndrom. Pediatři primárního kontaktu jsou většinou první, kdo rozpoznají první příznaky a odchylky od normy a nezdídky i první příznaky nádoru u dítěte.

Při vyjádření podezření na možnou genetickou příčinu potíží iniciují genetickou konzultaci a vyšetření. Správná a včasná diagnóza a poznání hereditární zátěže má význam nejen pro samotné dítě, ale i celou jeho rodinu.

Genetické vyšetření a potvrzení hereditární zátěže často sebou nese celou řadu psychosociálních problémů – hněv, strach, karcinofobie, deprese, pocit hanby a méněcennosti, pocit ztráty kontroly, izolace a nezdídky pocitu viny a obviňování rodičů vzájemně. Severoamerická Společnost klinické onkologie (ASCO) doporučuje genetické testování a vyšetření u dětí pod 15 let pouze v případech, kdy součástí hereditární zátěže jsou nádory vyskytující se v dětském věku a jsou doloženy strategie a postupy snižující riziko rozvoje tohoto nádoru při včasné odhalení genetického rizika. Pokud je syndrom spojen s nádorovým onemocněním projevujícím se až v dospělém a starším věku, je doporučeno genetické testování po 15. roku dítěte (1, 2).

Příčiny vzniku nádorů u dětí

Nádory u dětí patří mezi vzácné nemoci, z celkového počtu zhoubných onemocnění v populaci tvoří pouze 1 %. V České republice je ročně diagnostikováno téměř 85 000 zhoubných onemocnění, ale z nich je pouze 350–380 dětí pod 15 let věku a přibližně stejný počet dospívajících do 20 let věku. I když dnes moderní dětská onkologie dokáže vyléčit více než 85 % onkologicky nemocných dětí, přesto jsou zhoubná onemocnění 2. nejčastější příčinou úmrtí u mladé generace.

Nádorové onemocnění je komplexní, multifaktoriální a vícestupňový proces, na vzniku nádoru se vždy podílí několik změn. V dětské onkologii nemají faktory zevního prostředí zásadní význam. Na vzniku nádoru, především u malého dítěte do 5 let věku, se podílejí pouze nepřímo (životní styl rodičů, kouření v rodině, stravovací návyky rodičů, hygienický standard rodiny, stres, pracovní zátěž).

Výskyt dětských typů nádorů je většinou **sporadický (80 %)**, náhodně se vyskytujících bez známé příčiny či identifikace rizikového faktoru. Častější výskyt nádorů je pozorován u vrozených vývojových vad (kardiovaskulárních, urogenitálních, skeletálních atd.) (3).

Hereditárně podmíněné nádory tvoří asi 5–10 % nádorů dospělého věku. U dětí lze předpokládat, že hereditární zátěž a predispoziční syndromy mohou být příčinou u 15 až 29 % zhoubných nádorů (4).

Podezření na hereditárně podmíněný nádor lze vyslovit na základě vyšetření:

- individuálního pacienta (vícečetné primární nádory ve stejném orgánu, vícečetné primární nádory v různých orgánech, bilaterální nádory v párových orgánech, výskyt vzácného (dospělého) typu nádoru v dětském věku, výskyt velmi vzácného typu nádoru, výskyt nádoru s projevy typickými pro určitý syndrom, výskyt nádoru asociovaného s jinou vzácnou nemocí, nádor asociovaný s vrozenou vývojovou abnormalitou nebo kongenitálním defektem nebo přítomnost dysmorfie),
- rodiny (stejný typ nádoru u příbuzného 1. linie, 2 a více příbuzných 1. linie s nádorem stejné lokalizace, známý familiární nádorový syndrom, 2 a více příbuzných 2. linie ve stejné lokalizaci, 2 a více příbuzných 1. linie se vzácným typem nádoru).

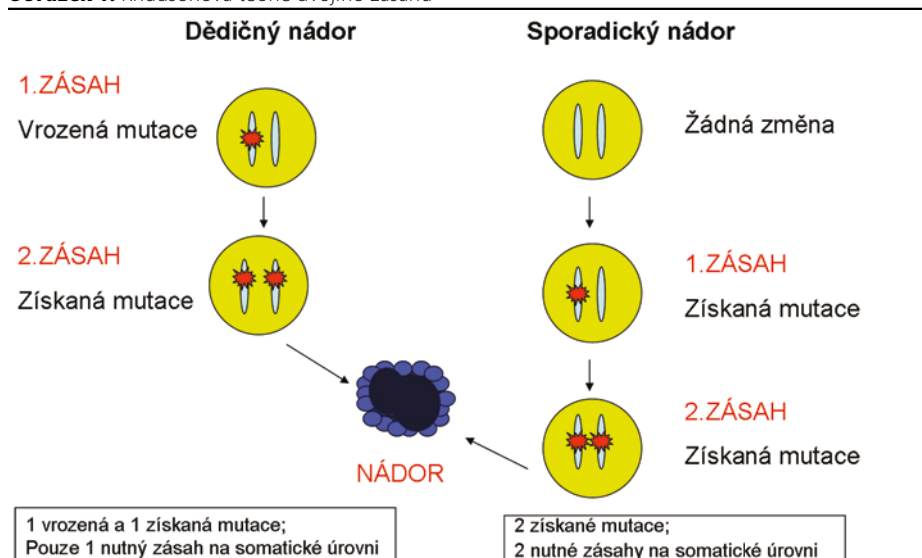
Na základě objevení predispozičních genů pro různé dědičné nádorové syndromy je možné předcházet vzniku nádorů mnohem účinněji již v mladém věku, u mnohých syndromů již

od dětství. Identifikace dědičné predispozice k nádorům je důležitou součástí cílené onkologické prevence v populaci. Kromě stanovení genetického rizika je genetické vyšetření zásadní při indikaci cílené biologické léčby (5, 6).

Familiární výskyt nádorů je spojen se zvýšeným výskytem maligních onemocnění v rodině, kde genetickým vyšetřením není zjištěna žádná kauzální germinální mutace. Familiární výskyt může být způsoben blíže neurčenou interakcí gen-prostředí, níže penetrujícími geny nebo kombinace více mechanismů. Familiární výskyt je popsán u 10–15 % onkologických pacientů dospělého věku a pod 10 % dětských typů nádorů.

Hereditárních nádorových predispozičních syndromů je dosud popsáno kolem 200. Většinou jsou vzácné s autozomálně dominantním přenosem. Vývoj hereditárně podmíněného nádoru vysvětluje Knudsonova teorie dvojího zásahu (obrázek 1). Typickým příkladem je vznik retinoblastomu. Pro vznik sporadického nehereditárního nádoru jsou potřebné 2 získané somatické mutace. Tento nádor není dědičný. Naopak u hereditárního (dědičného) retinoblastomu je nutná 1 zděděná germinální mutace a následně 1 získaná mutace.

Obrázek 1. Knudsonova teorie dvojího zásahu



Germinální mutace je přítomna ve všech buňkách organismu (6).

Kdy myslet na možnost nádorového predispozičního syndromu

Na možnou účast genetické příčiny onemocnění je nutné myslet prakticky u každého dítěte

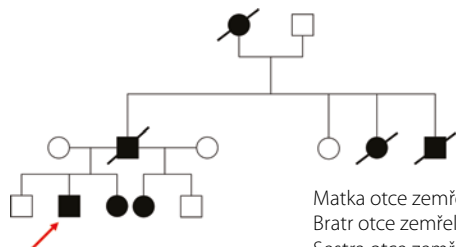
s maligním nádorem. V běžné praxi mohou lékaři pomoci tzv. varovná znamení, zjištěná rodinnou anamnézou, klinickým vyšetřením a vzezřením dítěte, hodnocením jeho psychomotorického vývoje, případně laboratorním vyšetřením (7).

Pediatři primárního kontaktu jsou obvykle první, kdo detekují příznaky a možné dysmorfické

Tabulka 1. Přehled nejčastějších predispozičních nádorových syndromů v dětském věku

Syndrom	Gen	Prevalence	Klinické znaky	Asociované nádory
NF1	NF1, AD	1:3 000	Café au lait, neurofibromy, Lischovy noduly	Gliomy optiku, nádory CNS, sarkomy, NETs, leukemie
TSC	TSC1, TSC2, AD	1:5 800	Typické kožní změny, hamartomy, angiomyolipomy ledvin, jater	Tumory CNS, RCC, HCC
FAP (Gardnerův)	APC, AD	1:5–7 000	Bolesti břicha, krev a hlen ve stolici, osteomy čelisti	CRC, HBL, desmoidy, sarkomy, papil. karcinom ŠŽ
Wiedemann-Beckwithův	IGF2	1:13 700	Makroglosie, nadměrný vzrůst, omfalokéla, visceromegalie	Wilmsův nádor, HBL, NBL
Heredit. retinoblastom	RB1	1:20 000	Nemají specifické klinické znaky	RBL, OS, STS, tumory mozku, MM
Von Hippel Lindau	VHL, AD	1:35–40 000	Hemangioblastomy retiny	NETs, RCC, feochromocytom
NF2	NF2, AD	1:33–40 000	Hamartomy sítnice, neurofibromy tinnitus, poruchy až ztráta sluchu	Benigní a maligní nádory CNS a periferních nervů
Li Fraumeni	TP53, AD	1:50 000	Nemají specifické klinické znaky, pozitivní rodinná anamnéza	Ca prsu, mozku, plic, MM, ACC, CRC, sarkomy, ALL
Nijmegen breakage	NBS1	1:70 000	Mikrocefalie, typická ptačí tvář, imunodeficit, retardace růstu	Leukemie, lymfomy, MBL, neuroblastom
Xeroderma pigmentosum	XPD, XPA, AR	1:70 000	Hyperpigmentace kůže a spojivek, fotosenzitivita	BCC, SCC, MM, leukemie, sarkomy
Gorlinův	PTCH, AD	1:50–100 000	Makrocefalie, vysoký vzrůst, malformace žeber, ment. subnorma	BCC, tumory CNS, fibromy srdce, čelistní cysty
WAGR	WT1,	1:500 000	Aniridie, mentální a růstová retardace, anomálie genitálu	Wilmsův tumor
Familiární melanom	CDKN2A, CDK4, AD		Mnohočetné dysplastické névy bez klinických znaků, pozit. RA	MM, nádory pankreatu a prsu
Bloomův	BLM, AR	neznámá, častější u aškenázských Židů	Malý vzrůst, motýlovitá vyrážka, DM. hypo IgM, fotosenzitivita	ALL, lymfomy, ca prsu, plic, kůže

NF1 – neurofibromatosis typ I, NF2 – neurofibromatosis typ II, TSC – komplex tuberozní sklerózy, FAP – familiární adenomatozní polyposa, WAGR – Wilms, aniridie, růstová a psychomotorická retardace, AD – autozomálně dominantní přenos, AR – autozomálně recesivní přenos, ACC – adrenokortikální karcinom, CRC – kolorektální karcinom, RMS – rhabdomyosarkom, MM – maligní melanom, RCC – renální karcinom, HCC – hepatocelulární karcinom, MBL – medulloblastom, BCC – basocelulární karcinom kůže, SCC – spinocelulární karcinom, NETs – neuroendokrinní nádory, OS – osteosarkom, STS – sarkomy měkkých tkání, RBL – retinoblastom, ALL – akutní lymfoblastická leukemie

Obrázek 2. Neurofibromatosis typ I, plexiformní neurofibrom krku**Obrázek 3.** Kožní postižení u tuberozní sklerózy**Obrázek 4.** Genetické vyšetření rodiny s Li Fraumeni syndromem

Matka otce zemřela na nádor CNS ve věku 40 let
Bratr otce zemřel na nádor CNS ve věku 35 let
Sestra otce zemřela v dětském věku na blíže nezjištěný nádor
Otec zemřel ve věku 50 let na kostní sarkom

Sestra pacienta léčena od 2 let věku na karcinom plexus chorioideus
Nevlastní sestra osteosarkom čelisti ve věku 14 let
Pacient metastatický maligní melanom ve věku 8 let

znaky, které mohou být projevy a součástí různých genetických syndromů. Mnoho těchto syndromů je asociováno se zvýšeným výskytem jistých typů nádorů dětského věku, tedy splňují kritéria genetických nádorových predispozičních syndromů. Jejich rozpoznání může být někdy pro pediatra problematické, protože projevy nemusí být vždy plně vyjádřeny, někdy se mohou v různých obdobích objevit i u jiných členů rodiny (8, 9).

Různý **projevy dysmorfizmu**, typické pro danou genetickou změnu (mutaci) a specifický predispoziční syndrom, jsou často jeho jediným klinickým projevem. Při hodnocení dysmorfických znaků (tj. abnormálních tělesných známek) nutno hodnotit růst (gigantismus nebo naopak

snížený růst, proporcionality těla), obvod hlavy (mikro nebo makrocefalie), čelo (prominence, šikmost), oči (vzdálenost a tvar očních štěrbin, epikantus, aniridie), tvar nosu, uši (tvar, pozici, velikost), ústa, skus, patro, krk a trup (tvar, symetrie, zadní vlasová hranice), genitál dle věku, končetiny (kostní abnormality, proporce velikosti vzhledem k trupu), prsty (polydaktylie, syndaktylie), kůže (cafe au lait, pigmentová znaménka, fibromy, změny pigmentace) (7).

Při nálezů dysmorfie a vyjádření podezření na predispoziční syndrom odešle pediatr pacienta a jeho rodiče na konzultaci na genetické vyšetření. Genetické vyšetření nejprve probíhá jako podrobná konzultace o osobní a rodinné anamnéze.

Nevyhnutné jsou podrobné informace o nádorových onemocněních v linii obou rodičů nejméně tří generací. Důležitým údajem je rovněž věk při výskytu nádoru a typy nádorů. Na základě všech údajů lze potvrdit pravděpodobnost určitého dědičného nádorového syndromu a genetik indikuje genetické testování predispozičních genů (10, 11). Při potvrzení genetického predispozičního nádorového syndromu by mělo být zajištěno u dětského pacienta preventivní sledování a dispenzarizace na pracoviště dětské onkologie.

Přehled nejčastějších nádorových predispozičních syndromů u dětí

Pokud genetické testování potvrdí přítomnost specifické germinální mutace u pacienta, případně rodinných příslušníků, je potvrzen genetický nádorový predispoziční syndrom. Mutace může být zděděná od jednoho z rodičů, nebo může vzniknout u pacienta de novo. Rodina je informována o rizicích rozvoje nádorů vázaných na příslušný syndrom, je navržen plán dispenzárních vyšetření dle míry rizika konkrétních typů nádorů (10).

Seznam nejčastějších genetických predispozičních syndromů s rizikem vzniku nádoru v dětském věku je v tabulce 1.

Beckwith-Wiedemannův syndrom: Incidence 1 : 13 700, až 85 % případů je sporadických, pouze 15 % je familiárních. Typickými klinickými projevy je nadměrný vzrůst, makroglosie, organomegalie, umbilikální hernie, novorozenecká hypoglykémie. Vázan je s rizikem vzniku nádoru ledviny (Wilmsův nádor), hepatoblastomu, neuroblastomu, ale i adrenokortikálního karcinomu, rhabdoidního nádoru či rhabdomyosarkomu. Jedná se především o embryonální typy nádorů s vrcholem výskytu do 3–5 let. V sekundární prevenci nádoru je doporučena ultrasonografie bříška co 3 měsíce do 6 let věku (12).

Neurofibromatosa typ I: Incidence 1 : 3500, jedná se autozomálně dominantní dědičnost mutace tumor supresorického genu NF1 (17q11.2). Typickým klinickým projevem jsou cafe au lait skvrny na kůži (počet > 6 s rozměrem > 5 mm), axilární pihy, vícečetné kožní neurofibromy, hamartomy duhovky, kostní anomálie, někdy lehká mentální retardace. NF1 je asociována se zvýšeným rizikem vzniku především nádorů CNS (gliomy optiku, hamartomy mozku, astrocytomy, plexiformní neurofibromy, ependymomy), fibrosarkomy, endokrinní nádory, leukemie. Pacienti vyžadují komplexní sledování (oční, neurologické evokované potenciály zrakové i sluchové, MRI mozku) (13, 14) (obrázek 2).

Komplex tuberozní sklerózy (TSC) je autozomálně dominantně dědičný syndrom s inci-

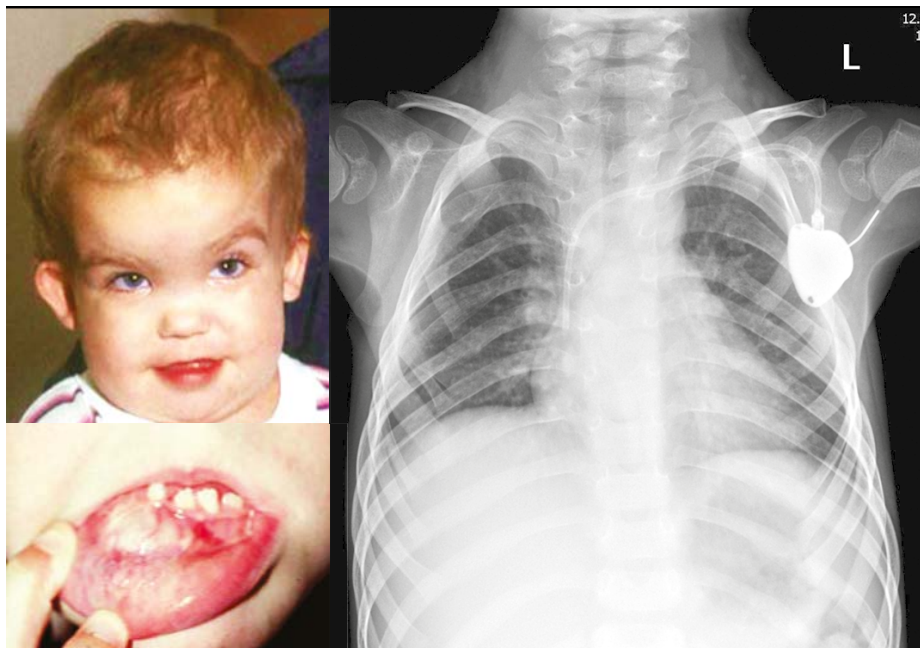
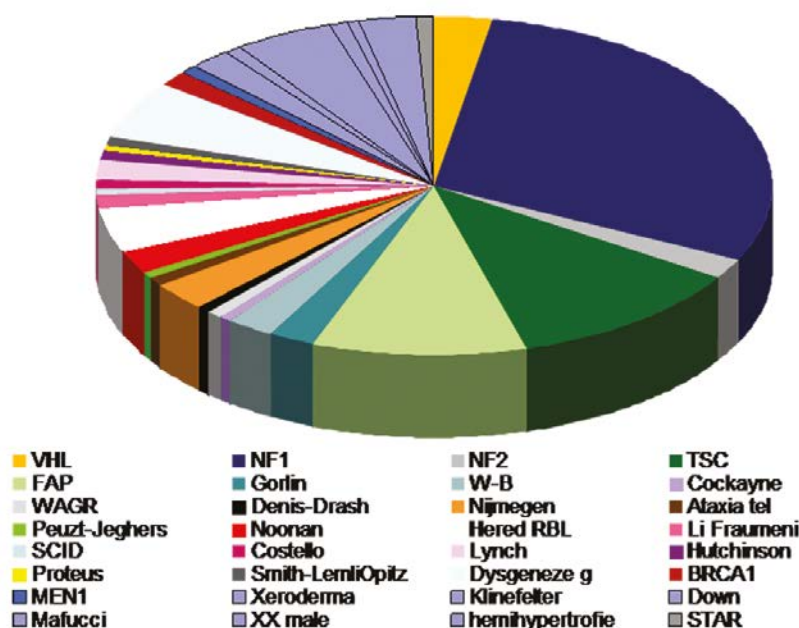
Obrázek 5. Nijmegen-breakage syndrom

denci 1:5 800. Většinou se jedná o de novo mutaci genu TSC1 (lokus 9q34) nebo TSC2 (lokus 16p13). Projevuje se tvorbou hamartomů prakticky v kterémkoli orgánu (kůže, mozek, ledviny, srdce). Typické jsou faciální angiofibromy, depigmentace kůže, fibrózní plaky a sítnicové hamartomy (obrázek 3). U novorozenců jsou časté vícečetné rhabdomyomy srdce, v dětském věku časté angiomyolipomy nebo drobné cysty ledvin. U dospívajících se může projevit subependymální astrocytom. Je zvýšené riziko vzniku karcinomu ledviny (13).

Li Fraumeni syndrom: Incidence 1:50 000, autozomálně dominantní typ dědičnosti. Dispozice se dědí cestou alely tumor supresorického genu TP53 s bodovou mutací (17p13). Nositelé mutace TP53 nemají specifické klinické změny vizáže, typická je rodinná anamnéza. U Li Fraumeni syndromu je vysoké riziko vzniku širokého spektra nádorů (sarkomy kostí a měkkých tkání, nádory mozku, prsu, leukemie, karcinomy, melanom, karcinomy chorioidálního plexu) v dětském věku (12, 14) (obrázek 4).

Nijmegen-breakage syndrom: Je způsoben mutací NBS1 genu s incidencí 1:70 000, častější je ve Střední a Východní Evropě u slovanské populace (Polsko, Čechy, Slovensko, Ukrajina, Rusko). Jedná se o autozomálně recesivní syndrom poruchy opravních (repair) genů. V klinice dominuje mikrocefalie zvyrazňující se s věkem, faciální dysmorfismus (ptačí tvář „tukana“ s ustupujícím čelem, prominujícím nosem a mikrognačií), růstová retardace, ovariální selhání u dívek, radiosenzitivita a poruchy imunity. Intelekt je obvykle normální. Riziko vzniku především hematologických malignit Hodgkinův lymfom, non-Hodgkinské lymfomy, leukemie obvykle ve věku do 10 let (13) (obrázek 5).

Syndrom familiární adenomatozní polyózy (FAP): Incidence 1:5 000–7 500, autozomálně dominantní typ dědičnosti mutace genu APC (lokus 5q21–22) s tvorbou množství (stovek až tisíců) adenomatozních polypů tlusté-

Obrázek 6. Gorlinův syndrom. Anomálie žeber bilat. – vpravo vidlicovitě rozdělené 2., 3. a 5. žebro, vlevo 3. a 4. žebro**Obrázek 7.** Soubor pacientů s predispozičními syndromy KDO FN Brno

Tabulka 2. Nejčastější sledované genetické syndromy na KDO

Syndrom	Absol. počet	%	Průměrný věk
Neurofibromatosis typ 1	44	28	1–14 let, medián 5 let
Komplex tuber. sklerózy	16	10	1–17 let, medián 2 roky
FAP	16	10	6–18 let, medián 12 let
Heredit. retinoblastom	12	8	0–3 roky, medián 6 měs.
Gonadální dysgeneze	8	5	6–18 let, medián 16 let
Nijmegen-breakage	4	3	1–14 let, medián 13 let
Von Hippel Lindau	4	3	2–13 let, medián 4 roky
Wiedemann-Beckwithův	4	3	1–2 roky, medián 1 rok
Neurofibromatosis typ 2	3	2	15–21 let, medián 15 let
Gorlinův	3	2	2–7 let, medián 7 let
Li Fraumeni	3	2	8–15 let, medián 15 let
Noonanové	3	2	0–8 let, medián 6 let
Xeroderma pigmentosum	3	2	6–15 let, medián 8 let
Neurofibromatosis typ 2	3	2	15–21 let, medián 15 let
BRCA1	2	1	14 m.–15 let, medián 15 let

ho střeva a rekta. Hrozí vysoké riziko maligního zvratu a karcinom střeva již v dětském a adolescentním věku. Endoskopické vyšetření střeva a kolonoskopie se provádí 1x ročně od 10–12 let, často je v prevenci rozvoje karcinomu nutná totální kolektomie před 20. rokem věku. Mutace FAP může být příčinou vzniku hepatoblastomu nebo dědičného hepatocelulárního karcinomu. Součástí syndromu mohou být osteomy a zubní abnormality nebo desmoidy (6, 13, 14).

Von Hippel-Lindau syndrom: Incidence 1:35 000 s autozomálně dominantní dědičností mutace genu VHL (lokus 3p25). Typické jsou hemangioblastomy v retině, mozečku, mozgovém kmeni a míše už v dětském věku. Z nádorů jsou to neuroendokrinní nádory, feochromocytom/paragangliom nebo karcinom ledviny. Komplexní preventivní péče musí být zahájena už v dětském věku pro nízký věk výskytu nádorů (12, 13).

Gorlinův syndrom je podmíněn autozomálně dominantním přenosem mutace PTCH genu (lokus 9q22.3). Je spojen především s rozvojem medulloblastomu u malých dětí do 2 let, basocelulárním karcinomem kůže do 10 let věku. Typické jsou dysmorfické znaky – makrocefalie, prominující čelo, hypertelorismus, vysoký vzrůst, malformace žebér (vidlicovitě žebra) a páteře, odontogenní cysty, mentální subnorma obrázek 6 (13).

Syndrom familiárního melanomu je způsoben autozomálně dominantním přenosem mutace v genu CDKN2A, vzácněji v CDK4 nebo MC1R. Na kůži jsou obvykle desítky dysplastických pigmentových névů. Nosiči mutace CDKN2A mají celoživotní riziko vzniku melanomu v 60–92 %, mimo to je zvýšené riziko vzniku dalších typů nádorů (astrocytom mozku, nádory

slinivky). Mutace CDKN2A by měla být vyšetřena u všech melanomů v dětském věku (13).

Soubor pacientů KDO s predispozičními nádorovými syndromy

Na Klinice dětské onkologie FN Brno dispenzarizujeme děti s nádorovými predispozičními syndromy od roku 2009. Za toto relativně krátké časové období sledujeme 32 genetických nádorových predispozičních syndromů u 143 dětí (obrázek 7 a tabulka 2). Iniciálně se děti ocitly v onkologické ambulanci až při diagnóze zhoubného nádoru, v posledních letech stoupá počet dispenzárních vyšetření při známé hereditární zátěži ještě před rozvojem zhoubného onemocnění. Onkolog vypracuje plán a časový rozvrh dispenzárních prohlídek, organizuje nejenom zobrazovací vyšetření v doporučených daných časových intervalech, ale i konziliární vyšetření dle individuální míry rizika a typu syndromu.

Závěr

Pediatr primárního kontaktu, který nejlépe zná dítě i jeho rodinu, hraje jednu z klíčových rolí v rozpoznání prvních známek možného genetického predispozičního syndromu a zabezpečení včasného genetického vyšetření pacienta. Při potvrzení genetického nádorového predispozičního syndromu zabezpečí další dispenzarizaci pacienta, případně dalších členů rodiny, na specializovaném pracovišti dětské onkologie.

Genetické testování, potvrzení genetického predispozičního nádorového syndromu u dětí s následnou dispenzarizací vede ke snížení mor-

bidity a mortality na zhoubné nádory u dětí a dospívajících.

V rychlé orientaci širokého spektra dědičných predispozičních syndromů mohou pediatrovi primárního kontaktu pomoci 2 útlé přehledné knížky věnované speciálně lékařům v první linii zdravotní péče (7, 15).

Na webových stránkách České onkologické společnosti www.linkos.cz je k dispozici seznam onkologických pracovišť s kontaktními údaji zajišťujících dispenzarizaci pacientů s prokázaným genetickým predispozičním nádorovým syndromem.

Literatura

- Schiffman JD, Keller JL, Jundy E, et al. Update on pediatric cancer predisposition syndromes. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1247–1252.
- American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003; 21(12): 2397–2406.
- Bjorge T, Cnattingius S, Lie RT, et al. Cancer risk in children with birth defects and their families: a population based cohort study of 5.2 million children from Norway and Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2008; 17(3): 500–506.
- Testa JR, Malkin D, Schiffman JD: Connecting molecular pathways to hereditary cancer risk syndromes. *ASCO Educ Book* 2013: 81–90.
- Foretová L. Hereditární malignity si zaslouží víc pozornosti než dosud: Kongresová review XXXIX. Brněnské onkologické dny 2015: 9–11.
- Závodná K, Milly M, Vavrová L, et al. Dědičné nádorové syndromy. *Onkolog* 2015; 10(2): 84–89.
- Škvor J, Průhová Š. Základy klinické genetiky pro klinickou praxi. *Genetika v primární péči: 5–6. Mladá fronta* 2014, *Genetika v primární péči*, ISBN 978-80-204-3413-5.
- Papakasama S, Tomlinson GE: Genetic predisposition and screening in pediatric cancer. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49(6): 1393–413.
- Rao A, Rothman J, Nichols KE. Genetic testing and tumor surveillance for children with cancer predisposition syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(1): 1–7.
- Foretová L, Petraková K. Dispenzarizace dědičných nádorových syndromů. *Klinická onkologie* 2009; 22: supplementum: 6–77.
- Ilenčíková D, Amidová O, Konečný M et al: Genetická konzultácia jako súčasť genetického vyšetrenia. *Onkolog* 2015; 10(2): 74–76.
- Teplick A. Screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatricians. *Eur J Pediatr* 2011; 170(3): 285–204.
- Foretová L, Macháčková E, Gaillyová R, et al. Hereditární nádorová onemocnění, kapitola 5, str 116–155 v monografii Foretová L, Svoboda M, Slabý O: Molekulární genetik v onkologii, Mladá fronta 2014, ISBN 978-80-204-3236-0.
- Field M, Shanley S, Kirk J. Inherited cancer susceptibility syndromes in paediatric practice. *J Pediatr Child Health* 2007; 4(4): 219–229.
- Kleibl Z, Novotný J. Hereditární nádorové syndromy. Vydavatelství Triton Praha, 2003.

Článek doručen redakci: 21. 6. 2015

Článek přijat k publikaci: 13. 7. 2015

MUDr. Viera Bajčiová, CSc.

Klinika dětské onkologie LF MU
a FN Brno
Černopolská 9, 625 00 Brno
vbajciova@fnbrno.cz

