

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].

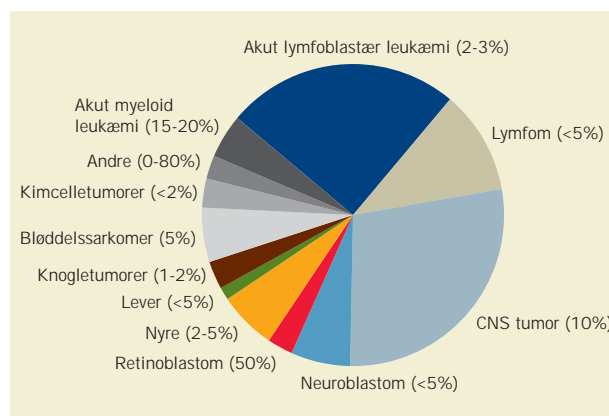
Konstitutionelle mutationer i en række gener kan indebære disposition for cancer. Hver for sig er de meget sjældne, og mange har nedsat penetrans eller manifesterer sig først i form af cancer i voksenalderen. Således har kun 5% børn mutationer, der indebærer en væsentlig øget cancerisiko. Ofte fører 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**).

derfor gennem grundig genetisk rådgivning have hjælp til at afveje deres ønsker om testning mod de etiske og psykologiske argumenter for at udskyde denne, indtil barnet og den unge er gammel nok til selvstændigt at tage beslutning [5].

Den genetiske rådgivning vedrører: 1) risiko for cancer hos søskende og mulighed for prænatal diagnostik, 2) om øvrige familiemedlemmer eller næste generation har en øget risiko for at få cancer, 3) om barnet selv har en øget risiko for at få en anden cancersygdom, og 4) om der er screeningsmuligheder og fordele ved tidlig diagnostik. Endelig kan genetisk udredning være relevant ved mistanke om syndromer, der kan indicere stamcelletransplantation på grund af risiko for knoglemarvinsufficiens eller behandlingsreduktion på grund af øget følsomhed for stråle- og kemoterapi.

Cancer hos børn

De relativt stabile genetiske forandringer ved mange typer børnecancer og sygdommens tidlige debut afspejler, at disse sygdomme oftest: 1) kun involverer et eller få gener, 2) opstår som følge af en to-hit-proces, hvor det første hit disponerer for cancer, f.eks. ved at afficere et tumorsuppressorgen, mens det andet hit fører til manifest cancer, 3) manifesterer sig klinisk kort efter dette andet genetiske hit og 4) i øvrigt har et stabilt genom.

Cancer hos børn og genetisk disposition

Der er ingen, der konstitutionelt har cancer, hvor hele det genetiske grundlag for sygdommen er til stede fra befrugtningen. Imidlertid kan cancerisikoen ved en erhvervet mutation være markant øget, hvis den afficerer en celle, der i forvejen bærer en cancerdisponerende mutation (f.eks. i retinoblastomgenet *RBI*). Da spontane mutationer optræder med relativt høj frekvens, kan risikoen for cancer være 90-100% ved de tumorer, hvor to-hit-processen er tilstrækkelig for cancerudviklingen, og hvor individet bærer den cancerdisponerende første-hit-mutation, f.eks. hereditært retinoblastom og Recklinghausens neurofibromatose.

Faktaboks

Et ud af 450 børn får cancer inden 15-års-alderen

Ved 5% af disse cancersygdomme foreligger der genetisk disposition

Genetisk disposition bør overvejes ved visse sjældne cancerformer, ved flere beslægtede cancersygdomme i samme familie, og når patienten har misdannelser

Når de velkendte familiære cancersygdomme udelukkes, er der ingen væsentligt øget risiko for cancer hos søskende, forældre eller senere egne børn

Retinoblastom og tumorsuppressorgener

Alfred Knudsens kortlægning af epidemiologi og klinik for familiært og sporadisk retinoblastom førte til identifikation af tumorsuppressorgenerne *RBI* (ved retinoblastom) og *WT1* (ved Wilms' tumor) [6]. Disse cancersyndromer nedarves dominant og involverer gener, der spiller en rolle for kontrol af celleyklus, -vækst og -integritet. Ved hereditær retinoblastom er *RBI*-genet på kromosomregion 13q14 konstitutionelt muteret på den ene allel. Når en tilfældig mutation eller geninaktivering (f.eks. ved DNA-metylering) afficerer det andet *RBI*-gen, fører dette til svækket kontrol med celleyklus i stamceller i retina og dermed til retinoblastom. Tumorerne optræder hos mere end 90% af patienter med en konstitutionel *RBI*-mutation og er oftest multifokale og bilaterale som udtryk for uafhængigt opståede tumorer. I modsætning hertil skal *RBI*-genet på begge alleler mutere i samme celle ved retinoblastom hos ikkedisponerede individer. Da sandsynligheden herfor er ringe, er sporadiske tumorer unilaterale og -fokale. 80-90% af de bilaterale tilfælde med konstitutionelle mutationer skyldes nymutationer, og risikoen for, at et efterfølgende barn får retinoblastom, er derfor kun 6-7%, mens børn af patienter med bilateralt retinoblastom har 45%'s risiko for at få sygdommen [7]. Patienter med konstitutionel *RBI*-mutation har en livslang kumuleret risiko for ny cancer på knap 70%, herunder en 500-1.000 gange øget risiko for at få osteosarkom.

Familiære cancersyndromer med flere cancertyper

Cancer hos børn kan være første manifestation af et familiært cancersyndrom med disposition til flere cancertyper (Tabel 1) [1, 2]. Nogle har autosomal recessiv arvegang (f.eks. Fanconis anæmi og xeroderma pigmentosum), mens andre har autosomal dominant arvegang, hvor et af de bedst kendte eksempler er Li-Fraumenis syndrom. Disse patienter er konstitutionelt muterede i *TP53*-genet, der spiller en rolle for induktionen af apoptose ved celledskader. Mutationen indebærer en markant øget risiko for bl.a. sarkom, tumor i centralnervesystemet, leukæmi, adrenokortikalt karcinom og brystcancer (Tabel 1) (8). *TP53*-mutationen kan påvises konstitutionelt hos få procent af børn med bløddelssarkom og hos 50% af børn med adrenokortikalt karcinom.

Hos 20% af patienterne med Recklinghausens neurofibromatose (NF1) ses ved cerebral magnetisk resonans-skanning synsbanegliomer, og halvdelen af børn med opticusgliomer har NF1. Gliomerne hos disse grupper har ofte et mere fredeligt forløb end hos non-NF1-patienter. NF1 nedarves dominant, med det er kun 25% af søskende, der har sygdommen, idet halvdelen af NF1-tilfælde skyldes nymutationer i *NF1*-genet på kromosom 17. På grund af de NF1-relaterede sygdomme (inklusive kræftsygdomme og indlæringsvanskeligheder) og den øgede risiko for vaskulære komplikationer i forbindelse med radioterapi, er det vigtigt at diagnosticere NF1 hos patienter med cancersygdomme, der med stor sandsynlighed er relateret til NF1 (f.eks. opticusgliom, maligne nerve-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

skedetumor, juvenil myelomonocytær leukæmi og fæokromocytom) (Tabel 1). Når disse sygdomme diagnosticeres i den tidlige barndom, er flere af de klassiske NF1-stigmata ofte ikke er til stede, og forældre bør derfor vurderes klinisk for NF1-stigmata f.eks. café au lait-pletter, fregner i aksil og lyske, pleksiforme neurofibromer og Lisch-noduli.

Syndromer, misdannelser og cancerdisposition

Ved nogle familiære cancersyndromer ses medfødte misdannelser, immundefekter eller knoglemarvsinsufficiens tidligt i livet. De mutationer, der medfører DNA-instabilitet eller immundefekt, indebærer øget risiko for knoglemarvsinsufficiens, leukæmi og lymfom, og stamcelletransplantation kan være indiceret (f.eks. ved Fanconis anæmi og X-bunden lymfoproliferativ sygdom). Nogle misdannelser er relateret til en øget forekomst af tumorer i det pågældende væv. Således kan Wilms' tumor være ledsaget af urogenitale misdannelser som følge af mutationer eller deletioner på kromosomregion 11p13 med bl.a. inaktivering eller tab af *WT1*-genet, som det ses ved Wilms' tumor, aniridi, urogenital misdannelse og retardering (WAGR)-syndrom. På grund af koblingen mellem *PAX6*-

(aniridi) og *WT1*-genet (Wilms' tumor) på kromosomregion 11p13, bør patienter med aniridi følges indtil 5-6-års-alderen med regelmæssig ultralydskanning for Wilms' tumor, medmindre genetisk analyse har udelukket 11p13-deletion.

Cancersygdomme med kompleks arv

Ud over mutationer kan mere komplekse faktorer spille en rolle for, hvor aktivt et gen udtrykkes. En af disse mekanismer er genomisk imprintning, hvor genekspression afhænger af, om allelen nedarves fra faderen eller moderen. Beckwith-Wiedemanns syndrom er en fæno- og genotypisk heterogen sygdom karakteriseret ved accelereret føtal vækst med høj fødselsvægt, stor tunge, navlebrok, urogenitale misdannelser og neonatal hypoglykæmi. Både Beckwith-Wiedemanns syndrom og hemihypertrofi er koblet til øget føtal og postnatal ekspression af den paternelle allel på kromosomregion 11p15.5 (herunder *DMR2-IGF2*-regionen) oftest som følge af uniparental paternel disomi eller ændret metylering af gener på 11p15.5. Disse patienter har en øget risiko for at få Wilms' tumor, hepatoblastom, rbdomyosarkom og adrenokortikalt karcinom (Tabel 1).

Tabel 1. Cancersygdomme, hvor chancerne for at påvise et familiært cancersyndrom er > 5%

Cancersygdom	Disponerende tilstande og syndromer ^a	Hypigt involverede gener	Andre associerede cancersygdomme	Særlige forholdsregler
Retinoblastom	Retinoblastom (50%)	<i>RB1</i>	Osteosarkom, karcinom, pinealoblastom	Screening af disponerede fra spædbarnsalder
Synsbanegliom	NF1 (40-50%)	<i>NF1</i>	Sarkom, tumorer i centralnervesystemet, leukæmi	Screening for gliomer, øget radiosensitivitet
Juvenil myelomonocytær leukæmi	NF1 (15%)	<i>NF1</i>	Se ovenfor	Ved NF1 se ovenfor
Maligne perifere nerveskedetumorer	NF1 (50%)	<i>NF1</i>	Se ovenfor	Ved NF1 se ovenfor
Bløddelssarkom	Li-Fraumenis syndrom (5%), NF1	TP53	Sarkomer, tumorer i centralnervesystemet, karcinomer, leukæmi, adrenokortikalt karcinom	Screening af mødre for mammacancer ved Li-Fraumenis syndrom, ved NF1 se ovenfor
Adrenokortikalt karcinom	Li-Fraumenis syndrom (50%, ofte nymutation), Beckwith-Wiedemanns syndrom, hemihypertrofi	TP53	Ved Li-Fraumeni: se ovenfor. Ved Beckwith-Wiedemanns syndrom: Wilms' tumor, levertumor, rbdomyosarkom	Ved LF: screening af mødre for mammacancer Ved Beckwith-Wiedemanns syndrom: screening for nyre- og levertumorer
Vestibulære schwannomer	NF2	<i>NF2</i> (65%)	Meningeomer	Forældre bør screenes for NF2-tumorer ved MRI
Endolymfesæktumor, hæmangioblastomer	von Hippel-Lindaus syndrom (25% af hæmangioblastomer)	<i>VHL</i>	Hæmangioblastomer i centralnervesystemet, nyrecancer, fæokromocytom	Screening for VHL-associerede cancers
Thyroideacancer	MEN2A og B	<i>RET</i>	Parathyroideaadenom, fæokromocytom, paragangliom	Tyroidektomi ved fem år (MEN2A) eller et år (MEN2B)
Fæokromocytom, paragangliom	VHL, NF1, MEN	<i>VHL, NF1, MEN2A, SDHB, SDHC, SDHD</i>	Tumorer svarende til de pågældende syndromer	Screening af urin for katekolaminer og MRI. Ved NF1 og VHL se ovenfor
Rabdoid nyretumor		<i>hSNF5/INI1</i>	Plexus choroideus-tumorer og PNET-tumorer i centralnervesystemet	Værdi af screening usikker

a) Tal i parentes angiver, hvor ofte patienter med tumoren har syndromet eller den pågældende mutation konstitutionelt.

NF1 = Recklinghausens neurofibromatose; LF = Li-Fraumenis syndrom; NF2 = neurofibromatose type 2; BW = Beckwith-Wiedemanns syndrom; MEN = multiple endokrin neoplasi; VHL = von Hippel-Lindau; MRI = magnetisk resonans-skanning; PNET = primitiv neuroektodermal tumor; CNS = centralnervesystem

Risiko for cancer hos nære slægtninge til børn med cancer

Når to børn i samme familie rammes af cancer, er der biologiske og psykologiske grunde til genetisk udredning og rådgivning. Er der ikke misdannelser, og er de to cancersygdomme ikke identiske eller relaterede til et kendt familiært cancersyndrom, har tre kohortestudier imidlertid vist, at søskende til børn med cancer har en cancerrisiko, der stort set er som i baggrundsbefolkningen eller højst fordoblet [2]. Tilsvarende har hverken forældre til børn med cancer [3] eller senere børn af børn med cancer [4] en øget risiko for cancer, når de kendte arvelige cancersyndromer ekskluderes.

Cancer hos tvillinger

En dizygot tvilling til et barn med cancer har ikke en højere risiko for at få cancer end andre søskende. Derimod kan monozygote tvillingepar få samme type cancer, især leukæmi, og de har oftest samme debutalder. Cancerkonkordansen varierer fra sygdom til sygdom. Ved spædbarnsleukæmi og en række familiære cancersyndromer nærmer den sig 100% [9, 10]. Den er 10-20% for børn over et år med akut lymfoblastær leukæmi og muligvis også neuroblastom, en del lavere ved Wilms' tumor og meget beskeden ved de fleste øvrige børnecancer [9, 10]. Den øgede risiko afspejler både arvelige og ikkearvelige mekanismer. Hos børn over et år med akut lymfoblastær leukæmi eller neuroblastom skyldes konkordansen, at præmaligne celler, der er opstået in utero i den ene tvilling, overføres til den anden tvilling gennem en fælles placenta [9, 10]. Hos disse børn kan det derfor være indiceret at overvåge den raske monozygote tvilling. Den genetiske rådgivning til disse familier bør dels afspejle sandsynligheden for, at præmaligne celler hos tvillingen med cancer er initieret prænatalet, dels risikoen for, at de hos den anden tvilling vil føre til cancer.

Konklusion

Ved mistanke om genetisk disposition for cancer kan dette ofte afklares ved drøftelse med en klinisk genetiker med kendskab til cancer hos børn eller ved søgning i OMIM (online mendelian inheritance of man www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/). Tilbud om genetisk udredning og rådgivning til familier med børn med cancer eller syndromer, der øger risikoen for cancer, skal dels afspejle risikoen for cancer hos patienten og den nærmeste familie, dels mulighederne for tidlig cancerdiagnostik og -profylakse.

Korrespondance: *Kjeld Schmiegelow*, Pædiatrisk Klinik, Juliane Marie Centret, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.
E-mail: kschmiegelow@rh.dk

Antaget: 10. maj 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: *Flemming Skovby* takkes for værdifulde kommentarer til artiklen.

Litteratur

1. Plon SE, Nathanson K. Inherited susceptibility for pediatric cancer. *Cancer J* 2005;11:255-67.

2. Winther JF, Sankila R, Boice JD et al. Cancer in siblings of children with cancer in the Nordic countries: a population-based cohort study. *Lancet* 2001; 358:711-7.
3. Olsen JH, Boice JD Jr., Seersholm N et al. Cancer in the parents of children with cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1594-9.
4. Sankila R, Olsen JH, Anderson H et al. Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. *N Engl J Med* 1998;338:1339-44.
5. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility 2003; 21:2397-406.
6. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68:820-3.
7. Musarella MA, Gallie BL. A simplified scheme for genetic counseling in retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1987;24:124-5.
8. Varley JM. Germline TP53 mutations and Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat* 2003;21:313-20.
9. Kadan-Lottick NS, Kawashima T, Tomlinson G et al. The risk of cancer in twins: A report from the Children Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:476-81sd.
10. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL et al. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003;102:2321-33.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Charlotte Vallentin Rosenstock:

Difficult airway management

Ph.d.-afhandling

Forf.s adresse: Fiolstræde 14, 2., DK-1171 København K.
E-mail: cvr@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 16. juni 2006, kl. 14, Store Auditorium, Amtssygehuset i Gentofte, Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup.
Bedømmere: *Charlotte V. Ringsted, Jeppe Lund og Christian Hjort Sørensen.*
Vejledere: *Lars S. Rasmussen, Jørgen V. Mogensen, Doris Østergaard og mag.art. Henning B. Andersen.*

Læge Anders Frøkjær Thomsen:

Affective disorders and neuroendocrine diseases – a study of co-morbidity based on hospital register data

Ph.d.-afhandling



Forf.s adresse: Psykiatrisk forskningsenhed 6233, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.
E-mail: rh13005@rh.dk
Forsvaret finder sted den 16. juni 2006, kl. 14.00, Psykiatrisk klinisk auditorium, opgang 61A, Henrik Harpestrengsvej, København.
Bedømmere: *Per Bech, Niels Juel Christensen og Jens Knud Larsen.*
Vejledere: *Lars V. Kessing og Tom G. Bolwig.*

Find referater af denne uges akademiske afhandlinger på www.ugeskriftet.dk under >Seneste nummer >Akademiske afhandlinger