

## POVEZANOST GENETSKIH SINDROMA S MALIGNIM BOLESTIMA DJEČJE DOBI

BERNARDA LOZIĆ\*

*Poznavanje udruženosti specifičnih kongenitalnih anomalija i tumora dječje dobi pomaže nam u otkrivanju djece s povećanim rizikom za malignu bolest. Iako su ovi sindromi izuzetno rijetki, u pedijatrijskoj hematologiji i onkologiji, važno ih je pravovremeno prepoznati radi poduzimanja specifičnih preventivnih mjera ili otkrivanja maligne bolesti prema već preporučenim standardima za svaki tip tumora. Budući da ovakvi bolesnici u genetskoj osnovi imaju udružen razvojni poremećaj i nasljednu predispoziciju za nastanak maligne bolesti, općenito imaju lošiju prognozu nego oboljela djeca bez kongenitalnih anomalija. Pretpostavlja se da povećana osjetljivost alteriranog tkiva i toksičnost standardne doze lijekova utječe na lošiji ishod liječenja. Stoga se obično u njihovom liječenju izbjegavaju standardni terapijski protokoli i u pravilu je potrebno uvođenje za njih specifičnog i ponekad individualnog terapijskog pristupa. Ovakav pristup poboljšava prognozu bolesti i ishod liječenja, a istovremeno daje mogućnost istraživanja bazičnog mehanizma karcinogeneze i nastanka razvojnih poremećaja.*

Deskriptori: GENETSKI SINDROM, MALIGNA BOLEST, GEN, DIJETE

### Uvod

Kliničko-morfološko ispitivanje djece oboljele od malignih bolesti i povezivanje kongenitalne anomalije, odnosno neuobičajenog nalaza u kliničkom statusu, s dijagnozom maligne bolesti, obično u početnoj fazi će učiniti pedijatar hemat/onkolog ili genetičar. U tome nam pomaže pretraživanje medicinske baze podataka za genske bolesti. Online Mendelian Inheritance of Man pomaže u dijagnostici i definiranju sindroma (1). Nakon otkrivanja specifične kongenitalne anomalije i sumnje na određeni sindrom, potrebno je standardno citogenetsko, kao i ciljano (specifično) molekularno testiranje, radi potvrde dijagnoze od strane genetičara.

Poznato je da konstitucijski molekularni defekt ima važnu ulogu u onkogenezi, što je dokazano povećanom učestalošću embrionalnih tumora kod sindroma Beckwit-Wiedeman ili pak leukemija kod djece sa sindromom Down (2). Vrijedi i obratno, pažljivo kliničko ispitivanje djece oboljele od malignih bolesti od strane genetičara, može otkriti među njima neprepoznate malformacijske sindrome (2). Gene povezane s nasljednim sindromom i malignom bolesti u osnovi možemo podijeliti u 2 tipa:

- tumor-supresorski geni;
- geni kontrolori stabilnosti genoma (engl. mismatch repair genes), koji imaju ulogu u popravku krivo sparenih baza (3).

Tumor supresorski geni se uglavnom prenose autosomno dominantno iz generacije u generaciju tj. vertikalnim putem, dok se geni odgovorni za stabilnost genoma uglavnom prenose autosomno recesivno. U ovom posljednjem slučaju, tipično kao za sve autosomno recesivne bolesti, obiteljska anamneza nam ne otkriva pojavu maligne bolesti, roditelji djeteta su

zdravi, izuzetno rijetko u konsangvinitetu, a pogođeno dijete je jedino u obitelji s kliničkom slikom vrlo rijetkog sindroma i s povećanim rizikom za razvoj maligne bolesti (4).

### Tumor-supresorski geni

Za razliku od onkogeni koji dovode do poremećaja u staničnoj proliferaciji, bilo zbog pojačane ekspresije gena ili nekontrolirane aktivacije onkogenih proteina, tumor-supresorski geni imaju suprotnu ulogu u kontroli staničnog rasta. Oni normalno inhibiraju staničnu proliferaciju i nastanak tumora. U mnogim su tumorima ovi geni nestali ili inaktivirani zbog čega prestaje funkcionirati negativna regulacija stanične proliferacije, a to pridonosi nekontroliranoj proliferaciji, koja je karakteristična za tumorske stanice (5).

Retinoblastomski gen (RB) je prototip tumor-supresorskog gena, čija inaktivacija dovodi do razvoja vrlo rijetkog embrionalnog tumora oka kod djece (retinoblastom). Novije studije pokazale su da mutacije koje uzrokuju nedo-

\*Klinička bolnica Split  
Klinika za dječje bolesti  
Klinički odjel za hematologiju, onkologiju,  
imunologiju i medicinsku genetiku

Adresa za dopisivanje:  
Dr. Bernarda Lozić, dr. med.  
Klinička bolnica Split  
Klinika za dječje bolesti  
21000 Split, Spinčićeva 1  
E-mail: blozic@kbsplit.hr

Tablica 1.  
Geni povezani s predispozicijom na Wilmsov tumor (WT)

Table 1  
Genes associated with Wilm's tumor (WT) predisposition

Naziv sindroma	Rizik za Wilms tumor (%)	Klinička slika	Odgovorni geni
Wilms tumor - Aniridija - Urogenitalne anomalije - Mentalna retardacija Sindrom (WAGR)	30-50	Aniridija, urogenitalne anomalije, mentalna retardacija	Delecija WT1 (Wilms tumor) i PAX6 gena (aniridija) u 11p13
Beckwith Wiedemann sindrom	<10	Egzoftalmus, makroglosija hiperinzulinizam, hemihipertrofija	Moguće više od jednog gena na 11p15 je inaktivirano mutacijama ili greškom imprintinga
Densy Drash sindrom	30-50	Difuzna mezigijalna skleroza, ambiguožno spolovilo	WT1 krivo smisljena mutacija
Izolirana hemihipertrofija	<2	Hemihipertrofija	
Obiteljski WT	15-30	Nespecifična	FWT1 17p, FWT2 19q+drugi

Prema: Tischkowitz M, Elisabeth R. Inherited cancer in children: practical/ethical problems and challenges. Eur J Cancer 2004; 40 (16): 2459-70.  
In: Tischkowitz M, Elisabeth R. Inherited cancer in children: practical/ethical problems and challenges. Eur J Cancer 2004; 40 (16): 2459-70.

statak funkcionalnog proteina RB nisu ograničene samo na retinoblastome već pridonose nastanku mnogih već poznatih malignih tumora (karcinom dojke, osteosarkom) (6). Osim konstitucijske nasljedne mutacije u samo jednom genu kao što je RB gen, u drugim slučajevima konstitucijske mutacije različitih gena, pojedinačno ili pak udružene zajedno, uzrokuju razvojne poremećaje (anomalije). Time je rizik za razvoj tumora veći. Primjer je nastanak Wilmsova tumora (WT) ili tumora bubrega kod djece, koji se javlja uglavnom sporadično (1/10000) i čini 6-7% svih malignoma dječje dobi (7). Glavni mutirani gen u sporadičnim slučajevima je WT1 gen, koji je isključivo mutiran u somatskim stanicama i ne može se dokazati u uzorku stanica koje nisu tumorske. Obiteljski tip nalazimo u

manje od 1% slučajeva, a u specifičnim prirođenim malformacijskim sindromima nalazimo ga u oko 2% (7). Poznati klinički sindromi s predispozicijom za nastanak Wilmsova tumora su prikazani u tablici 1.

*Beckwith-Wiedemann sindrom* je kompleksni multigenetski poremećaj uzrokovan oštećenjem gena regulatora rasta na kromosomu 11p15. Klinički je karakteriziran hipoglikemijom, makroglosijom, makrosomijom, hemihipertrofijom, defektom trbušne stijenke, karakterističnim udubljenjima ili brazdama na usnama (Slika 1). Ukupni rizik od nastanka maligne bolesti je 7,5%. Najčešći maligni tumori su Wilmsov tumor i hepatoblastom. Rizik je povećan u prvih pet godina života. Preporuča se svaka tri mjeseca ultrazvučna pretraga abdomena, a i povremeni skrining na metabolite kateholamina i  $\alpha$ -fetoprotein.

Od drugih važnijih kliničkih sindroma povezanih s konstitucijskim mutacijama ili delecijom u tumor supresorskim genima poznati su:

- *Frasier sindrom* s mutacijom u WT1 genu (11p13), koji je važan za normalnu morfogenezu urogenitalnog sustava. Klinički se prepoznaje kod XY ženskog fenotipa s gonadnom dizgenezom i nefropatijom, a bolesnici imaju povećan rizik za razvoj gonadoblastoma i Wilmsova tumora (8).

- *Gardner sindrom* s mutacijom u APC genu (5q21-22), klinički se manifestira cistama čeljusti, epidermalnim cistama i kongenitalnom hipertrofijom pigmentnog epitela retine. Povećan je rizik za nastanak hepatoblastoma, karcinoma kolona i drugih gastrointestinalnih karcinoma (8).
- *Peutz-Jegerson sindrom* s mutacijom u STK11 (LKB1) na 19p13,3 genu se klinički manifestira mukokutanom pigmentacijama i nazalnom polipozom. Bolesnici podliježu povećanom riziku kako za gastrointestinalne tako i za tumore izvan gastrointestinalnog sustava uključujući karcinom dojke, pankreasa, karcinome reproduktivnog sustava i bronhogene karcinome (8).
- *Neurofibromatoza tip 1* koja zahvaća 1/30000 osoba, a glavna obilježja su café-au-lait pjege, periferni neurofibromi, nizak rast, skolioza i poteškoće učenja. Kod ove bolesti nalazimo NF1 gen (mogući tumor supresor gen). Najčešće maligne bolesti su leukemija i maligne alteracije perifernih neurona (8).

#### Geni popravka DNA

DNA popravljaju brojni mehanizmi čuvajući svojim djelovanjem ispravnost genetske poruke (4). Poremećaji popravka DNA su opisani u svega nekoliko rije-



Preuzeto iz: www.infobiogen.fr/services/chromcancer/Kprone...

Slika 1.  
*Beckwith-Wiedemann sindrome*

Figure 1  
*Beckwith-Wiedemann syndrome*

tkih stanja (sindroma) uglavnom naslijeđenih po autosomno recesivnom obrascu nasljeđivanja. Vrlo često su povezani s kongenitalnim anomalijama: nizak rast, slabo napredovanje i rana pojava multiplih ili neobičnih tumora (7). Kliničke slike važnijih sindroma su pokazane u tablici 2.

U čovjeka su geni popravka DNA otkriveni uglavnom proučavanjem osoba koje pate od nasljednih bolesti uzrokovanih nemogućnošću popravka oštećenja DNA (4).

*Xeroderma pigmentosum (XP)* je najintenzivnije proučavana. Pojedinci s ovom bolešću su osjetljivi na UV zračenje i razvijaju multiple karcinome kože na području tijela izloženih sunčevu svjetlu. Oboljeli ne mogu provoditi popravak DNA izrezivanjem nukleotida. Molekularnim kloniranjem otkriveno je sedam različitih gena popravka (označenih s XPA do XPG) koji su mutirani u osoba oboljelih od XP (4).

*Fankonijeva anemija (FA)* čiju dijagnozu je teško postaviti, čini heterogenu skupinu poremećaja popravka DNA (7). FA je karakterizirana niskim rastom, ši-

rokim spektrom kongenitalnih anomalija skeleta i bubrega, sklonošću razvojnim poremećajima rada koštane srži i akutnom mijeloidnom leukemijom (AML) (9). Dijagnostičko ispitivanje treba provesti ako postoji i minimalna klinička sumnja, krvno srodstvo u obitelji ili pak postojanje oboljelih članova obitelji od ove bolesti (7). Stanice oboljelih od FA pokazuju preosjetljivost na agense koji stvaraju poprječne sveze, kao što su alkilirajući agensi (Diepoxybutan, Mitomycin) koji induciraju povećan broj lomova kromosoma (7).

Poznato je 11 komplementarnih grupa, a od njih 8 su klonirani geni i svi uključeni u DNA popravak (10). Odnedavno je poznato da je FANCD1 u biti BRCA2 mutacija, a osobe s ovom mutacijom na oba alela pokazuju FA fenotip, raniju pojavu leukemije i povećan rizik za razvoj meduloblastoma i Wilms tumora (11). Prosječna dobna granica pojave simptoma poremećene hematopoeze je 7 godina i jedino liječenje je transplantacija krvotvornih matičnih stanica, a i nakon toga preživjeli imaju povećan rizik razvoja solidnih tumora (12).

Od drugih vrlo rijetkih sindroma koji u osnovi imaju poremećen popravak DNA su:

- *Bloomov sindrom* s mutacijom u BLM genu na 15q26.1 koji kodira DNA heliksazu, povećana je izmjena sestrinskih kromatida. Klinički znakovi su retardacija rasta, hipoplazija zubi (molari) i osip na licu tipa telangijektazije. Bolesnici podliježu povećanom riziku za razvoj leukemije, limfoma i Wilmsova tumora (8).
- *Wernerov sindrom* s mutacijom u WRN genu smještenom na 8p11-12, klinički se prepoznaje pojavom katarakte, niskim rastom i preranim starenjem. Kod ovih bolesnika je povećano izlučivanje hijaluronske kiseline u urin, a primarni tumori koji se javljaju su sarkom i melanom (7).
- *Routhmund-Thomsonov sindrom* s mutacijom gena RECQL4 na kromosomskoj lokaciji 8q24.3, klinički se prezentira poikilodermijom, kataraktom, tankom kosom ili alopecijom, fotosenzitivnošću, anomalijama skeleta, hipogonadizmom i niskim rastom. Povećan je rizik za osteosarkom i kožne tumore (8).

Tablica 2.

Karakteristike glavnih poremećaja DNA popravka

Table 2

Features of the main DNA repair disorders

Sindrom	Incidencija nasljeđivanja	Primarni tumor	Povezanosti tumora i kl. slike	Kromosomska lokacija	Klonirani geni
Ataxia Telengiktazija	AR, 1/40000-1/100000	limfom, leukemija	Telengijektazije, imuno-deficijencija, cerebelarna ataksija, radiosenzitivnost, Ca dojke u heterozigota	11q22	ATM
Nijmegen Breakage Sindrom	AR, nepoznata, povećana u istočnoj Evropi	limfom	Mikrocefalija, usporen razvoj, imunodeficijencija	8q21	NBS
Fankonijeva Anemija	AR, 1/300000, povećana u Aškenazi Židova	AML	Karcinom skvamoznih stanica, pancitopenija, nizak rast, kongenitalne anomalije: skeleta, bubrega	16q24, 9q22.3, 3p25.3, 6p21-22, 11p15, 9p13, 2p16	FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCI, FANCL
Bloomov Sindrom	AR, nekoliko stotina širom svijeta, povećana u Aškenazi Židova	leukemija, limfom	Karcinomi kože, drugi solidni tumori, nizak rast, eritematozne lezije osjetljive na sunčevo svjetlo	15q26.1	BLM

Prema: Tischkowitz M, Elisabeth R. Inherited cancer in children: practical/ethical problems and challenges. Eur J Cancer 2004; 40 (16): 2459-70.  
In: Tischkowitz M, Elisabeth R. Inherited cancer in children: practical/ethical problems and challenges. Eur J Cancer 2004; 40 (16): 2459-70.



Preuzeto s web stranice: leeworks.net/DDS/speech.html

Slika 2.  
*Sindrom Down*

Figure 2  
*Down Syndrome*

### Kromosomski aberacije i tumori dječje dobi

Skup staničnih kromosoma naziva se kariotip. Kariotip diploidne (2n) normalne stanice ima 46 kromosoma. Poremećaj broja i strukture kromosoma nazivamo *kromosomskom aberacijom*. Svaki poremećaj broja ili ustroja kromosoma uzrokuje teške poremećaje funkcije, koji izazivaju višestruka oštećenja fenotipa izražena već u intrauterinom životu. Oni često uzrokuju embrijsku ili fetalnu smrt, a malformirana novorođenčad obično umire rano nakon rođenja (4).

Strukturne kromosomske aberacije povezane s malignim bolestima dječje dobi

Najbolje poznate su delecije kratkog kraka kromosoma 11 koje značajno povećavaju rizik pojave Wilmsova tumora, a pojava tumora se tumači gubitkom gena WT1 koji inače sprečava razvitak tumora. Slično se tumači i nastanak retinoblastoma pri deleciji duljeg kraka kromosoma 13 na kojem se nalazi tumor supresorski gen RB (13). Kromosomske translokacije nalazimo kod leukemija dječje dobi i smatra se da nisu jedine

koje uzrokuju leukemiju. Istraživanja monozigotnih blizanaca oboljelih od leukemije pokazala su da kromosomske promjene nastaju još prenatalno, tj. u vrijeme fetalne hematopoeze (14). Poznato je da se Philadelphia kromosom (recipročna translokacija između kromosoma 9 i 22 koja zahvaća onkogene) ne nasljeđuje, nego nastaje u krvotvornom tkivu nakon oplodnje (4).

Numeričke kromosomske aberacije povezane s dječjom dobi

*Downov sindrom (SD)* je udružen s povećanom učestalošću leukemije što je prvi put opisano 1957. (Slika 2) (15). Kasnije studije osobito velika populacijska istraživanja malignih bolesti kod SD su pokazale povećan rizik ove djece za leukemiju i do 20 puta u odnosu na opću populaciju djece (15, 16).

Jedna ili više kopija kromosoma 21 pojedinačno ili u kombinaciji s drugim kromosomskim aberacijama je pronađena kod 23% svih odraslih i dječjih akutnih limfatičnih leukemija (ALL) (17). Djecu s poremećajem mijelopoetskih stanica kod trisomije 21 dijelimo na: tranzitornu abnormalnu mijelopoezu (TAM), mijelodisplaziju (MDS) i akutnu mijeloičnu leukemiju (AML). U sva tri poremećaja pronađena je mutacija u GATA-1 genu, transkripcijskom faktoru koji je nužan za normalan razvoj megakariocita, eritrocita, eozinofila i masnih stanica (18). MDS i AML su dio jednog kliničkog entiteta poznatog kao mijeloička leukemija Down sindroma. Mijeloička leukemija, posebice akutna megakarioblastična (AML-M7) čini 50% svih leukemija koje se javljaju kod djece sa

sindromom Down, a vrlo je rijetka kod ostale djece (19). Vrlo malo se zna o pokretačkom mehanizmu koji dovodi do ovog tipa leukemije (20).

Osnovne karakteristike ovog entiteta je s jedne strane ekstremna osjetljivost na kemoterapiju, dok s druge strane djece podliježu vrlo visokoj stopi terapijske toksičnosti što je i najčešći uzrok smrti kod njih (21, 22). Poznato je da je osjetljivost na citozin arabinozid (ara-C) povećana, sekundarno radi povećane ekspresije gena, smještenog na kromosomu 21 za cistationin-beta sintentazu. Kod SD je promijenjen metabolizam lijekova vjerojatno kao rezultat općeg mehanizma preosjetljivosti tih stanica na apoptozu, kao i promijenjene ekspresije GATA-1 gena. Nove tehnologije (microarray) obećavaju identifikaciju novih genskih točaka bitnih u razumijevanju specifičnog odgovora na terapiju svake specifične citogenetske leukemijske subgrupe (23, 24). Numeričke kromosomske aberacije povezane s tumorima dječje dobi prikazane su u tablici 3 (25).

### Zaključak

Rizik od maligne bolesti kod pojedinih genetskih sindroma je povećan. Iako se pojavljuju izuzetno rijetko, njihova povezanost s tumorima dječje dobi je od iznimne važnosti za oboljelo dijete, zbog primjene specifičnog terapijskog pristupa. S druge strane praćenje ovih sindroma, pomaže pri bazičnim istraživanjima u povezanosti između genetske osnove odgovorne za razvojni poremećaj i predispozicije za malignu bolest.

Tablica 3.  
*Numeričke kromosomske aberacije povezane sa tumorima dječje dobi*

Table 3  
*Numerical chromosome abnormalities associated with childhood cancers*

SINDROM	TUMOR DJEČJE DOBI
Down sindrom (trisomija 21)	Leukemija, tumori zametnih stanica
Trisomija 18	Wilmsov tumor
Turner sindrom (45,X; druge rijetke forme)	Neuroblastom, Wilmsov tumor
Klinefelterov sindrom (47,XXY; druge rijetke forme)	Tumori zametnih stanica

Prema: Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004; 23: 6429-44.  
In: Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004; 23: 6429-44.

## LITERATURA

1. Plon SE, Nathanson K. Inherited susceptibility for pediatric cancer. *Cancer J* 2005; 11 (4): 255-67.
2. Merks JH, Caron HN, Hennekam RC. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. *Am J Med Genet A*. 2005; 134 (2): 132-43.
3. Cornelisse CJ, Devilee P. Facts in cancer genetics. *Patient Edu Couns* 1997; 32 (1-2): 9-17.
4. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija, Peto, obnovljeno i izmijenjeno izdanje, Medicinska Naklada, Zagreb 2002.
5. Cooper GM and Hausman RE. *The cell: A Molecular Approach, Third Edition*, Copyright 2004.
6. Gottardis MM, Saceda M, Garcia-Morales P, Fung YK, Solomon H, Sholler PF et al. Regulation of retinoblastoma gene expression in hormone-dependent breast cancer. *Endocrinology* 1995; 136 (12): 5659-65.
7. Tischkowitz M, Elisabeth R. Inherited cancer in children: practical/ethical problems and challenges. *Eur J Cancer* 2004; 40 (16): 2459-70.
8. Clericuzio CL. Recognition and management of childhood cancer syndromes: a systems approach. *Am J Med Genet* 1999; 89 (2): 81-90.
9. Tischkowitz MD, Hodgson SV. Fanconi anaemia. *J Med Genet* 2003; 40 (1): 1-10.
10. Levitus M, Rooimans MA, Steltenpool J, Cool NF, Oostra AB, Mathew CG et al. Heterogeneity in Fanconi anemia: evidence for two new genetic subtypes. *Blood* 2003; 20: 20.
11. Wagner JE, Tolar J, Levran O, Scholl T, De Enbaugh A, Satagopan J. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia and fanconi anemia. *Blood* 2004; 8: 8.
12. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi's anemia. *Blood* 2003; 101: 822-5.
13. Heim S, Mitelman F. *Cancer Cytogenetics*. 2. izd. New York: Wiley-Liss. Inc 1995.
14. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003; 102: 2321-33.
15. Krivit W, Good RA. Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia; report of a nationwide survey. *American Journal of Disease in Childhood* 1957; 94: 289-93.
16. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet*, 2000; 355: 165-9.
17. Berger R. Acute lymphoblastic leukemia and chromosome 21. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 94: 8-12.
18. Ahmed M, Sterberg A, Hall G, Thomas A, Smith O, O'Marcaigh A et al. Natural history of GATA-1 mutations in Down syndrome. *Blood*, 2004; 105: 2480-6.
19. Robinsom L, Neglia J. Epidemiology of Down syndrome and childhood acute leukemia. In: McCoy E, Epstein C, editors. *Oncology and immunology of Down syndrome*. New York (NY): Alan R. Liss, Inc. 1987; 19-32.
20. Ives JH, Dagna-Bricarelli F, Basso G, Antonarakis SE, Cotter FE, Nižetić D. Increased levels of a chromosome 21 encoded tumour invasion and metastasis factor (TIAM 1) mRNA in bone marrow of Down syndrome children during the acute phase of ALM(M7). *Genes Chromosomes Cancer* 1998; 23: 61-6.
21. Lange BJ, Kobrinsky N, Barnard DR, Arthur DC, Buckley JD, Howells et al. Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. *Blood* 1998; 91: 608-15.
22. Craze JL, Harrison G, Wheatley K, Hann IM, Chessells JM. Improved outcome of acute myeloid leukaemia in Down's syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 1999; 81: 32-7.
23. Belkov VM, Krynetski EY, Schuetz JD, Yanishevski Y, Masson E, Mathew S et al. Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukemia: a mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation. *Blood* 1999; 93: 1643-50.
24. Taub JW, Ge Y. Down syndrome, drug metabolism and chromosome 21. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44 (1): 33-9.
25. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004; 23: 6429-44.

## Summary

## THE CONNECTION BETWEEN GENETIC SYNDROMES AND CHILDHOOD MALIGNANCIES

B. Lozić

*Comprehension of the well-established association of specific congenital anomalies with childhood cancers enables us to recognize the children with increased cancer risk. Although these syndromes are rare in pediatric hematology and oncology, their identification is very important because of the specific screening measurement or cancer screening guidelines for each type of cancer. Since those patients have basic genetic defects, associated with the development delay and inherited predisposition to malignancies. It is assumed that the increased sensitivity of the mutated tissues and the toxicity of the standard dosage contribute to the poor outcome of the treatment. Therefore, their treatment is excepting common standard protocols, and provide them with specific and, sometimes, individual therapeutic approach. These approaches improve the prognosis and the outcome of the treatment, and also provide an opportunity to investigate the basic mechanisms of tumor genesis and development delay.*

Descriptors: GENETIC SYNDROME, MALIGNANT DISEASE, GENE, CHILD