

Förslag till åtgärder vid familjär mutation i *TP53*-genen

Introduktion

Dessa riktlinjer avseende handläggning vid påvisad medfödd mutation i *TP53*-genen (tumor protein p53) har framtagits inom ramen för SWEA-studien, där familjer som enligt klinisk rutin uppfyller kriterier för analys av *BRCA1/2* också erbjuds testning av ett flertal andra gener, inklusive *TP53*. Då ingen selektion utöver detta föregår beslut om *TP53*-testning så är riktlinjerna primärt inriktade på uppföljning och omhändertagande. Dokumentet inleds med konkreta rekommendationer om åtgärder, och följs av en bakgrund inklusive litteraturhänvisningar.

Riktlinjer för uppföljning och omhändertagande vid påvisad *TP53*-mutation

Fördjupad onkogenetisk utredning

- Förnyad genomgång av släktrådet med särskilt fokus på om familjen uppfyller kriterier för Li-Fraumeni syndrom (LFS), Li-Fraumeni Like syndrom (LFL) och/eller Chompret-kriterierna. Se Appendix 1 för definitioner.
- Ställningstagande till ev. kompletterande segregationsanalys.

Uppföljning - bröstcancerrisk (kvinnor)

- Klinisk bröstundersökning var 6-12 månad från 20 års ålder.
- Årlig bildundersökning av bröstet med MRT och mammografi från 20 års ålder, eller från 5 år före yngsta bröstcancerinsjuknande om detta är tidigare.
 - För kvinnor 20-30 år kan man överväga att endast utföra MRT för att reducera stråldos.
- Information om möjlighet till riskreducerande bilateral profylaktisk mastektomi.

Uppföljning – övrig cancerrisk (bägge könen)

- Individier med *TP53*-mutation rekommenderas centraliserad uppföljning hos specialintresserat medicinskt team, inkluderande barnonkologisk expertis.
- Förekomst av en medfödd *TP53*-mutation hos en familj som uppfyller kriterier för LFS innebär en mycket hög risk för ett flertal cancerformer - vanligast kvinnlig bröstcancer, sarkom, binjurebarkscancer och hjärntumörer, men även många andra cancerformer har rapporterats. Medicinsk personal och mutationsbärande familjer bör göras medvetna om att inga uppföljningsprogram med säkerhet kunnat visas leda till ökad överlevnad vid LFS. Enligt klinisk konsensus så rekommenderas:
 - Årlig klinisk undersökning från ålder då en mutation i *TP53* identifieras, inkluderande neurologstatus, hudundersökning och blodstatus inklusive differentialräkning.
 - Mutationsbärare bör instrueras att söka medicinsk hjälp (kontakta teamet) vid oförklarade symptom, särskilt huvudvärk, skelettsmärta eller symptom från mag/tarmkanalen.

- Riktade undersökningar utgående från den familjespecifika sjukdomshistorien rekommenderas ofta, inga säkra evidens finns dock om detta är effektivt, se vidare nedan.
- Enligt en aktuell studie [1] kan ett mer intensivt uppföljningsprogram under barnåren vara förknippat med förbättrad överlevnad vid LFS. Detta innefattar årlig MRT hjärna (hjärntumör), årlig helkropp-MRT (sarkom), ultraljud av buken/bäckenet och biokemiska tester på urin och blod var 3-4 månad (binjurebarkscancer) samt komplett blodstatus var 4 månad (leukemi/lymfom). För ytterligare detaljer, se Appendix 2. Liknande mer intensiva kontrollprogram bör tills vidare ske inom ramen för kliniska studier.
- Det finns ett flertal studier som beskriver familjer med *TP53*-mutationer som förefaller ha lägre penetrans än den klassiska bilden vid LFS. Då SWEA-studien utgår från familjär bröstcancer så är det sannolikt att vi kommer identifiera liknande familjer. Här måste ansvarig läkare tillsammans med familjen (och vb konsensusgruppen i SWEA-studien) göra en bedömning från fall till fall om det finns skäl att framför allt fokusera på uppföljning av bröstcancerrikt, snarare än det mer ambitiösa gängse uppföljningsprogrammet vid LFS.

Behandling av diagnosticerad malignitet

- Vid behandling av cancersjukdom hos personer med *TP53*-mutation så bör man i möjligaste mån undvika strålbehandling, för att minimera risken för uppkomst av strålningsinducerade sekundära maligniteter.
- Vid diagnosticerad bröstcancer rekommenderas total mastektomi snarare än bröstbevarande kirurgi, dels för att undvika postoperativ strålbehandling, och dels för att minimera risken för nya brösttumörer. Man kan även diskutera möjligheten av bilateral mastektomi med kvinnan i detta sammanhang. P.g.a. hög sannolikhet för HER2-positiv bröstcancer skall HER2-status alltid fastställas, vid behov även retrospektivt.

Genetisk vägledning till familjen

- Möjlighet till konventionell fosterdiagnostik (moderkaksbiopsi) eller preimplantatorisk genetisk diagnostik finns om mannen eller kvinnan i det gravida paret är påvisad bärare av en mutation i *TP53*.
- Förstegradssläktingar till mutationsbärare rekommenderas genetisk vägledning och ställningstagande till eventuell presymptomatisk testning. Detta innefattar också barn, vilket ställer särskilda krav på informationsprocessen.
- Även förstegradssläktingar som väljer att avstå från mutationstestning kan erbjudas kliniska kontroller enligt ovan, om de så önskar.

Bakgrund

Litteraturgenomgång

Litteraturgenomgång har gjorts i ett försök att gå igenom relevanta artiklar i PubMed-databasen publicerade 2000-2012 med söktermen "Li-Fraumeni Syndrome", en genomgång som säkerligen inte blivit fullständig. En nyligen publicerad studie av Villani et al visar en överlevnadsfördel vid intensivt uppföljningsprogram för patienter med LFS [1]. Denna har bedömts som särskilt relevant varför samtliga senare publicerade artiklar som refererar till denna har identifierats.

Sökning efter aktuella internationella guidelines för LFS har genomförts. Endast två dokument har uppdaterats under 2012 och därmed tar ställning även till artikeln av Villani et al. De flesta av rekommendationerna på föregående sidor baserar sig på amerikanska National Comprehensive Cancer Networks "NCCN Guidelines Version 1.2012" [2] samt en sammanställning av den brittiska cancergenetikern Gareth Evans publicerad på webbtjänsten UpToDate, daterad juni 2012 [3]. Slutligen har hänsyn även tagits till översiktsartikeln för LFS i GeneReviews, som dock inte uppdaterats sedan februari 2010 [4].

TP53 och Li-Fraumeni syndrom (LFS)

Li-Fraumeni syndrom (LFS, OMIM #151623) är ett autosomt dominant ärftligt tillstånd kopplat till förhöjd cancerisk och tidigt insjuknande. LFS identifierades via epidemiologiska studier innan den bakomliggande genetiken var känd [5,6]. En familj uppfyller de klassiska kriterierna för LFS om probanden insjuknat i sarkom före 45 års ålder, en förstegradssläkting fått någon malign sjukdom före 45 års ålder och en ytterligare första- eller andrageradssläkting fått någon malign sjukdom före 45 års ålder, alternativt sarkom oavsett ålder [7]. 1990 kunde man visa att medfödda mutationer i genen *TP53* (tumor protein p53) orsakade LFS [8], och man har senare sett att knappt 80% av familjer som uppfyller kriterierna för LFS har detekterbara *TP53*-mutationer. Den rapporterade prevalensen av sjukdomsassocierade mutationer i *TP53* är 1/5000-1/20000 [9]. Trots att flera andra gener (inklusive *CHEK2*) föreslagits vara ansvariga för resterande fall av LFS så har detta inte kunnat leda i bevis [10].

Andra kliniska kriterier än LFS har upprättats som har högre sensitivitet men lägre specificitet avseende sannolikheten att identifiera en konstitutionell mutation i *TP53*, de s.k. "Li-Fraumeni Like" (LFL) kriterierna enligt Birch och Eeles, och de franska Chompret-kriterierna (se Appendix 1 avseende definitioner av LFS, LFL och "Chompret 2009"). En stor amerikansk studie jämförde dessa kriterier hos 525 familjära fall som remitterats för *TP53*-analys. Studien visade att den mest framgångsrika strategin var att kombinera de klassiska kriterierna för LFS med de dåvarande Chompretkriterierna, vilket detekterade 71/75 familjer med påvisad mutation (95% sensitivitet, 52% specificitet). Genom att modifiera Chompret-kriterierna till att även innefatta enstaka fall av plexus choroideus-tumörer så erhöles en sensitivitet på 99%. LFL-kriterierna var mindre värdefulla i detta sammanhang, så en kombination av kriterierna för LFS samt de modifierade "Chompret 2009" kan således rekommenderas som grund för beslut om klinisk analys av medfödd *TP53*-mutation [11,12].

Man bör notera att inom ramen för SWEA-studien utnyttjas inte ovanstående selektionskriterier, då samtliga kvinnor som inom rutinsjukvård genomgår *BRCA1/2*-testning erbjuds testning även av *TP53* och ett flertal andra gener. Vid påvisad *TP53*-mutation så är det dock mycket viktigt att göra en förnyad bedömning av släkträdet och konfirmera alla relevanta diagnoser, då man har visat i tidigare studier att det komplexa

cancerpanoramat vid LFS ofta är underrapporterat vid släktanamnes. I en studie angavs att medan bröstcancerdiagnoser nästan alltid var korrekt angivna av släktingar, så var övriga LFS-relaterade diagnoser endast korrekta i 55% av fallen, vilket hade inneburit att man felaktigt hade kommit till slutsatsen att mindre än hälften av familjerna borde ha erbjudits testning av *TP53* [13].

LFS, tumörspektrum och cancerrisker

LFS är kopplat till en hög risk för ett flertal olika maligna sjukdomar, vissa med insjuknande redan under de tidiga barnåren. Man har identifierat fyra "core cancers" som representerar c:a 80% av samtliga LFS-tumörer: sarkom, premenopausal bröstcancer, hjärntumörer och binjurebarkscancer. Särskilt binjurebarkscancer och plexus choroideus-tumörer i hjärnan förefaller vara starkt förknippade med *TP53*-mutationer. För primärdata till nedanstående sammanställning av "core cancers", se främst [9,11,14].

Bröstcancer utgör 25-32% av LFS-relaterade cancersjukdomar. Det rör sig främst om premenopausal bröstcancer där medianåldern för insjuknande angivits till 32-34 år. Även mycket tidiga bröstcancerfall finns rapporterade, och i en studie rapporterades 32% av bröstcancerfallen ske före 30 års ålder, och mycket få efter 50 års ålder. Manlig bröstcancer har inte rapporterats vid LFS, vilket innebär att för kvinnor i åldersspannet 16-45 år så är bröstcancerrisken helt dominerande, och utgör c:a 80% av cancerfallen i denna subgrupp [15].

Nyligen har retrospektiva studier påvisat en mycket hög andel (63-83%) HER2-positiva brösttumörer hos kvinnor med mutation i *TP53* [16-18]. Detta är mycket intressant såväl tumörbiologiskt som kliniskt, då specifik behandling finns tillgänglig. HER2-status bör därför om möjligt alltid fastställas hos *TP53*-mutationsbärande kvinnor med bröstcancer.

Sarkom är vanligt förekommande vid LFS, där en ökad risk för nästan alla sarkomtyper förutom Ewing sarkom har rapporterats. Mjukdelssarkom utgör 16-20% av alla LFS-relaterade cancerfall, medan 11-15% är osteosarkom. Osteosarkomen uppträder främst i tonåren, med en medianålder på 15-17 år. Medianåldern för insjuknande i mjukdelssarkom är 14-20 år, men här ses en asymmetrisk fördelning med högst incidens i åldern 0-10 år, och en högre risk att insjukna i mjukdelssarkom än osteosarkom efter 20 års ålder.

Hjärntumörer som glioblastom, astrocytom och medulloblastom är överrepresenterade vid LFS. Särskilt den ovanliga formen plexus choroideus carcinom förefaller vara mycket starkt kopplad till konstitutionell *TP53*-mutation [11], även om detta nyligen inte kunde verifieras i en mindre svensk studie [19]. Hjärntumörer utgör 10-14% av cancerfall vid LFS. Medianåldern för insjuknande är angiven till 16 år, med en bifasisk åldersfördelning där man ser högst incidens i åldern 0-10 år, lägre risk i åldern 10-20 år, och därefter åter en högre sannolikhet att insjukna i hjärntumör.

Binjurebarkscancer utgör 7-14% av LFS-relaterade cancerformer. Medianåldern för insjuknande är angiven till 3-10 år. Då sporadisk binjurebarkscancer är mycket sällsynt i barnåren så finns det starka skäl att överväga testning av *TP53* hos alla barn med denna tumörform.

Avseende resterande 20% cancerfall vid LFS så är läget mer oklart, och olika studier har beskrivit en förhöjd risk för tidigt insjuknande i bland annat leukemi/lymfom, lungcancer, kolorektalcancer, ventrikelcancer, melanom och annan hudcancer, prostatacancer, Wilm's tumör och livmodercancer. För en djupare genomgång av tumörspektrum

så hänvisas till IARC:s *TP53*-databas (<http://www-p53.iarc.fr/>) samt utmärkta översiktsartiklar i ämnet [2-4].

Livstidsrisken att insjukna i cancersjukdom vid LFS är mycket hög, och har i en fransk studie estimerats till 73% för män och nästan 100% för kvinnor [15]. I denna studie angavs den kumulativa cancer risken för män till 19% före 15 års ålder, 27% i åldersspannet 16-45 år och 54% >45 år. Motsvarande risker för kvinnor var 12%, 82% och 100%. I en amerikansk studie utgående från indexindivider med mjukdelssarkom i barnåren beräknades den kumulativa cancer risken för manliga mutationsbärande släktingar vara 10%, 21%, 33% och 68% vid respektive 20, 30, 40 och 50 års ålder. I alla åldersspann hade kvinnor högre cancer risk, med den kumulativa risken angiven till 18%, 49%, 77% och 93% [20]. Skillnaden mellan könen beror främst på den höga risken för premenopausal bröstcancer hos kvinnor, men enligt den amerikanska gruppen ses en högre cancer risk för kvinnor även om man exkluderar könsspecifika diagnoser (bröstcancer, äggstockscancer och prostatacancer) i analysen. Tumörspecifika riskestimat har inte med säkerhet kunnat fastställas vid LFS.

Bortom Li Fraumeni syndrom - *TP53* och tidig bröstcancer

I ovanstående stycke beskrivs publicerade tumörspektrum och cancer risker vid LFS. Det är dock viktigt att inse att studierna som citeras ovan lider av en mycket påtaglig bias, då företrädesvis familjer med en anmärkningsvärd släkthistoria har testats, och inga populationsbaserade studier har gjorts. Familjer som uppfyller kriterierna för LFS har sannolikt en överrepresentation av samverkande genetiska och icke-genetiska faktorer som bidrar till sjukdomsbilden. Man kan därför anta att penetransen och expressiviteten för tumörsjukdomar hos individer i den allmänna populationen med mutationer i *TP53* är lägre än vad som angivits för dessa starka familjer, i enlighet med validerade modeller för t.ex. bröstcancerhereditet [21].

Inom SWEA-studien selekteras individer för inklusion främst utgående från förekomst av bröstcancer och ovarialcancer, och inte utifrån bilden av LFS. Ett antal publikationer från de senaste åren har studerat förekomst av *TP53*-mutationer hos kvinnor med tidig bröstcancer:

- En brittisk populationsbaserad studie påvisade *TP53*-mutationer hos 4% av kvinnor med bröstcancer <30 år oavsett familjehistoria [22].
- I en australiensisk populationsbaserad studie var 4% mutationsbärare av kvinnor med bröstcancer <30 år utan familjehistoria, 7% mutationsbärare av kvinnor 30-40 år med minst två första- eller andragsradssläktingar med bröst- eller ovarialcancer [23].
- En fransk studie studerade *TP53*-mutationer hos kvinnor med bröstcancer <36 år som testats negativt för *BRC A1/2*, och där sågs *TP53*-mutation hos 4% av kvinnor "utan familjehistoria", 16% av kvinnor med LFS-tumör hos släktingar och 38% av kvinnor med egen LFS-tumör utöver bröstcancer [12].
- En spansk studie på indexfall i *BRC A1/2*-negativa HBOC-familjer påvisade 13% *TP53*-mutation hos kvinnor <36 år oavsett familjehistoria, och en subgrupp med bilateral bröstcancer eller minst en släkting med bröstcancer uppvisade 22% *TP53*-mutation [24].
- I en amerikansk studie där 525 patienter genomgått testning av *TP53* på klinisk indikation så beskrevs en subgrupp med 20% mutationer där probanden insjuknat i bröstcancer <30 år och minst en första- eller andragsradssläkting också fått bröstcancer <50 år [11].

- En kanadensisk studie utgör ett undantag, där 95 kvinnor med bröstcancer <35 år som testats negativt för *BRC A1/2* analyserades, och ingen mutation i *TP53* kunde detekteras [25].

Sammanfattningsvis är kunskapsläget fortfarande osäkert, men det förefaller vara möjligt att c:a 4% av kvinnor med bröstcancer före 30 års ålder har en medfödd mutation i *TP53*, med en högre sannolikhet att identifiera mutationer hos dem som har en starkare familjehistoria. Huruvida dessa familjer i övrigt kommer att uppvisa samma tumör-spektrum och insjuknandeåldrar som LFS-familjer är okänt, och det är inte klarlagt om det intensiva uppföljningsprogram som föreslagits för mutationsbärare i LFS-familjer (se nedan) är relevant för familjer som främst har bilden av tidig bröstcancer.

***TP53* – tumörbiologiska aspekter**

Tumörbiologin kopplad till mutationer i *TP53* är ytterst komplex, och till största delen utanför fokus för dessa riktlinjer. Den som är intresserad hänvisas i första hand till ett antal aktuella översiktsartiklar [9,10,26,27], men några aspekter förtjänar att lyftas fram i detta sammanhang:

Den tidigare uppfattningen att *TP53* i första hand fungerar som en tumör-suppressör med recessiv verkan är en grov överförenkling. Vid nedärvda icke-funktionella *TP53*-mutationer (som t.ex. hela gendeletioner) ses förvisso alltid inaktivering även av den andra genkopian, ofta genom loss of heterozygosity (LOH). Emellertid är c:a 80% av samtliga identifierade mutationer vid LFS missense-mutationer, och här är ofta den icke-muterade kopian av *TP53* intakt i tumören. I stället finns evidens från såväl patienter som djurmodeller som talar för dominant-negativa och gain-of-function effekter vid missense-mutationer. Detta är kliniskt relevant, då det finns data som talar för tydlig genotyp-/fenotyp-korrelation. Missense-mutationerna har associerats med tidigare cancer-insjuknande än gendeletionerna. Dessutom finns observationer som talar för att missense-mutationer som leder till total förlust av transaktivering medför en högre cancerrisk än de mutationer som har partiell kvarvarande förmåga till transaktivering. De flesta identifierade *TP53*-mutationer vid LFS är belägna i exon 5-8, och missense-mutationer i den DNA-bindande domänen är associerade med en högre risk för hjärntumörer och bröstcancer, medan binjurebarkscancer kopplats till mutationer i den icke DNA-bindande loopen. Mutationer utanför den DNA-bindande ytan har associerats till senare insjuknande i bröstcancer än övriga mutationer.

Genetiska modifierare av penetransen för *TP53*-mutationer har identifierats, där särskilt en polymorfism i promotorn till *MDM2* (309T>G) kopplats till tidigare insjuknande hos mutationsbärare. Även polymorfier i genen för *TP53* har implicerats modifiera cancerrisken. Slutligen har man beskrivit anticipation (d.v.s. tidigare insjuknande och/eller högre cancerrisk från generation till generation) i LFS-familjer. Detta har i studier kopplats dels till telomerförkortning och dels till ökat antal CNVs (kopieantalsvarianter i DNA).

Uppföljningsprogram vid LFS

För att säkerställa kontinuitet, psykologiskt stöd, och inte minst snabb medicinsk handläggning vid uppträdande av symptom hos *TP53*-mutationsbärare så rekommenderas att man upprättar specialistteam, innefattande barn- och vuxenonkologisk kompetens, radiologer, kliniska genetiker och psykosociala stödfunktioner. Handläggningen av dessa familjer bör koncentreras till så få personer som möjligt för att få erfarenhet och

underlätta utvärdering, något som även diskuterats i tidigare svenska state-of-the-art-dokument [28].

Bröstcancer är den enda LFS-relaterade malignitet där det finns bevisat effektiv screening, och även här baseras aktuella rekommendationer främst på erfarenheten från andra högriskgrupper än LFS. Den föreslagna uppföljningen av bröstcancerrikt i detta dokument är i stort överensstämmande med rådande svenska riktlinjer för *BRCA1/2*-positiva kvinnor, och modifierad i överensstämmelse med amerikansk och brittisk expertis [2,3]. Jämfört med *BRCA1/2*-riktlinjerna så föreslås här uppföljning från tidigare ålder, 20 år i stället för 25 år, p.g.a. den höga risken för bröstcancer i mycket unga år vid *TP53*-mutation. I familjer med dokumenterat tidigt bröstcancerinsjuknande kan uppföljning starta ännu tidigare, 5 år före yngsta bröstcancerfall. Vidare föreslås att man i åldersspannet 20-30 år kan överväga att utföra endast MRT (kompletterat av ev. ultraljud) för att undvika den exponering för strålning som uppkommer i samband med mammografi. Bilateral profylaktisk mastektomi i ung ålder är en möjlighet som aktivt bör diskuteras med kvinnan.

För övriga cancersjukdomar finns inga säkra evidens för uppföljningsprogram som medför en förbättrad överlevnad (se dock nedan avseende en aktuell studie). I klinisk rutin rekommenderas därför endast att mutationsbärare har årlig kontakt med specialintresserad läkare, som vid besöket genomför anamnes och fullständigt status inkluderande neurologstatus och hudstatus, samt laboratoriemässigt utför blodstatus inklusive differentialräkning. P.g.a. risken för tumörer redan i de tidiga barnåren så bör dessa kontroller påbörjas så fort mutationsstatus är känt, och då lämpligen hos specialist i barnonkologi. Vidare får mutationsbärare instrueras att söka medicinsk hjälp vid oförklarade symptom, särskilt huvudvärk, skelettsmärta eller symptom från mag/tarmkanalen.

Man har historiskt ofta skraddarsytt uppföljningsprogram utifrån familjeanamnesen, så att t.ex. familjer med tidigare fall av binjurebarkscancer har fått kontroller med ultraljud och biokemiska tester avseende detta. Utifrån diskussionen om genotyp/fenotyp-korrelation ovan så kan man argumentera att det finns förhållandevis goda skäl att göra på detta sätt, och dessutom efterfrågas det ofta av familjemedlemmarna. Det finns dock inget vetenskapligt stöd att dessa anpassade uppföljningsprogram leder till ökad överlevnad, och fördelar och nackdelar med sådana strategier måste diskuteras med familjemedlemmarna. Slutligen nämns i riktlinjerna möjligheten av att erbjuda koloskopi vart 2-5 år från 25 års ålder för att upptäcka tidiga fall av kolorektalcancer. Risken för tjocktarmscancer är inte helt fastställd vid LFS, och man kan därför hävda att sådana kontroller är av tveksamt värde. Å andra sidan är koloskopi en bevisat effektiv undersökningsmetod för tidig detektion av kolorektalcancer, och kan därför övervägas som rutinåtgärd enligt amerikansk konsensus [2].

En nyligen publicerad artikel ger stöd för tanken att ett mer intensivt kontrollprogram vid LFS kan vara av klinisk nytta [1]. I en prospektiv multicenter observationsstudie så inkluderades medlemmar från 8 familjer med LFS från flera områden i Canada och USA. Totalt 33 asymptomatiska *TP53*-mutationsbärare inkluderades, och dessa fick välja mellan att delta i ett mycket intensivt kontrollprogram (se Appendix 2) eller att få uppföljning enligt klinisk rutin. 18 av dessa 33 individer valde att delta i programmet, och hos dessa 18 mutationsbärare identifierades och behandlades totalt 10 asymptomatiska tumörer hos 7 individer. Samtliga dessa 7 personer var i livet vid studiens slut, med en medianuppföljning om 24 månader. Gruppen som valde att inte delta i uppföljningsprogrammet utgjordes av 16 personer (en person inkluderades i bägge grupperna då hon

utvecklade tumörer både innan och efter hon valt att delta i uppföljningsprogrammet). Hos dessa 16 mutationsbärare diagnosticerades 12 tumörer hos 10 individer, och endast två av dessa var i livet vid studiens slut. Den beräknade treårsöverlevnaden var signifikant högre för gruppen som erhöll det intensiva uppföljningsprogrammet (100% vs 21%, $P=0,016$). Observera att treårsöverlevnaden endast är beräknad på de individer i respektive grupp som utvecklade tumörsjukdom, friska släktingar är alltså inte inkluderade i denna analys.

Studien av Villani et al är mycket lovande, men är också behäftad med en del problem. Det är en förhållandevis liten studie med kort uppföljningstid. Dessutom är det inte en äkta randomiserad studie, utan mutationsbärarna fick välja vilken arm de skulle ingå i vilket kan medföra bias. Det är inte fastställt om individerna i kontrollgruppen fick ett lika prompt medicinskt omhändertagande när de uppvisade symptom jämfört med deltagarna i gruppen som fick aktiv uppföljning. Hållningen från NCCN och även den brittiska cancergenetikern Gareth Evans är därför att ytterligare utvärdering krävs innan detta protokoll kan rekommenderas som klinisk rutin [2,3].

Åtgärder vid cancersjukdom hos individ med *TP53*-mutation

Behandling vid malign sjukdom hos *TP53*-mutationsbärare skiljer sig i de flesta fall inte från standardbehandling för samma malignitet. Ett viktigt undantag är att strålbehandling så långt möjligt bör undvikas, då bärarskap av en mutation i *TP53* innebär en starkt förhöjd risk för strålningsinducerade tumörer [29]. Särskilt för bröstcancer innebär detta, i kombination med risken för att utveckla (icke strålningsinducerade) sekundära brösttumörer, att man om möjligt förordar total mastektomi snarare än bröstbevarande kirurgi kombinerat med postoperativ strålbehandling [30].

Genetisk vägledning, psykosociala aspekter

Beslutet att genomgå ett (presymptomatiskt) test för en ärftlig sjukdom är ofta svårt. Ett honnörssord vid genetisk vägledning är att processen måste vara icke-direktiv, där individen har möjlighet att diskutera möjliga positiva och negativa konsekvenser både vid ett beslut att testa sig, och vid ett beslut att avstå från sådan testning. De cancergenetiska mottagningarna i Sverige har mångårig erfarenhet av genetisk vägledning, och remiss till cancergenetisk mottagning rekommenderas därför vid dessa frågeställningar.

Beslutet att testa sig kan vara extra svårt vid tillstånd som Li Fraumeni syndrom, då detta syndrom medför en mycket hög risk för ett flertal olika tumörsjukdomar, risk för insjuknande redan i tidiga barnåren vilket är särskilt komplicerat ur ett autonomiperspektiv, och där inget uppföljningsprogram ännu med säkerhet visats leda till förbättrad överlevnad. Historiskt har man därför sett att färre individer från familjer med LFS valt att testa sig jämfört med individer med annan ärftlig cancer [31]. Trots detta så har aktuella studier från Nederländerna inte visat något ökat psykologiskt illabefinnande hos individer som fått veta att de bär på *TP53*-mutation, vare sig jämfört med hur de mådde innan de testat sig, eller jämfört med andra ärftliga cancersyndrom [32,33]. I en brittisk fallstudie så rapporterades att vetskap om mutationsbärarskap och en tydlig plan avseende uppföljning faktiskt ledde till mindre ångest och mindre oplanerade vårdkontakter jämfört med innan bärarskapet verifierats [34].

Dokumentansvarig

Hans Ehrencrona, docent, specialistläkare
Genetiska kliniken, Lund

Referenser

1. 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 Jun. 1;12(6):559–67.
2. NCCN. Genetic/FamilialHigh-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN.org [Internet]. 2012 Feb. 5. Available from: <http://www.nccn.org/>
3. Evans DG. Li-Fraumeni syndrome. UpToDate.com [Internet]. 2012 Jun. 18;:1–10. Available from: <http://uptodate.com>
4. Schneider K, Garber J. Li-Fraumeni Syndrome - GeneReviews™ - NCBI Bookshelf. NCBI Bookshelf, Gene Reviews [Internet]. 2010 Feb. 9;:1–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>
5. Li FP, Fraumeni JF. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 1969 Dec.;43(6):1365–73.
6. Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann. Intern. Med.* 1969 Oct.;71(4):747–52.
7. Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res.* 1988 Sep. 15;48(18):5358–62.
8. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science.* 1990 Nov. 30;250(4985):1233–8.
9. Palmero EI, Achatz MI, Ashton-Prolla P, Olivier M, Hainaut P. Tumor protein 53 mutations and inherited cancer: beyond Li-Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol.* 2010 Jan.;22(1):64–9.
10. Malkin D. Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer.* 2011 Apr.;2(4):475–84.
11. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *Journal of Clinical Oncology.* 2009 Mar. 10;27(8):1250–6.
12. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *Journal of Clinical Oncology.* 2009 Sep. 10;27(26):e108–9–authorrepye110.
13. Schneider KA, DiGianni LM, Patenaude AF, Klar N, Stopfer JE, Calzone KA, et al. Accuracy of cancer family histories: comparison of two breast cancer syndromes. *Genet. Test.* 2004;8(3):222–8.
14. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family

- structure, and TP53 genotype. *Cancer Res.* 2003 Oct. 15;63(20):6643–50.
15. Chompret A, Brugières L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps-Freichy F, Abel A, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *British Journal of Cancer.* 2000 Jun.;82(12):1932–7.
 16. Wilson JRF, Bateman AC, Hanson H, An Q, Evans G, Rahman N, et al. A novel HER2-positive breast cancer phenotype arising from germline TP53 mutations. *J Med Genet.* 2010 Nov.;47(11):771–4.
 17. Melhem-Bertrandt A, Bojadzieva J, Ready KJ, Obeid E, Liu DD, Gutierrez-Barrera AM, et al. Early onset HER2-positive breast cancer is associated with germline TP53 mutations. *Cancer.* 2012 Feb. 15;118(4):908–13.
 18. Masciari S, Dillon DA, Rath M, Robson M, Weitzel JN, Balmana J, et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jun.;133(3):1125–30.
 19. Magnusson S, Gisselsson D, Wiebe T, Kristoffersson U, Borg A, Olsson H. Prevalence of germline TP53 mutations and history of Li-Fraumeni syndrome in families with childhood adrenocortical tumors, choroid plexus tumors, and rhabdomyosarcoma: A population-based survey. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 May 31.
 20. Hwang S-J, Lozano G, Amos CI, Strong LC. Germline p53 mutations in a cohort with childhood sarcoma: sex differences in cancer risk. *Am J Hum Genet.* 2003 Apr.;72(4):975–83.
 21. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, Evans DG, Lalloo F, Narod SA, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *British Journal of Cancer.* 2008 Apr. 22;98(8):1457–66.
 22. Lalloo F, Varley J, Moran A, Ellis D, O'dair L, Pharoah P, et al. BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. *Eur J Cancer.* 2006 May;42(8):1143–50.
 23. Mouchawar J, Korch C, Byers T, Pitts TM, Li E, McCredie MRE, et al. Population-based estimate of the contribution of TP53 mutations to subgroups of early-onset breast cancer: Australian Breast Cancer Family Study. *Cancer Res.* 2010 Jun. 15;70(12):4795–800.
 24. Blanco A, Graña B, Fachal L, Santamariña M, Cameselle-Teijeiro J, Ruíz-Ponte C, et al. Beyond BRCA1 and BRCA2 wild-type breast and/or ovarian cancer families: germline mutations in TP53 and PTEN. *Clin Genet.* 2010 Feb.;77(2):193–6.
 25. Ginsburg OM, Akbari MR, Aziz Z, Young R, Lynch H, Ghadirian P, et al. The prevalence of germ-line TP53 mutations in women diagnosed with breast cancer before age 30. *Fam Cancer.* 2009;8(4):563–7.
 26. Olivier M, Petitjean A, Marcel V, Pétré A, Mounawar M, Plymoth A, et al. Recent advances in p53 research: an interdisciplinary perspective. *Cancer Gene Ther.* 2009 Jan.;16(1):1–12.

27. 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 Jun.;28(6):622–9.
28. Lundin C. State-of-the-art - Utredning, uppföljning och omhändertagande av personer med misstänkt ärftligt ökad risk för tumörsjukdom - Li-Fraumeni syndrom. Skane.se [Internet]. 2007 Jun. 1;:1–19. Available from: http://www.skane.se/upload/Webbplatser/Labmedicin/Verksamhetsomr%C3%A5den/Klinisk%20genetik/dokument/Vardprogram/Li_Fraumeni_SOTA.pdf
29. Evans DGR, Birch JM, Ramsden RT, Sharif S, Baser ME. Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet.* 2006 Apr.;43(4):289–94.
30. Heymann S, Delaloge S, Rahal A, Caron O, Frebourg T, Barreau L, et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol.* 2010;5:104.
31. Evans DG, Maher ER, Macleod R, Davies DR, Craufurd D. Uptake of genetic testing for cancer predisposition. *J Med Genet.* 1997 Sep.;34(9):746–8.
32. Lammens CRM, Aaronson NK, Wagner A, Sijmons RH, Ausems MGEM, Vriends AHJT, et al. Genetic testing in Li-Fraumeni syndrome: uptake and psychosocial consequences. *Journal of Clinical Oncology.* 2010 Jun. 20;28(18):3008–14.
33. Lammens CRM, Bleiker EMA, Aaronson NK, Wagner A, Sijmons RH, Ausems MGEM, et al. Regular surveillance for Li-Fraumeni Syndrome: advice, adherence and perceived benefits. *Fam Cancer.* 2010 Dec.;9(4):647–54.
34. Evans DG, Lunt P, Clancy T, Eeles R. Childhood predictive genetic testing for Li-Fraumeni syndrome. *Fam Cancer.* 2010 Mar.;9(1):65–9.

Appendix 1: Definitioner av LFS, LFL, Chompretkriterierna

1) Klassiskt Li-Fraumeni syndrom (LFS, [7]):

- a) Proband sarkom <45 år **och**
1° släkting malign sjukdom <45 år **och**
1° eller 2° släkting malign sjukdom <45 år eller sarkom oavsett ålder

2) Chompret-kriterierna 2009, [12]:

- a) Proband LFS-tumör (sarkom, bröstcancer, hjärntumör, binjurebarkscancer, leukemi, lungcancer) <46 år **och**
1° eller 2° släkting LFS-tumör (förutom brca om proband brca) <56 år **eller** med multipla tumörer oavsett ålder
- b) Proband multipla tumörer (förutom multipla brca), varav minst två LFS-tumörer och den första <46 år
- c) Patient binjurebarkscancer eller plexus choroideus-tumör

3) Li-Fraumeni-like syndrom (LFL):

- a) Proband malign sjukdom i barnåren **eller** sarkom, hjärntumör, binjurebarkscancer <45 år **och**
1° eller 2° släkting typisk LFS-tumör oavsett ålder **och**
1° eller 2° släkting malign sjukdom <60 år (*Birch*)
- b) Två 1° eller 2° släktingar med "utvidgad" LFS-tumör (sarkom, bröstcancer, hjärntumör, binjurebarkscancer, leukemi, melanom, prostatacancer, pankreascancer) oavsett ålder (*Eeles*)

Appendix 2: Föreslaget uppföljningsprogram av individer med LFS inom ramen för klinisk studie [1]

Surveillance strategy for individuals with germline *TP53* mutations
(Toronto Protocol)_

omplaints

- Refer to www.ACRIN.org for imaging specs