

## Kasuistik

Ugeskr Læger 2021;183:V03210228

# Genomforskningsprojekt påviser TP53-mutation hos en pige med rabdomyosarkom

Ida Behrendt-Møller, Ulrik Stoltze<sup>1, 2</sup>, Lisa Lyngsie Hjalgrim<sup>1</sup>, Thomas van Overeem Hansen<sup>1, 2</sup>, Kjeld Schmiegelow<sup>1, 3</sup> & Karin Wadt<sup>2</sup>

1) BørneUngeAfdelingen, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Klinisk Genetisk Klinik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V03210228

I Danmark diagnosticeres der årligt knap 200 børn med kræft. I nyere studier har man kunnet påvise kræftdisponerende genvarianter hos omkring 10% af børnene [1, 2].

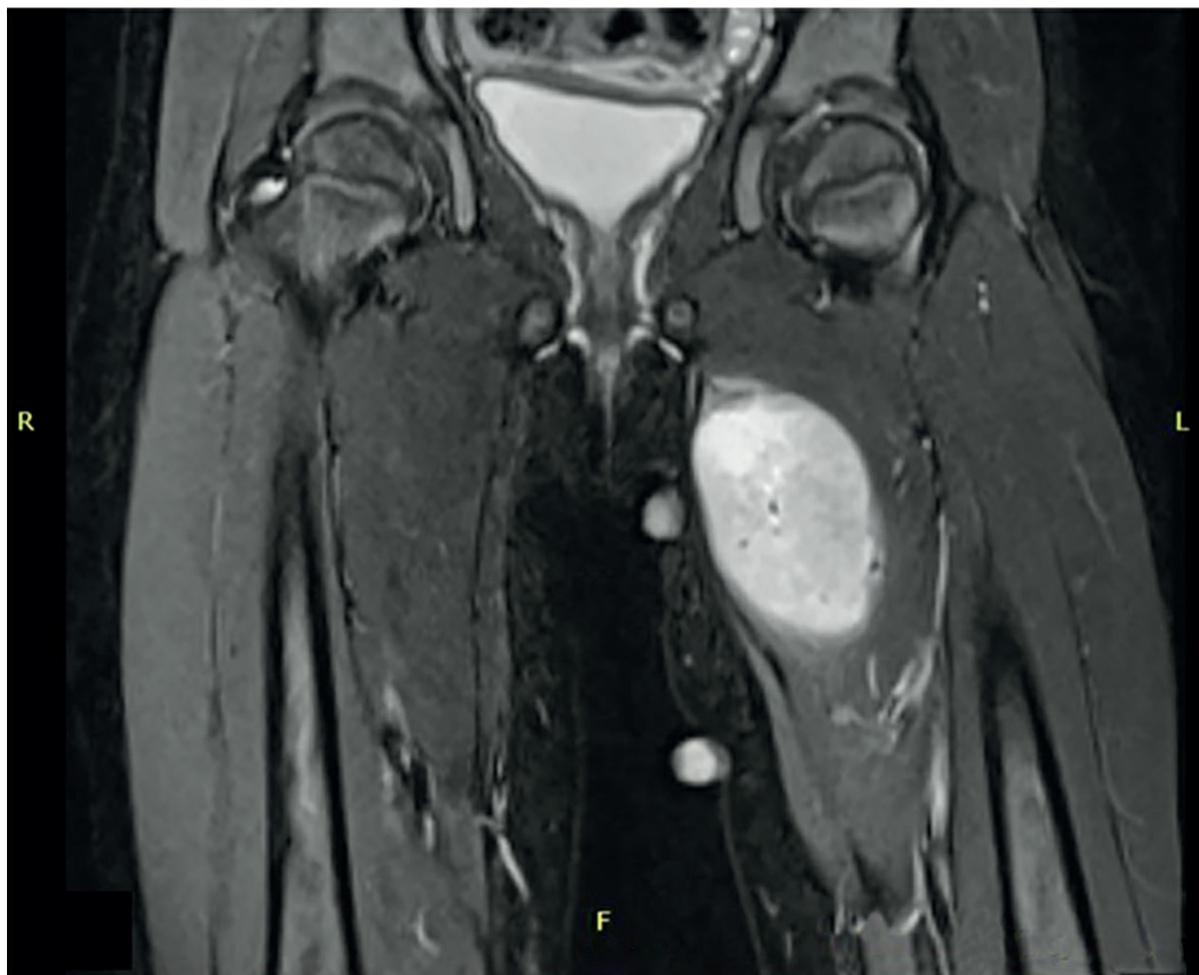
Et af de hyppigste kræftdisponerende syndromer hos børn med kræft er Li-Fraumenis syndrom (LFS) [2]. LFS skyldes en mutation *TP53*, som koder for p53, der spiller en rolle ved regulering af celledeling, apoptose og reparation af DNA-skader [3]. Patienter med LFS har en markant øget risiko for kræft, og hos omkring 40% udvikles der kræftsygdom, inden de fylder 18 år [2, 3].

### SYGEHISTORIE

En treårig pige blev henvist til udredning for en knude på venstre lår. Den histologiske undersøgelse gav diagnosen embryonalt rabdomyosarkom. Tumoren målte 5,2 × 4,3 × 3,1 cm, og der var ingen tegn på spredning (Figur 1). Pigen blev behandlet med fire serier neoadjuverende kemoterapi, inden tumoren blev fjernet kirurgisk. Herefter blev hun behandlet med yderligere fem serier kemoterapi og overgik til sidst til 24 ugers konsoliderende kemoterapi. Fire måneder efter operationen viste en MR-skanning ingen tegn på resttumor.

I forbindelse med pigens kræftdiagnose blev familien tilbudt helgenomsekventering gennem projektet Sequencing Tumor & Germline DNA – Implications & National Guidelines (STAGING) [1]. Her fandt man, at pigen, samt hendes storesøster og deres mor var bærere af en patogen variant i *TP53*. Moderen var få år tidligere som 23-årig blevet diagnosticeret med brystkræft, men var ikke blevet genetisk udredt for disposition for kræft.

**FIGUR 1** MR-skanningsbillede af venstre lår viser rbdomyosarkom i adduktormuskulaturen.



## DISKUSSION

Med denne sygehistorie sættes der fokus på kræftsyndromer hos børn og mulighederne for sekundær kræftforebyggelse hos familier med LFS. Desuden skal vigtigheden af genetisk udredning ved brystkræft i en ung alder understreges, da studier viser, at omkring 6% af tidligere raske kvinder, som er under 31 år og udvikler brystkræft, lider af LFS [3].

Tidligere tilbød man kun genetisk udredning til børn, hvis der på baggrund af kliniske eller tumorpatologiske stigmata var mistanke om, at barnet var genetisk disponeret for kræftsygdom. Da patienter med LFS ikke har nogle fænotypiske kendetegn, og ca. 20% har en de novo-mutation, opfyldte mange patienter med LFS ikke kriterierne for genetisk udredning og blev derfor ikke diagnosticeret [1].

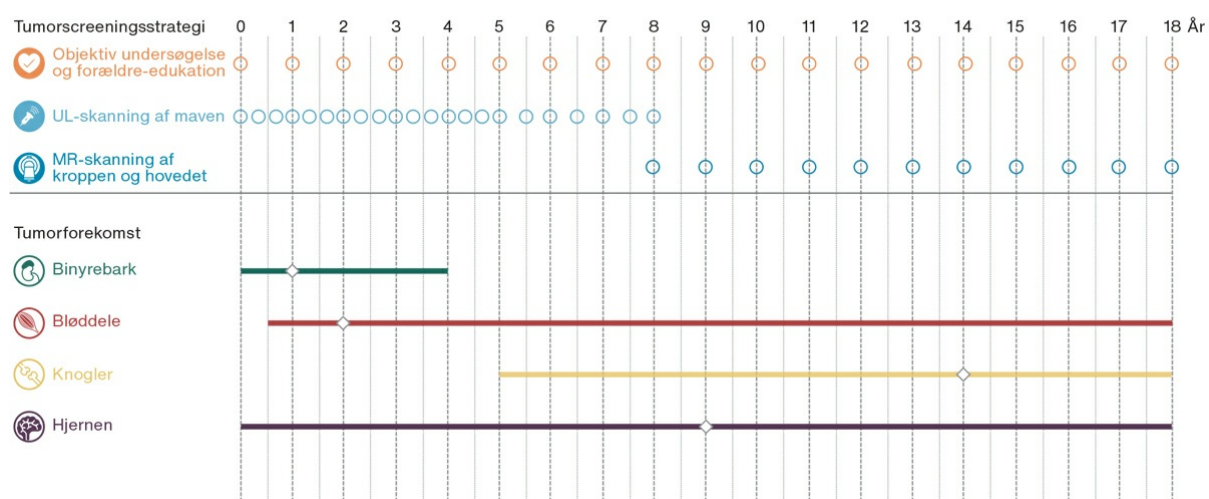
For at øge forståelsen for, hvorfor børn udvikler kræft, er alle børn i Danmark med kræftsygdom siden 2017 blevet tilbudt helgenomsekventering gennem projektet STAGING. Derudover har det Danske Nationale Genom Center netop udvalgt børn med kræftsygdom som en af de patientgrupper, de fremadrettet vil tilbyde helgenomsekventering. Ved hjælp af ovenstående, håber man at kunne forbedre kræftbehandlingen og forebygge nye kræfttilfælde hos patienterne og deres familier.

Hvis patienter diagnosticeres med LFS, får det indvirkning på den videre behandling. Stråleterapi og genotoksisk

kemoterapi undgås så vidt muligt i kræftbehandlingen, da LFS medfører en høj risiko for sekundær kræftsygdom [3, 4]. Den nære familie tilbydes genetisk udredning, og forældrepar tilbydes prænatal diagnostik og ægsortering ved graviditetsønske [2].

LFS disponerer til mange forskellige kræftformer, og det er derfor nødvendigt at følge patienterne fremadrettet med omfattende screeningsforløb tilrettelagt ud fra, hvornår de forskellige kræftformer typisk opstår (Figur 2). Derigennem håber man at opdage ny kræftsygdom på et tidligt stadie og mindske dødeligheden. Dette underbygges af et tidligere studie, hvor man fandt, at patienter, der havde LFS og havde tilvalgt opfølgning med screeningskontroller, havde en femårsoverlevelse på 88,8% (95% konfidens-interval (KI): 78,7-100) efter diagnostik af primærcancer, mod en femårsoverlevelse på 59,6% (95% KI: 47,2-75,2) hos kontrolgruppen, der havde fravalgt opfølgning. Resultatet skal tages med et vist forbehold, da studiet ikke var et randomiseret kontrolleret forsøg, og det umiddelbart logikstridigt viste, at der var flere tumorer i kontrolgruppen. Trods dette er studiet for nuværende den primære evidens bag screeningstilbud til personer med LFS [5].

**FIGUR 2** Li-Fraumenis syndrom disponerer i særlig grad til udviklingen af knogle- og bløddesarkomer, kræft i centralnervesystemet samt brystkræft hos voksne. De forskellige kræftformer udvikles i forskellige aldersgrupper, og opfølgningsprogrammet er derfor sammensat ud fra, hvornår kræftformen hyppigst opstår.



Der er store etiske overvejelser ved helgenomsekventering af børn, idet de ikke selv kan give samtykke. Derudover kan det medføre psykiske konsekvenser for patienten og familien, hvis de får påvist genetiske varianter, der indebærer livslang øget risiko for at udvikle kræft. Disse negative konsekvenser skal vejes op mod fordelene ved tidlig diagnostik. Der er derfor behov for yderligere forskning i, hvorvidt overlevelsen hos patienter med LFS kan bedres ved tidlig diagnostik, og hvordan fund af LFS påvirker familien. Dette er særlig vigtigt, hvis screening for LFS på længere sigt skal indgå i det neonatale screeningsprogram.

Korrespondance *Ida Behrendt-Møller*. E-mail: [ida.behrendt.moeller@gmail.com](mailto:ida.behrendt.moeller@gmail.com)

Antaget 12. maj 2021

Publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 9. august 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

Taksigelser Kræftens bekæmpelse, Børnecancerfonden, og Interregional Øresund-Kattegat-Skagerrak grant takkes for økonomisk støtte

Referencer findes i artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V03210228

## SUMMARY

### Genome research project detected TP53 mutation in a girl with rhabdomyosarcoma

Ida Behrendt-Møller, Ulrik Stoltze, Lisa Lyngsie Hjalgrim, Thomas van Overeem Hansen, Kjeld Schmiegelow & Karin Wadt

Ugeskr Læger 2021;183:V03210228

In this case report, a germ line genome project identified a pathogenic variant in TP53 in a three-year-old girl diagnosed with rhabdomyosarcoma. The variant causes the cancer predisposition syndrome Li-Fraumeni syndrome (LFS). The girl's family was genetically counselled, and the same variant was identified in her mother and sister. The family was afterwards offered surveillance according to national guidelines. With this report, we want to focus on cancer predisposition syndromes and to discuss the benefits regarding surveillance of children with LFS.

## REFERENCER

1. Byrjalsen A, Hansen TVO, Stoltze UK et al. Nationwide germline whole genome sequencing of 198 consecutive pediatric cancer patients reveals a high frequency of cancer prone syndromes. *PLoS Genet* 2020;16:e1009231.
2. Stoltze UK, Byrjalsen A, Hjalgrim LL et al. Kræftdisponerende mutationer er hyppige hos børn og unge med kræft. *Ugeskr Læger* 2018;180:V07170566.
3. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015;33:2345-52.
4. Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C et al. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet* 2020;28:1379-86.
5. 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;17:1295-305.