

Kræftdisponerende mutationer er hyppige hos børn og unge med kræft

Ulrik Kristoffer Stoltze¹, Anna Byrjalsen², Lisa Lyngsie Hjalgrim³, Ayo Wahlberg¹, Ramneek Gupta⁴, Anne-Marie Gerdes², Karin Wadt² & Kjeld Schmiegelow¹

STATUSARTIKEL

- 1) Bonkolab, Rigshospitalet
- 2) Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet
- 3) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet
- 4) DTU – CBS

Ugeskr Læger
2018;180:V07170566

Livstidsrisikoen for at få kræft er en ud af tre. Mere end 99% af kræfttilfældene diagnosticeres hos voksne, mens en ud af 300 får kræft inden det fyldte 18. år, og hos børn over et år er kræft den hyppigste medicinske dødsårsag med 30-40 dødsfald årligt.

Hos voksne opstår kræft hovedsageligt i overfladevæv i f.eks. lungerne, tarmene eller huden, og risikofaktorer som miljø og akkumulerede replikationsfejl er af væsentlig betydning for sygdomsudviklingen [1]. I modsætning hertil er årsagerne til kræft hos børn og unge uklare [2]. I denne aldersgruppe opstår næsten alle kræfttilfælde i indre organer, og barnealderens kræftsygdomme er sjældne hos voksne. Det gælder f.eks. akut lymfoblastær leukæmi (ALL), astrocytom og neuroblastom, der er de hyppigste hhv. hæmatologiske tumorer, centralnervesystems (CNS)-tumorer og solide tumorer hos børn.

Indtil for nylig kunne mindre end 5% af kræfttilfældene hos børn og unge forklares ved medfødte varianter i arvemassen, tidligere også betegnet mutationer [3, 4]. Flere populationsbaserede registerstudier har imidlertid vist, at risikoen for kræft hos familiemedlemmer til børn og unge med kræft er øget (**Tabel 1**), og i omfattende genetiske studier har man afdækket kræftdisponerende *germ line*-varianter hos ca. 10% af de børn og unge, der har fået kræft [5-7, 9]. Da over 80% af børn med kræft i dag bliver helbredt, risikerer patogene varianter at blive videreført til kommende generationer [8].

KRÆFTSYNDROMER HOS BØRN OG UNGE

Siden opdagelsen af *RB1*-genet i 1989 er der beskrevet over 100 genetiske syndromer med øget forekomst af

kræft hos børn og unge (**Figur 1**) [10]. Med de såkaldte Jongmans kriterier beskrives kliniske fund og kræfttilfælde i nærmeste familie, hvor der bør rejses mistanke om en underliggende genetisk disposition (**Tabel 2**). Iht. disse kriterier er genetisk udredning berettiget hos op til 30% af alle børn og unge med kræft [13, 14].

Kræftsyndromer hos børn og unge omfatter ni grupper, der er baseret på molekulære mekanismer og de kræfttyper, de disponerer til: 1) Li-Fraumenis syndrom (LFS), 2) neurofibromatose, 3) hypertrofi og Wilms' tumor-syndromer, 4) neurale tumorsyndromer, 5) gastrointestinale kræftsyndromer, 6) neuroendokrine syndromer, 7) syndromer, der disponerer til leukæmi, 8) DNA-instabilitetssyndromer og 9) en heterogen gruppe af diverse andre syndromer (**Tabel 3**) [15].

LFS skyldes en *germ line*-variant med dominant arvegang i *TP53*-genet (Tabel 3) og anses for at være et af de hyppigste kræftsyndromer. *TP53* koder for transkriptionsfaktoren p53, der aktiveres ved DNA-skade. Syndromets eneste fænotype er øget kræftisiko, især brystkræft, CNS-tumorer og knogle- eller bløddelssarkomer. LFS-mistanken opstår ved flere tidligt debuterende tilfælde af disse kræfttyper i samme familie, men bør også overvejes ved visse sjældne kræftformer, som binyrebarkcarcinom eller hypodiploid leukæmi. Kræftsisikoen er knap 40% inden 18-årsalderen, mens livstidsrisikoen er tæt på 100% [16]. Prævalensen af patogene *germ line-TP53*-varianter varierer globalt og er i Vesten estimeret til 1:5.000, hvoraf 25% anslås at have nyopståede varianter i *TP53* [16]. Kendskab til en *TP53*-variant bør medføre reduceret brug af strålebehandling og øget klinisk kontrol for udvikling af ny kræftsygdom. Desuden tilbydes familien genetisk rådgivning om reproduktionsmuligheder, herunder æg-sortering [16, 17].

Lynchs syndrom (LS) skyldes en *germ line*-variant i et af *mismatch repair* (MMR)-generne *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* og *PMS2*, som er afgørende for reparation af nukleotidsekvensfejl ifm. DNA-replikation. LS er autosomt dominant og disponerer for bl.a. kolorektalkræft hos voksne. Biallele patogene varianter kan forekomme hos børn af forældre, der begge er heterozygote bærere af en variant i et MMR-gen. Disse børn har da konstitutionel MMR-deficit (CMMRD), og > 80% af dem får

HOVEDBUDSKABER

- ▶ En genetisk disposition til kræft kan spille en rolle for behandlingseffekt og risikoen for bivirkninger, hvilket har en betydning for strategierne for klinisk kontrol og risikoen for udvikling af en ny kræftsygdom.
- ▶ Kræft hos børn og unge skyldes i mindst 10% af tilfældene en genetisk disposition.
- ▶ Andelen af børn og unge med erkendt genetisk disposition til kræft forventes at stige i takt med de teknologiske muligheder og faldende priser for omfattende genomanalyser.

kræft inden 18-årsalderen, især lymfom, ALL, højgrads gliom og tarmkræft. Patienter med CMMRD har også ikkeneoplastiske tegn, såsom café au lait-pletter eller aksilfregner, som det ses ved neurofibromatose. Identifikation af et barn med CMMRD har helbreds-konsekvenser for hele familien, da begge forældre (og mange slægtninge) vil bære en nedarvet MMR-defekt, ligesom patientens søskende har 25% risiko for at have CMMRD og 50% risiko for LS. Det er veldokumenteret, at regelmæssig screening for kræft hos patienter med LS ned-sætter dødeligheden, mens effekten hos patienter med CMMRD er usikker [18].

Leukæmisyndromer: Leukæmi er den hyppigste kræftsygdom hos børn, og der er i de senere år identificeret flere nye leukæmisyndromer, herunder *germ line-ETV6*-varianter hos op til 1% af patienterne (Figur 1 + Tabel 3) [19].

Kræftsyndromers bidrag til forekomsten af kræft hos børn og unge

I 2015 foretog Pediatric Cancer Genome Projektet (PCGP) undersøgelser af 1.120 børns og unges genom og/eller exom (dvs. de proteinkodende regioner af genomet). Projektet viste, at andelen af kræfttilfælde, der skyldtes *germ line*-varianter, var højere end forventet (8,6%), at varianter i gener, der disponerer til kræft hos voksne, f.eks. *BRCA2*, også forekom med øget hyppig-

TABEL 1

De største studier af kræftisiko blandt slægtninge til børn og unge med kræft. Alle viser beskeden, men signifikant øget risiko.

Reference	n: gruppe	Risiko for kræft hos børn/unge ^a	Relation
Winther <i>et al</i> [5]	25.605: 0-20 år	RR 1.7 ^b	1.-grads: søskende
Friedman [6]	13.703: 0-21 år	SIR 1.5 (1.3-1.7)	1.-grads: søskende
Kharazmi <i>et al</i> [7]	3.994: 0-19 år, kun ALL	SIR 3.2 (1.3-1.7)	1.-grads: søskende
Curtin <i>et al</i> [8]	4.482: 0-18 år	OR 2.0 (1.4-2.7) OR 1.8 (1.3-2.4)	1.-grads 2.-grads

ALL = akut lymfoblastær leukæmi; OR = oddsratio; RR = risikatoratio; SIR = standardiseret incidensrisiko.

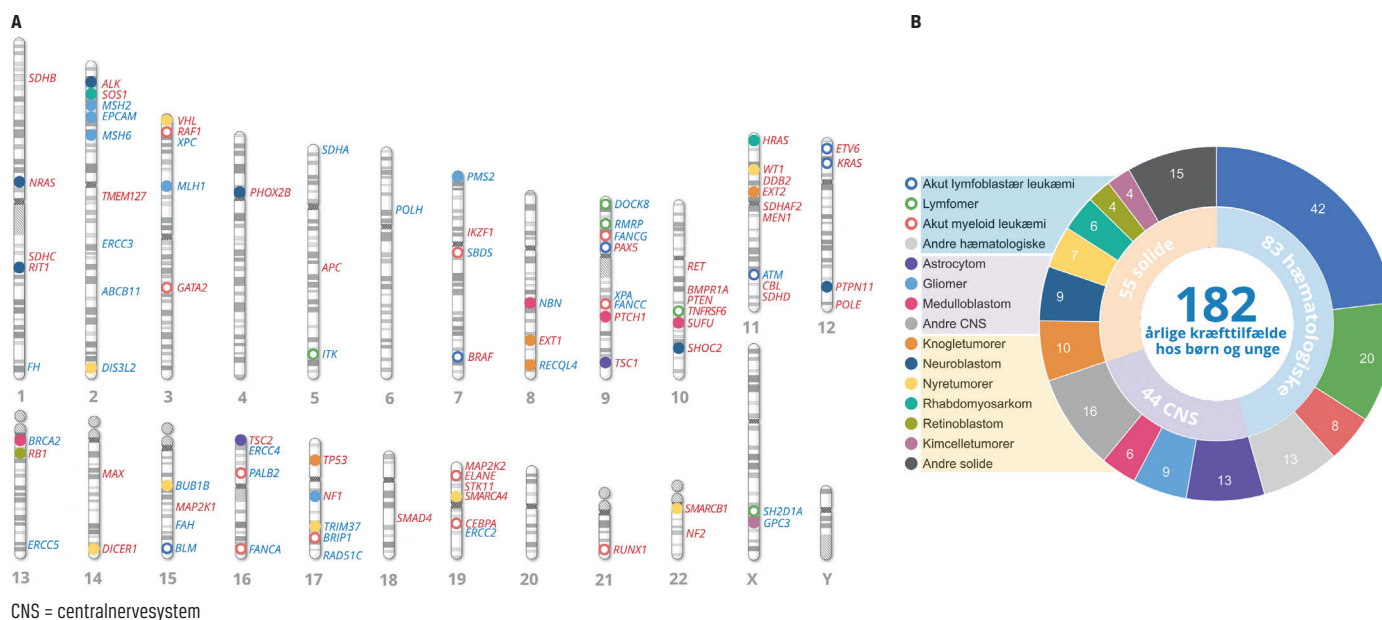
a) Værdierne er middel (spændvidde).

b) Blev reduceret til OR = 1,0 (0,7-1,3) efter fjernelse af familier med mistanke om syndrom for at vurdere forekomst af recessiv arv.

hed blandt børn med kræft, og at en betydelig andel af børnene med kræft kan behøve en særlig behandlingstilrettelæggelse for at undgå alvorlige bivirkninger [20]. Siden har man i to større studier bekræftet, at genetisk disposition er ætiologisk forklarende hos ~ 10% af børn med kræft [21, 22]. Dog er alle tre studier be-hæftet med selektionsbias. F.eks. var patienter med bi-

FIGUR 1

A. Kræftsyndromgener, der disponerer til kræft hos børn og unge, og deres kromosomale placering. De fleste gener er associerede med et bredere spektrum af kræfttyper, hvoraf mange er sjældne. Dog kan flere gener også disponere til de hyppigste kræfttyper, der forekommer hos børn og unge. En farvet prik eller cirkel ud for et gen indikerer, at varianter i genet øger risikoen for en af de 12 hyppigste kræfttyper hos børn og unge. Røde og blå gennavn betegner hhv. dominant og recessiv arvgang. B. Oversigt over de 12 hyppigste kræfttyper hos børn og unge, med samlet antal af danske kræfttilfælde hos børn og unge pr. år samt antal for hver type [10-12].





TABEL 2

Kriterier for, hvornår et kræftsyndrom bør overvejes hos børn og unge. Opfyldning af et enkelt kriterium anses for tilstrækkeligt grund til videre udredning. Modificeret og oversat fra [13].

Kriterium	Beskrivelse
Familieanamnese	≥ 2 kræfttilfælde hos familiemedlemmer < 18 år eller 1. gradsslægtning med kræft < 45 år eller Forældre er konsangvine eller ≥ 2 1./2.-gradsslægtninge til forælder med kræft < 45 år
Kræfttype	1 af i alt 57 sjældne kræfttyper hos børn og unge eller Kræft der typisk ses hos voksne, men sjældent hos børn/unge
Tumoranalyse	Tumorens mutationssignatur sandsynliggør germinal cellelinje-disposition
Flere kræfttilfælde	≥ 2 kræfttilfælde hos samme barn, f.eks. sekundær, bilateral etc.
Kræft og anomalier	Medfødte defekter eller Ansigtssydsmorfi eller Mental retardering eller Påvirket vækst eller Hudforandringer, f.eks. cafe au lait-pletter eller Immundefekt eller Hæmatologisk sygdom eller Endokrin sygdom
Øget grad af toksicitet	Graden af bivirkninger ved behandling er markant højere end forventet

nyrebarkarcinom og lavhypodiploid-ALL (der ofte skyldes *germ line-TP53*-varianter) og patienter med sygdomstilbagefald eller behandlingsresistens overrepræsenterede i PCGP. Ydermere medførte manglende oplysninger om stamtræer og usikkerhed om arvegang en øget sandsynlighed for, at betydningsløse varianter blev klassificeret som patogene [20]. Endelig undersøgte man ikke strukturelle varianter (f.eks. delektioner), som udgør 15% af de patogene varianter ved kræftsyndromer [23]. Andelen af kræfttilfælde, der opstår hos børn og kan forklares ved *germ line*-varianter, herunder nyopståede varianter, er således fortsat usikker.

NEXT GENERATION SEQUENCING AF BØRN OG UNGE MED KRÆFT

Omfattende kortlægning af børns arvemateriale (exom- og genomsekventering) har mange konsekvenser:

- 1) identifikation af syndromer/kræftdisposition,
- 2) identifikation af disposition til anden alvorlig sygdom end kræft,
- 3) mulighed for prædiktiv gentest af nærmeste familie,
- 4) klinisk kontrol for senere kræftudvikling iht. etablerede kontrolprogrammer,
- 5) behandlingstilpasning mhp. forebyggelse af syndromassocierede bivirkninger,
- 6) dosisjustering på grund af varianter, der påvirker medicinomsætning eller -effekt,
- 7) mulighed for præimplantationsgenetisk og prænatal diagnostik,
- 8) angst og ændret livsførelse pga. patogene varianter og
- 9) beroligelse, hvis alvorlig genetisk disposition ikke påvises.

Et centralt spørgsmål er, om man ved regelmæssig kontrol af børn og unge med et kendt kræftdisponeret syndrom kan opdage kræft på et så tidligt stadie, at behandlingsintensitet og/eller mortalitet bliver reduceret. Vedrørende børn og voksne med *germ line-TP53*-varianter foreligger der et enkelt ikke-tilfældigt studie, hvor man fandt, at tiårsoverlevelsen blev øget fra 60% til 90% for de patienter, som blev fulgt med årlig helkrops-MR- og UL-skanning samt blodprøver og klinisk kontrol hvert kvartal (den såkaldte Toronto-protokol) [17]. Imidlertid var der signifikant flere kræfttilfælde i gruppen, der ikke blev fulgt med kontrol, og det er uklart, hvorfor disse patienter fravalgte kontrolprogrammet.

Versioner af Torontoprotokollen er nu blevet indført i flere lande inkl. USA, England og Sverige [24]. En amerikansk forskergruppe har i juni 2017 fremlagt en række anbefalinger for klinisk kontrol af børn med genetisk disposition til kræft, hvor hovedprincippet er, at en kræftisiko på over 5% i barndommen bør medføre regelmæssig kontrol, hvis det vurderes, at tidlig diagnostik bedrer prognosen [15].

Udfordringer: for meget data og for lidt data

Genomsekventering (Figur 1) er i dag relativt billig (5.000-10.000 kr.), men de efterfølgende bioinformatiske analyser er komplekse og udfordrende, bl.a. fordi der ikke findes internationale analysestandarder, der kan sikre, at alle betydende varianter bliver identificeret. Ved sekventering af et helt genom genereres ~ 100 gigabyte rådata i form af små DNA-sekvenser, der sammensættes til et nær-komplet genom (for mennesker ca. 3×10^9 basepar). Når dette sammenholdes med et referencegenom, identificeres 2-4 mio. varianter pr. individ.

Hvorvidt en variant er relateret til sygdommen, vurderes derpå ud fra viden om fænotypen, dvs. tumortype inkl. genetisk profil, toksicitetsudvikling og variantens funktionelle betydning i cellelinjer og optimalt også i dyremodeller. Diverse databaser kan også bestyrke mistanken om et bestemt funds patogenetiske betydning via viden om normalvariantens konservering på tværs af dyrearter (versus en given variant), hyppighe-

den af varianten i baggrundsbeholdningen, tilsvarende fænotype (f.eks. kræft) hos andre familier med samme variant og såkaldt *in silico*-prædiktion, hvormed man estimerer variantens påvirkning af proteinproduktet.

I et forsøg på at ensrette vurderingen af varianter har man i American College of Medical Genetics (ACMG) udviklet et standardiseret pointsystem med en femtrinnsklassifikation; benign (klasse 1), forventet benign (klasse 2), variant af ukendt signifikans (klasse 3), forventet patogen (klasse 4) eller patogen (klasse 5) [25]. I GenomeDenmark-projektet har man for nylig bidraget med et dansk referencegenom, der kan forbedre variantklassificering hos danskere [26].

Etik

Omfattende sekventering af arvematerialet fra børn og unge med kræft medfører dilemmaer og vigtige beslutninger for familierne, herunder om de ønsker tilbage-melding om fundene, hvad fundenes potentielle relevans er for andre familiemedlemmer, barnets ret til en åben fremtid (dvs. som voksen selv at kunne træffe beslutning om genetisk viden) samt overvejelser om datasikkerhed og privatliv. I dag kræves der enighed imellem forældrene om, hvilke fund de ønsker tilbagemeldt. Hvor nogle forældre ønsker udtømmende viden om deres genetik, vil den samme viden for andre skabe bekymring og en belastende »venten på«, at sygdommen bryder ud [27, 28].

TABEL 3

Hovedgrupper af kræftssyndromer, der disponerer til kræft hos børn og unge, og et udvalgt eksempel på hver. Alle børn og unge, der bærer mutationer i disse og andre kræftssyndromgener, kan have gavn af genetisk rådgivning, f.eks. vejledning om prænatal eller præimplantations genetisk udredning. For mange syndromer gælder, at der findes et sparsomt antal cases, og tal om incidens og risiko må anses for bedste bud ud fra nuværende viden [11].

Gruppenummer: syndrom	Eksempel	Arvegang, gen (% de novo)	Andre tegn end kræft	Hypigste cancer i barndom	Risiko, %	Befolknings hyppighed	Klinisk betydning
1: Li-Fraumeni syndrom	Li-Fraumeni syndrom	Dominant, <i>TP53</i> , 17p13.1 (25)	Ingen	Sarkom, binyrebarkkræft, astrocytom mfl.	> 80	1:5.000	Strålefølsom og hypersensitiv over for alkylende kemoterapi. Omfattende kræftkontrol bør overvejes.
2: neurofibromatoser	Neurofibromatose 1	Dominant, <i>NF1</i> , 17q12 (50)	Café au lait-pletter, hyperpigmentering, neurofibromer	Nerveskedetumor, optikusgliom, leukæmi mfl.	~ 7	1:3.000	Årlig klinisk kontrol, øjenundersøgelse, MR-skanning ved mistanke om tumor.
3: hyperplasi og Wilms tumor	<i>WT1</i> -relateret Wilms tumor	Dominant, <i>WT1</i> , 11p15.5	Ingen eller genitourologiske misdannelser	Wilms tumor, raddomyomatøst nefroblastom	> 90	> 1:500.000	Billeddiagnostisk kontrol af nyrer hvert kvartal de første 8 år samt livslang kontrol af nyretal.
4: neuraltumorer	Gorlins syndrom	Dominant, <i>PTCH1</i> , 9q22.3 (40)	Evt. misdannelser i hoved og thorax. Gorlins syndrom opdages typisk i voksenalderen.	Medulloblastom, basalcellekarcinom	> 90	1:31.000	Strålefølsom. Begræns sollys. Regelmæssig klinisk kontrol for hudkræft ved dermatolog.
5: gastrointestinalcancer syndromer	Konstitutionel <i>mismatch repair</i> -deficit	Recessiv, <i>PMS2</i> : 58%, + 3 andre gener	Café au lait-pletter, hyperpigmentering, neurofibromatose 1-lignende symptomer	Kolorektalt karcinom, lymfom, gliom mfl.	~ 100	1:775.000, 1:440 er bærere og har Lynchs syndrom	Klinisk og billeddiagnostisk kontrol. Kolonoskopisk kontrol af forældre og gynækologisk kontrol af mødre.
6: neuroendokrine	Von Hippel-Lindaus syndrom	Dominant, <i>VHL</i> (20)	Ingen, evt. multiple cyster	Fæokromocytom, hæmangioblastom, renalcellekarcinom mfl.	~ 100	1:36.000	Nationalt program omfatter bl.a. årlig klinisk, oftalmologisk, billeddiagnostisk og biokemisk kontrol.
7: leukæmidisposition	<i>ETV6</i> -deficiensyndrom	Dominant, <i>ETV6</i> , 12p13.2	Trombocytopeni	Akut lymfoblastær leukæmi	~ 50	~ 1:400.000	Genetisk rådgivning. Værdi af hematologisk kontrol usikker.
8: DNA-instabilitets-syndromer	Fanconis anæmi	Recessiv, <i>FANCA</i> : 60%, +16 andre gener	Knoglemalformationer, hyperpigmentering lav højde, 40% uden tegn	Akut myeloid eukæmi, akut lymfoblastær leukæmi, hovedhalskarcinom mfl.	> 90	1:100.000, 1:181 er bærere	Årlig kontrol ved multidisciplinært team. Mange knoglemarvs-transplanteres HPV-vaccine.
9: diverse syndromer	<i>DICER1</i> -relateret syndrom	Dominant, <i>DICER1</i> , 14q32.13 (20)	Ingen	Pleuropulmonært blastom, cystisk nefrom, hypofyseblastom mfl.	Ukendt	Ukendt	Årlig klinisk kontrol. Ingen internationale guidelines. Monitoring ved gradivitet obs. føtale lungecyster.

HPV = humant papillomvirus.

Selvom en patogen variant bliver identificeret, har forældre som princip ret til ikkeviden, dvs. fravalg af tilbagerapportering om en patogen variant. Dog har læger pligt til at bryde retten til ikkeviden, hvis klinisk kontrol eller medicinsk intervention kan komme patienten til gavn. Dette gælder især ved klasse 4-5-varianter i de 59 gener, som ACMG har vurderet bør tilbagerapporteres, og sådanne varianter forekommer hos ~ 1 ud af 200 raske europæere [29, 30].

NYT DANSK PROJEKT

Med henblik på at vurdere, i hvilket omfang genetisk disposition bidrager til forekomsten af kræft hos danske børn og unge samt sådanne funktions biologiske og psykosociale betydning, har gruppen bag denne artikel iværksat Sequencing Tumor & Germline DNA – Implications & National Guidelines (STAGING), et nationalt, prospektivt studie af genomsekventering hos 600 konsekutive danske børn og unge (< 18 år), der har kræft, som er diagnosticeret efter den 1. januar 2017.

KONKLUSION

Kræft hos børn og unge skyldes genetisk disposition hos ~ 10%. Trods vidtrækkende konsekvenser for behandlingseffekt, bivirkninger og klinisk kontrol savnes der i dag evidensbaserede internationale retningslinjer for håndtering af disse syndromer. I danske og internationale studier samler man i disse år data, der kan danne grundlag for fremtidig systematisk screening for LFS og andre syndromer hos børn og unge med kræft, og evt. senere indgå som en del af det neonatale screeningsprogram. Dog er mange aspekter uafklarede, ikke mindst de etiske dilemmaer såsom håndtering af tilbagerapportering, retten til ikkeviden og sygeliggørelse af i øvrigt raske personer.

SUMMARY

Ulrik Kristoffer Stoltze, Anna Byrjalsen, Lisa Lyngsje Hjalgrim, Ayo Wahlberg, Ramneek Gupta, Anne-Marie Gerdes, Karin Wadt & Kjeld Schmiegelow:

Germline mutations causing paediatric cancer predisposition syndromes are common in children and adolescents with cancer
 Ugeskr Læger 2018;180:V07170566

Germline mutations causing paediatric cancer predisposition syndromes (PCPSs) are more common than previously anticipated and are now recognized as a significant contributor to the incidence of childhood cancer. Advances in and increased clinical application of next-generation sequencing technologies have led to a rise in paediatric patients undergoing whole genome sequencing (WGS). This review focuses on the potential syndromes/diagnoses that WGS may reveal in patients with childhood cancers and highlights the clinical and psychosocial impact of PCPSs.

KORRESPONDANCE: Ulrik Kristoffer Stoltze.

E-mail: ulrik.kristoffer.stoltze@regionh.dk

ANTAGET: 12. december 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 23. april 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science* 2017;355:1330-4.
- Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer* 2008;112:416-32.
- Schmiegelow K. Børnecancer og arv. *Ugeskr Læger* 2006;168:2373-6.
- Schiffman JD, Fisher PG, Gibbs P. Early detection of cancer: past, present, and future. *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2015;35:57-65.
- Friedman DL. Increased risk of cancer among siblings of long-term childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1922-7.
- Kharazmi E, da Silva Filho MI, Pukkala E et al. Familial risks for childhood acute lymphocytic leukaemia in Sweden and Finland: far exceeding the effects of known germline variants. *Br J Haematol* 2012;159:585-8.
- Curtin K, Smith KR, Fraser A et al. Familial risk of childhood cancer and tumors in the Li-Fraumeni spectrum in the Utah Population Database: implications for genetic evaluation in pediatric practice. *Int J Cancer* 2013;133:2444-53.
- Gatta G, Zigon G, Capocaccia R et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer* 2009;45:992-1005.
- 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.
- Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature* 2014;505:302-8.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11116/> (15. jan 2018).
- Dansk Børnecancer Register 1985-2014. Årsrapport 2014. https://www.sundhed.dk/content/cms/87/16287_%C3%A5rsrapport-2014-med-mindre-end-3-indsat.pdf (15. jan 2018).
- Jongmans MCJ, Loeffen JLCM, Waanders E et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: an easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet* 2016;59:116-25.
- Knapke S, Zelle K, Nichols KE et al. Identification, management, and evaluation of children with cancer-predisposition syndromes. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2012;32:576-84.
- Broudeur GM, Nichols KE, Plon SE et al. Pediatric cancer predisposition and surveillance: an overview, and a tribute to Alfred G. Knudson Jr. *Clin Cancer Res* 2017;23:e1-e5.
- Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015;33:2345-52.
- Villani A, Shore A, Wasserman JD et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2016;12:559-67.
- Järvinen 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.
- Moriyama T, Metzger ML, Wu G et al. Germline genetic variation in ETV6 and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic genetic study. *Lancet Oncol* 2015;16:1659-66.
- Zhang J, Walsh MF, Wu G et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2336-46.
- Parsons DW, Roy A, Yang Y et al. Sequencing for children with solid tumors. *JAMA Oncol* 2016;1200:1-9.
- Mody RJ, Wu Y-M, Lonigro RJ et al. Integrative clinical sequencing in the management of refractory or relapsed cancer in youth. *JAMA* 2015;314:913.
- Smith MJ, Urquhart JE, Harkness EF et al. The contribution of whole gene deletions and large rearrangements to the mutation spectrum in inherited tumor predisposing syndromes. *Hum Mutat* 2016;37:250-6.
- Saya S, Killick E, Thomas S et al. Baseline results from the UK SIGNIFY study: a whole-body MRI screening study in TP53 mutation carriers and matched controls. *Fam Cancer* 2017;16:433-40.
- Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-23.
- Marett L, Jensen JM, Petersen B et al. Sequencing and de novo assembly of 150 genomes from Denmark as a population reference. *Nature* 2017;1-19.
- Scollon S, Bergstrom K, Kerstein R et al. Obtaining informed consent for clinical tumor and germline exome sequencing of newly diagnosed childhood cancer patients. *Genome Med* 2014;6:1-11.
- Johnson L-M, Hamilton KV, Valdez JM et al. Ethical considerations surrounding germline next-generation sequencing of children with cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17:523-34.

29. Kalia SS, Adelman K, Bale SJ et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 2017;19:249-55.
30. Amendola LM, Dorschner MD, Robertson PD et al. Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification. *Genome Res* 2015;25:305-15.