

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

rer risikoen for at få c. ovarii og c. salpinges med mere end 90% [10]. Risikoen for at få peritoneal cancer er dog formentlig uændret med en livstidsrisiko på op til 5% på trods af profylaktisk BSO.

**Vejledende henvisningskriterier**

Som led i de nationale retningslinjer for arvelig c. mammae et c. ovarii har DBCG's Genetiske udvalg beskrevet proceduren for genetisk udredning, risikovurdering, rådgivning, testning og klinisk opfølgning ([www.dbcg.dk](http://www.dbcg.dk)). Herunder er der også beskrevet vejledende henvisningskriterier og etiske aspekter. Der er etableret en patientforening: Foreningen for arvelig bryst- og æggestokkræft (HBOC) ([www.hboc.dk](http://www.hboc.dk)).

**Konklusion**

Håndtering af arvelig c. mammae et ovarii omhandler især tre aspekter: identifikation af risikopersoner ved genetisk udredning og risikovurdering, genetisk testning og klinisk intervention mhp. at reducere dødeligheden af de to sygdomme. Hvis der ved genetisk testning påvises en mutation, fører det til en mere nøjagtig vurdering af familiens risiko og tilbud om præsymptomatisk gentestning af raske familiemedlemmer, hvorved det vil vise sig, at ca. 50 % ikke har mutationen og dermed har samme cancerrisiko som resten af befolkningen. I udenlandske opgørelser har man påvist, at klinisk intervention kan reducere incidensen af c. mammae og c. ovarii (eller medføre tidligere diagnostik af c. mammae) hos genetisk disponerende kvinder. Håbet er, at der på baggrund af afdækning af de

molekylære mekanismer bag tumorgenese kan udvikles mere effektive muligheder for forebyggelse hos denne gruppe patienter.

Korrespondance: Anne-Marie A. Gerdes, Afdeling for Biokemi, Farmakologi og Genetik, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: [anne-marie.gerdes@ouh.fyns-amt.dk](mailto:anne-marie.gerdes@ouh.fyns-amt.dk)

Antaget: 3. februar 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

**Litteratur**

- Pharoah PD, Day NE, Duffy S et al. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;71:800-9.
- Stratton JF, Pharoah P, Smith SK et al. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:493-9.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer -- analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78-85.
- Sijmons RH, Boonstra AE, Reefhuis J et al. Accuracy of family history of cancer: clinical genetic implications. *Eur J Hum Genet* 2000;8:181-6.
- Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. *Cancer* 1994;73:643-51.
- Gerdes AM, Crüger DG, Thomassen M et al. Evaluation of two different models to predict the frequency of BRCA1 and BRCA2 mutations in a cohort of Danish hereditary breast-ovarian cancer families. *Clin Genet* 2006;69: 171-8.
- King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643-6.
- Lakhani SR, Gusterson BA, Jacquemier J et al. The pathology of familial breast cancer: histological features of cancers in families not attributable to mutations in BRCA1 or BRCA2. *Clin Cancer Res* 2000;6:782-9.
- Meijers-Heijboer H, van GB, van Putten WL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001;345:159-64.
- Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346: 1609-15.

## Familiær kolorektal cancer

Overlæge Lone E.M. Sunde, overlæge Steffen Bülow & overlæge Inge T. Bernstein

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Klinisk Genetisk Afdeling, Onkogenetisk Klinik, og H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Polyposeregistret, og HNPCC-registret

Resultater af tvillingestudier indikerer, at ca. 35% af alle kolorektale cancere (KRC) er opstået på baggrund af en arvelig disposition. Vi har endnu kun detaljeret viden om nogle af de tilfælde, der kan tilskrives en monogen, højpenetrant arvelig disposition, og de udgør formentlig højst 5% af alle KRC.

De bedst beskrevne gener, hvori mutationer disponerer for KRC er: *APC* der koder for et protein, der har betydning for

regulering af transkription og dermed for cellecyklus og adhæsion; *MYH*, hvis produkt har betydning for *base excision repair*; *LKB1*, der koder for en serin-threonin-kinase; *SMAD4* og *BMPRI1A*, der koder for stoffer involveret i signaltransduktion fra receptorer i cellemembranen til cellekernen og *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *MLH3*, *PMS1* og *PMS2*, der koder for seks forskellige proteiner, der har betydning for reparation af såkaldte DNA-*mismatches*, hvorfor disse gener kaldes DNA-*mismatch-repair*-gener (MMR-gener) [1, 2].

**Klinik og genetik**

Familiær adenomatøs polypose (FAP) er karakteriseret ved udvikling af >100 kolorektale adenomer i 10-20-årsalderen og ekstrakoloniske manifestationer, bl.a. desmoider og duodenale adenomer. Polypose giver oftest ingen symptomer. Uden behandling udvikles der hos alle KRC, der kan give

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Tabel 1.** Klinik og genetik ved forskellige former for arvelig disposition til kolorektalcancer.

Diagnose	Klinisk afgrænsning	Genetik <sup>a</sup>
FAP	Fra 100 til flere tusinde kolorektale adenomer eller multiple adenomer hos en førstegradsslægtning <25 år til en FAP-patient	Mutation i et allel af APC Penetrans for KRC: 100%
MYH-associeret polypose	Kolorektale adenomer/karcinomer med recessiv arvegang	Mutation i begge i alleler af MYH Penetrans for KRC: <100%(?)
Peutz-Jeghers syndrom	Peutz-Jegher-polypper og pigmentering	Mutation i et allel af LKB1 Penetrans for KRC: >50%(?)
JP	>3 juvenile polypper i colon/rectum eller juvenil polypose i hele gastrointestinalkanalen, eller en juvenil polyp og en familieanamnese med JP	Mutation i et allel af SMAD4 eller BMPR1A Penetrans for KRC: 20-70%
HNPCC	Amsterdam I-kriterierne Tre familiemedlemmer med verificeret KRC i to generationer, en der er <50 år ved diagnose, og en der er førstegrads-slægtning til de to andre; FAP udelukket  Amsterdam II-kriterierne Som Amsterdam I, dog kan KRC erstattes af cancer i endometriet, øvre urinveje eller tyndtarmen  »HNPCC sandsynlig«, bl.a.: to familiemedlemmer med verificeret KRC i en lille familie, en <50 år, eller tre familiemedlemmer, ikke førstegrads-slægtninge, med verificeret KRC i en lille familie, en <50 år, eller to familiemedlemmer med verificeret KRC og en med adenom med svær dysplasi, en <50 år	Mutation i et allel af et MMR-gen, oftest MSH2, MLH1 og MSH6 Penetrans for KRC: 30-100%
Late onset HNPCC	Tre eller flere førstegrads-slægtninge med KRC, alle >50 år	Autosomal dominant Ingen kendte gener Penetrans for KRC: Høj
Moderat øget risiko for KRC	En person med KRC <50 år, eller to førstegrads-slægtninge med KRC, begge >50 år	Polygen?

a) Man kan ikke udelukke, at man i en familie har en given form for arvelig disposition for KRC, selv om der ikke kan påvises en patogen mutation i de(t) anførte gener. Den aktuelle viden om involverede gener, genvariationer og de tekniske muligheder for påvisning af mutation er fortsat begrænsede, og diagnosen må derfor ofte baseres på familieanamnesen. KRC: kolorektal cancer. FAP: familier adenomatøs polypose. HNPCC: hereditær nonpolyposis kolorektalcancer. MMR-gen: mismatch repair-gen. JP: juvenil polypose.

anledning til blødning, slimafgang per anum, diare og lette abdominalsmerter. Som følge af screening har kun 3% af de asymptomatiske FAP-patienter KRC ved diagnostetidspunktet, sammenlignet med 67% af de patienter, der er diagnosticeret pga. symptomer. Desmoider og duodenalt karcinom er nu til dags hyppigere dødsårsager end KRC [3].

I cirka 80% af familier med FAP kan der påvises mutation i det ene allel af APC, se også **Tabel 1** [1]. Ved FAP er nymutationsraten ca. 20%. Nu til dags har under 0,1% af alle patienter med KRC i Danmark FAP [3].

Fænotypen ved MYH-associeret polypose er typisk 1-100 kolorektale adenomer og formentlig en tilsvarende risiko for KRC som ved FAP [2]. Arvegangen er autosomal recessiv. Diagnosen stilles indtil videre kun, når der påvises mutationer i MYH. Penetransen for KRC er stadig usikker, men synes at være høj.

Peutz-Jeghers syndrom (PJS) nedarves autosomt dominant og er kendetegnet ved hamartomatøse polypper med en karakteristisk histologi og pigmentering i hud og slimhinder. Polypperne forekommer hyppigt i tyndtarmen, men ses i hele gastrointestinalkanalen. Det hyppigste symptom er intussusception, som kan føre til omfattende tarmresektion med risiko

for korttarmssyndrom. Den samlede livstidsrisiko for cancer er formentlig ca. 50%. Ved PJS er risikoen for cancer størst i gastrointestinalkanalen, men der er også en signifikant øget risiko for cancer i bl.a. mammae, ovarier, cervix uteri, lunger, pancreas og endometriet. I ca. 60% af familierne kan der påvises mutation i LKB1 [1, 4].

Juvenil polypose (JP) arves også autosomt dominant og er karakteriseret ved >3 juvenile kolorektale polypper, juvenil polypose i hele gastrointestinalkanalen eller en juvenil polyp og en familieanamnese med JP. Der er en øget hyppighed af medfødte misdannelser f.eks. kardiovaskulære og gastrointestinale samt mental retardering. Blødningsanæmi ses hyppigt. Livstidsrisikoen for KRC angives at være 20-70%, og risikoen for cancer i den øvre gastrointestinalkanal angives at være ca. 40%. Mutation i SMAD4 eller BMPR1A kan påvises i ca. 40% af de familiære tilfælde af JP [1, 4].

Ved hereditær nonpolyposis kolorektalcancer (HNPCC) er medianalderen for dem, der får konstateret KRC, 45-50 år, og der er en øget forekomst af højresidige coloncancer og synkron/metakron KRC. HNPCC blev i slutningen af 1980'erne defineret ved Amsterdam I-kriterierne med det sigte at kortlægge gener, der disponerer for KRC, og etablere screening.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Kriterierne er imidlertid for snævre til klinisk brug, og flere alternative er etableret [1]. Det er vist, at profylaktiske undersøgelser (koloskopi e.l.) er relevant også i familier, der ikke opfylder de snævre kriterier [3].

Der er øget forekomst af cancer i endometriet, øvre urinveje, ventrikel, tyndtarm, ovarier, galdeveje og hjerne samt hyppigt adenomer, der er større, mere villøse og dysplastiske end sporadiske adenomer. HNPCC skønnes at være ansvarlig for 2-5% af alle KRC [5-7].

HNPCC nedarves autosomt dominant. I mindre end halvdelen af de diagnosticerede familier kan der påvises en mutation i et MMR-gen, langt oftest *MSH2*, *MLH1* eller *MSH6*. Tumorerne har ofte, men ikke altid, påviselig defekt *mismatch repair* i form af mikrosatellitinstabilitet (MSI) og manglende immunohistokemisk farvning (IH) af et eller flere MMR-proteiner. MSI eller manglende IH ses også i ca. 15% af de sporadiske KRC, og resultatet af disse analyser skal derfor altid sammenholdes med familieanamnesen [1].

Livstidsrisikoen for KRC hos en person, der bærer en mutation i et MMR-gen, angives at være 30-100%, og for endometriecancer angives den at være 30-60% [8]. Mutationer, der påvises i familier undersøgt på grund af ophobning af HNPCC-relaterede cancere, har gennemsnitligt en højere penetrans for cancer end mutationer, der findes blandt uselekterede patienter. I klinikken rejses mistanken om HNPCC oftest på baggrund af familieanamnesen. Penetransen for cancer for mutationer i disse familier må derfor antages at ligge i den »høje» ende af de anførte intervaller.

*Late onset* HNPCC er en klinisk diagnose for familier, hvor tre førstegradsslægtninge har haft KRC efter 50-årsalderen, og ingen af ovenstående diagnoser er berettigede [8]. Arvegangen antages at være autosomal dominant, og penetransen for KRC er høj. Der er ikke identificeret gener, der i muteret form giver denne fænotype.

Moderat øget risiko for KRC: Livstidsrisikoen for KRC stiger, jo flere KRC-tilfælde der er i familien (den er let forøget (6%) ved et KRC-tilfælde og omkring 17% i familier med to KRC-tilfælde) og jo yngre de afficerede slægtninge er. Danish Colorectal Cancer Group (DCCG) anbefaler profylaktisk undersøgelse i familier med en KRC-patient <50 år og i familier hvor to førstegradsslægtninge har haft KRC, og begge var >50 år på diagnosetidspunktet [9].

### Genetisk udredning og rådgivning

Der eksisterer ikke vedtagne danske retningslinjer for, hvornår der bør rejses mistanke om arvelig disposition til KRC, og hvornår der bør henvises til genetisk udredning. Nedenstående er et forslag baseret på den nuværende praksis, diagnostiske kriterier og DCCG's retningslinjer.

Når man i en familie observerer: 1) KRC hos en eller flere personer <50 år, 2) to førstegradsslægtninge med KRC, 3) tre førstegradsslægtninge med KRC og/eller cancer i endometrium, ovarium, ventrikel, tyndtarm, pelvis renis/ureter,

### Nøglepunkter

Arvelig disposition til kolorektal cancer er hyppig - monogen disposition er sjældnere

Ved mistanke om arvelig disposition, henvises til genetisk udredning

Risikoen vurderes oftest på familieanamnesen - disponerende mutation findes sjældent

Hvis disponerende mutation findes, tilbydes prædiktiv gentest

Afficerede og disponerede tilbydes kontrolundersøgelser

Registrering i Polypose- og HNPCC-registrene

lever/galdeveje eller hjerne eller 4) multiple polypper, bør familieanamnesen uddybes mht. forekomst af polypper og cancer. Hvis der er mistanke om HNPCC, men denne diagnose ikke er oplagt, kan man supplere med IH- eller MSI-analyse.

Hvis man herefter udelukkende har mistanke om arvelig disposition jf. pkt. 2, bør patienten og dennes førstegradsslægtninge henvises til kontrol iht. DCCG's anbefalinger (Tabel 2), og familien bør registreres i HNPCC-registret.

I alle andre tilfælde bør patienten tilbydes henvisning til udredning og rådgivning på en klinisk genetisk afdeling, HNPCC-registret eller Polyposeregistret. I tvivlstilfælde kan man konferere med disse afdelinger/registre inden evt. henvisning.

I det onkogenetiske ambulatorium udredes familieanamnesen, og der foretages evt. mutationscreening på en blodprøve fra en afficeret slægtning. Familiens diagnose stilles (Tabel 1), og de familiemedlemmer, der ønsker det, informeres om deres risici. Familiemedlemmer med væsentlig øget risiko tilbydes henvisning til et relevant kontrolprogram (Tabel 2). Hvis en disponerende mutation findes, tilbydes der prædiktiv gentest. Familiemedlemmer, der ikke har arvet mutationen, informeres om, at de og deres efterkommere ikke er disponerede, og et evt. tidligere iværksat kontrolprogram afsluttes.

Hvis familiens diagnose er FAP eller HNPCC, bliver familiemedlemmer, der ikke deltager i rådgivningerne, tilbudt information via en uopfordret henvendelse fra den udredende kliniske genetiker, HNPCC-registret eller Polyposeregistret. Er der kun belæg for en »mindre penetrant« arvelig disposition for KRC informeres risikopersonerne via de familiemedlemmer, der deltager i rådgivningerne.

### Forebyggelse og behandling

FAP: Behandlingen er kolektomi, sædvanligvis i 15-18-årsalderen. Hos patienter med mange rektaladenomer udføres

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 2. Forebyggelse og kontrol ved arvelig disposition til kolorektal cancer.

Diagnose	Organ	Undersøgelsesmetode	Hvornår? Hvor ofte?	Hvem anbefales screening?
FAP	Colon/rectum	Sigmoideoskopi	10-40 år: Hvert 2. år 40-60 år: Hvert 3.-5. år	Personer med mutation, men endnu ingen adenomer, ikkegenestestede førstegradsslægtninge
	Duodenum	Koloskopi Gastroskopi	10 år -: Årligt til kolektomi 25 år -: Hyppigheden afhænger af duodenal adenomatose og dennes sværhedsgrad	Afficerede med kolorektale adenomer Afficerede
MYH-associeret polypose	Colon/rectum	Koloskopi	Som FAP, afhænger af klinikken i familien	Afficerede, personer med mutation, ikkegenestestede søskende
Peutz-Jeghers syndrom	Colon/rectum	Koloskopi	Ca. 25 år (?) -: Hvert 2. år	Afficerede, personer med mutation, ikkegenestestede førstegradsslægtninge
	Tyndtarm	Kapsel-enteroskopi		
	Ventrikel-duodenum	Gastroskopi		
	Testes	ULS		
	Pancreas	ULS		
	Mammae Endometrium/ovaries	Mammografi GU + ULS		
Juvenil polypose	Colon/rectum	Koloskopi	Ca. 20 år (?) -: Hvert 3. år	Afficerede, personer med mutation, ikkegenestestede førstegradsslægtninge
	Tyndtarm	Kapsel-enteroskopi		
	Ventrikel-duodenum	Gastroskopi		
HNPCC	Colon/rectum	Koloskopi	25 år -: Hvert 2. år	Afficerede, personer med mutation, ikkegenestestede førstegradsslægtninge
	Endometrium	GU + vaginal ULS		
	Øvre urinveje	Urincytologi x 2 Urin for blod		
Late onset HNPCC	Colon/ rectum	Koloskopi	45 år -: Hvert 2. år	Afficerede, førstegradsslægtninge
Moderat øget risiko for KRC	Colon/rectum	Koloskopi eller sigmoideoskopi + Hemocult Sensa	Ti år før diagnosealder for yngste KRC-patient i familien -: Hvert 5. år	Afficerede, førstegradsslægtninge

KRC: kolorektal cancer. FAP: familier adenomatøs polypose. HNPCC: arvelig nonpolyposis kolorektal cancer. ULS: ultralydskanning. GU: gynækologisk undersøgelse.

der proktokolektomi med ileoanal pouch [7], mens patienter med få rectumpolypper og en fredelig fænotype i familien behandles med kolektomi og ileorektal anastomose (IRA) efterfulgt af livslang endoskopisk kontrol af rectum med destruktion af større polypper. Tiltagende rektal adenomatose behandles evt. med celecoxib, men reoperation med proktectomi og ileoanal pouch kan blive nødvendig.

Duodenal adenomatose følges med regelmæssig gastroskopi inkl. multiple biopsier. Svær adenomatose forsøges behandlet med celecoxib. Ved manglende effekt kan endoskopisk argon beaming forsøges, men operation med pancreasbevarende duodenektomi kan blive nødvendig [7]. Desmoider i bugvæggen kan excideres, mens intraabdominale desmoider primært behandles medicinsk-onkologisk.

MYH-associeret polypose: Forebyggelse og behandling er som ved FAP, men modificeret efter fænotypen hos den enkelte patient.

PJS og JP: Behandlingen består i polypektomi udført endoskopisk (gastroskopi, dobbelt ballonenteroskopi og koloskopi) eller ved enteroskopi under laparotomi. Ved JP kan kolektomi overvejes pga. cancerrisikoen. Kontrol af risikopersoner er en specialisopgave, og evidensen for detaljerne i kontrolprogrammet er kun indirekte [4].

HNPCC: Forebyggelsen omfatter koloskopi med polypektomi hvert andet år med begyndelse i 25-års-alderen, der reducerer forekomsten af KRC med 62% [10]. Ved KRC anbefales kolektomi med ileorektal anastomose (IRA) med efterfølgende livslang endoskopisk kontrol af rectum, pga. risikoen for metakron KRC. Ved operation for KRC kan profylaktisk hysterektomi og ooforektomi overvejes hos kvinder, der ikke ønsker flere børn.

Late onset HNPCC og moderat øget risiko for KRC: Kontrol omfatter koloskopi hvert andet år fra 45-års-alderen ved late onset HNPCC og koloskopi alternativt sigmoideoskopi + Hemocult Sensa hvert femte år for moderat øget risiko for KRC. Der er ikke evidens for at anbefale kolektomi ved operation for KRC.

Resultater af familieudredningen, forebyggende undersøgelser og behandling indberettes til hhv. Polyposeregistret og HNPCC-registret på Hvidovre Hospital.

Korrespondance: Lone E.M. Sunde, Onkogenetisk Klinik, Klinisk Genetisk Afdeling, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: lsund@as.aaa.dk

Antaget: 28. marts 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

## Litteratur

- Merg A, Lynch HT, Lynch JF et al. Hereditary colorectal cancer. *Curr Probl Surg* 2005;42:195-333.
- Sampson JR, Jones S, Dolwani S et al. (MYH) and colorectal cancer. *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 4):679-83.
- Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003;52:742-6.
- Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodrigues-Bigas MA. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 2001;8:319-27.
- Bernstein IT, Bisgaard ML, Myrholm T. Forebyggelse af kolorektal cancer i hereditær non-polyposis kolorektal cancer-familier. *Ugeskr Læger* 2003;165:221-5.
- Katballe N. Hereditary non-polyposis colorectal cancer in West Denmark [ph.d.-afhandling]. Århus: Aarhus Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, 2001:1-104.
- Bernstein I, Bülow S. Arvelig kolorektal cancer. *Ugeskr Læger* 2005;167:4159-63.
- Quehenberger F, Vasen HFA, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutation of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* 2005;42:491-6.
- Bülow S, Harling H, Gandrup P et al, eds. Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. 3. udgave 2005. Danish Colorectal Cancer Group, www.kirurgisk-selskab.dk /jan 2006.
- Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118:829-34.

## Børnecancer og arv

Professor Kjeld Schmiegelow

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Pædiatrisk Klinik

Cancer er den hyppigste medicinske dødsårsag hos børn over et år, og et ud af 450 børn får cancer inden 15-års-alderen (**Figur 1**). Den stabile incidens har øget fokus på genetisk disposition frem for miljø som risikofaktor [1].

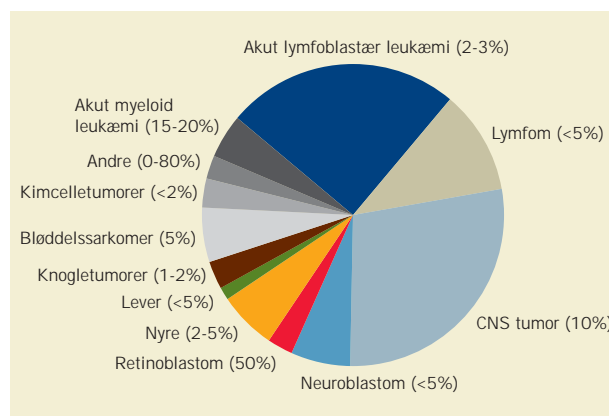
Konstitutionelle mutationer i en række gener kan indebære disposition for cancer. Hver for sig er de meget sjældne, og mange har nedsat penetrans eller manifesterer sig først i form af cancer i voksenalderen. Således har kun 5% børn mutationer, der indebærer en væsentlig øget cancerisiko. Ofte fører mutationerne til DNA-instabilitet eller nedsat kontrol med cellernes proliferation, differentiering og elimination, og syndromerne kan have ikkemaligne sygdomsmanifestationer (**Tabel 1**).

Da patienterne tidligere døde, inden de nåede reproduktiv alder, hvis de havde konstitutionelle mutationer, der indebærer høj risiko for cancer i barnealderen, er de fleste tilfælde i dag forårsaget af ny mutationer i æg- eller sædceller. De optræder derfor ikke familiært, men vil kunne føres videre til næste generation, hvis patienten helbredes. Således ses mutationer i tumorsuppressorgenet *WT1* sjældent ved de familiære tilfælde af Wilms' tumor, selv om 3% af sporadiske Wilms' tumor-patienter har konstitutionelle mutationer i *WT1*-genet på kromosomregion 11p13, der således kan nedarves.

### Cancer hos børn og genetisk rådgivning

Forældre til børn med cancer spørger ofte: »Hvad er årsagen til, at netop vores barn har fået cancer?« og »Hvad er risikoen for, at vores andre børn også får cancer?«. I de fleste tilfælde vil de korte svar være, at sygdommen skyldes nyopståede mu-

tationer hos et i øvrigt raskt barn, at der ikke foreligger kendte risikofaktorer, og at hverken patientens søskende, forældrene eller patientens senere egne børn har en øget risiko for selv at få cancer [2-4]. Disse forhold skal vurderes individuelt, og genetisk udredning vil ofte være indiceret, hvis der er mere end 10%'s chance for at påvise en mutation som årsag til den pågældende cancersygdom [5]. Desuden kan forældrene ønske at blive testet for at afklare risikoen for cancer hos dem selv og hos deres barn, og om der er muligheder for at foretage prænatal diagnostik ved senere børn. Sådanne forhold kan legitimere testning, selv om dette ikke gavner barnet selv [5]. Da det er forældrene, der tager mod tilbud om genetisk udredning, fratager dette imidlertid barnet muligheden for senere i livet at kunne fravælge denne udredning. Forældrene bør



**Figur 1.** Fordeling af cancer hos børn under 15 år. Sygdommene udgår oftest fra neuroektodermalt (centralnervesystemet) eller mesenchymalt væv, idet en tredjedel har hæmatologisk cancer, en tredjedel har hjernesvulster og en tredjedel har andre solide tumorer. Tallene i parentes angiver risikoen for, at en cancersygdom i den pågældende gruppe afspejler genetisk disposition. »Andre« omfatter en heterogen gruppe af sjældne sygdomme, hvoraf nogle hyppigt afspejler genetisk disposition (**Tabel 1**).