

# Riktlinjer för uppföljning av individer med en medfödd patogen variant i *TP53*-genen

## Genetisk utredning:

### Följande patienter bör erbjudas genetisk testning av *TP53*:

En individ med

- en LFS-tumör\* före 46 år och en första- eller andragsläkting med en LFS-tumör\* före 56 år (förutom bröstcancer om den första individen har bröstcancer) eller en släkting med multipla LFS-tumörer\* oavsett ålder (1)
- multipla LFS-tumörer\* (förutom multipla bröstcancer) och den första före 46 år (1)
- binjurebarkscancer oavsett familjehistoria och ålder (1)
- plexus choroideus-carcinom oavsett familjehistoria och ålder (1)
- låg-hypodiploid ALL hos barn (2)
- bröstcancer före 31 års ålder (3)
- Överväg *TP53*-analys även vid sarkom före 60-årsåldern särskilt rhabdomyosarkom av embryonal anaplastisk subtyp (3, 4) samt vid misstänkt ärftlig bröstcancer

\*LFS-tumör: osteosarkom, mjukdelssarkom, bröstcancer, hjärntumör, binjurebarkscancer, lung adenocarcinom hos icke-rökare, leukemi

LFS = Li-Fraumenisyndrom

Genetisk testning av *TP53* bör omfatta sekvensering och analys av deletioner/duplikationer.

## Risk för cancer vid konstitutionell patogen *TP53*-variant?

I vissa familjer med patogen *TP53*-variant förekommer Li-Fraumenisyndrom (LFS) se definition på s 4. I dessa familjer finns en hög risk för cancer redan under barndomen. Hos individer med patogen *TP53*-variant har 50% av kvinnor haft minst en tumör vid 31 år och 50% av män vid 46 år. Livstidsrisken för cancersjukdom närmar sig 100% (5). I andra familjer förekommer enbart cancer i vuxen ålder (framförallt bröstcancer) och penetransen misstänks vara lägre. Notera att cirka 20% av alla *TP53*-varianter är *de novo* och i dessa fall finns ingen familjehistoria (6, 7) [opublicerade data] vilket gör penetrans och expressivitetsbedömning osäker.

## Uppföljning vid konstaterad patogen *TP53*-variant i familjen:

### 1. Klinisk Genetik/cancergenetisk mottagning:

- Information om cancerrisk
- Information om strålningskänslighet
- Familjeutredning och genetisk vägledning inför presymptomatisk testning
- Information om möjlighet till prenatal diagnostik inklusive pre-implantatorisk genetisk diagnostik (PGD)

## 2. Dedikerad mottagning med kunskap om *TP53*:

### a) Bröstcancerkontroller – vuxna kvinnor:

Skall erbjudas alla anlagsbärande kvinnor från 20 år eller från 5 år före yngsta bröstcancerinsjuknande om detta är tidigare med individuell bedömning efter 74års ålder.

- Klinisk bröstundersökning var 12:e månad från 20 års ålder. Information om egenkontroll.
- Bilddiagnostik av bröstet med MR och ultraljud årligen (mammografi i screeningssyfte ska undvikas att minska stråldosen).
- Information om möjlighet till riskreducerande bilateral profylaktisk mastektomi. Efter bilateral profylaktisk mastektomi, inga särskilda bröstkontroller.

### b) Uppföljning – övrig cancerrisk – vuxna och barn

Skall erbjudas alla anlagsbärande vuxna samt barn med 50% risk att vara anlagsbärare.

- Årlig klinisk undersökning hos specialistläkare (gärna onkolog)/barnläkare. Frikostighet med uppföljande kontroller/remiss till annan specialist.
- Kontaktperson som patienten kan nå vid oförklarade symptom och som kan guida patienten till rätt vårdnivå och specialitet. Symtom kan vara nytillkomna resistenser, hudförändringar, huvudvärk, skelettsmärta, nytillkomna symptom från mag-/tarmkanalen, uttalad trötthet och ofrivillig viktnedgång.
- Riktade kontroller utifrån den familjespecifika sjukdomshistorien (t.ex. vad gäller kolorektal cancer) rekommenderas följa aktuella riktlinjer enligt t.ex. [www.sfm.se](http://www.sfm.se)
- Övriga kontroller såsom helkropp-MR (HK-MR), MR hjärna och ultraljud buk kan leda till tidig upptäckt av cancer enligt flera studier (8-12) och därmed sannolikt förbättra överlevnaden (8). Nya amerikanska riktlinjer rekommenderar sådan uppföljning av *TP53* bärare (13), medan andra rekommenderar kontroller inom ramen för forskningsstudier (14). När nya kontroller introduceras är det viktigt att det sker på ett standardiserat sätt över hela landet och att det finns möjlighet att utvärdera effekten av sådant program. Nu pågår en nationell studie (SVEP53) som omfattar HK-MR, MR-hjärna för vuxna samt ultraljud-buk och urinprover för barn. Individer som är bärare, eller som har en 50% risk att vara bärare, av en patogen *TP53* variant kan med fördel erbjudas deltagande i denna studie. (SVEP53, kontaktpersoner: [emma.tham@sll.se](mailto:emma.tham@sll.se), [svetlana.lagercrantz@ki.se](mailto:svetlana.lagercrantz@ki.se)).

## 3. Behandling av diagnosticerad malignitet

Strålbehandling och upprepade datortomografier bör undvikas om möjligt då individer med LFS har en ökad risk för strålningsinducerade maligniteter (15, 16).

Vid diagnosticerad bröstcancer rekommenderas mastektomi snarare än bröstbevarande kirurgi dels för att om möjligt undvika postoperativ strålbehandling, dels för att samtidigt profylaktiskt avlägsna resterande bröstvävnad. *TP53*-relaterad bröstcancer är vanligen HER2-positiv (17).

# Mer information om hereditära patogena *TP53*-varianter, cancerrisk samt omhändertagande

---

## Bakgrund

### Litteratururval

Litteraturgenomgång har gjorts i ett försök att gå igenom relevanta artiklar i PubMed-databasen publicerade 2000–2017 med söktermen “Li-Fraumeni Syndrome”, en genomgång som säkerligen inte blivit fullständig. En nyligen publicerad uppföljningsstudie av Villani *et al* visar en överlevnadsfördel vid intensivt uppföljningsprogram för patienter med LFS (18) (8). Sökning efter aktuella internationella riktlinjer för LFS har genomförts. De flesta av rekommendationerna på föregående sidor baserar sig på amerikanska National Comprehensive Cancer Networks “NCCN Guidelines Version 1. 2017” (19) samt en sammanställning av den brittiska cancergenetikern Gareth Evans publicerad på webbtjänsten UpToDate, daterad september 2017 (20). Slutligen har hänsyn även tagits till översiktsartikeln för LFS i GeneReviews, daterad april 2013 (21).

### *TP53* och Li-Fraumeni syndrom (LFS)

Li-Fraumeni syndrom (LFS, OMIM #151623) är ett autosomt dominant ärftligt tillstånd kopplat till förhöjd cancerrisk och tidigt insjuknande. LFS identifierades via epidemiologiska studier innan den bakomliggande genetiken var känd (22, 23). LFS kännetecknas av familjär förekomst av framförallt fyra så kallade ”core cancers” innefattande sarkom, bröstcancer, hjärntumörer och binjurebarkscancer, men en förhöjd risk för flera andra cancerformer har också rapporterats (24). För att LFS ska anses föreligga behöver vissa diagnoskriterier uppfyllas, där tumörtyp och insjuknandeåldrar beaktas (se ruta med diagnoskriterier nedan).. 1990 visade man att medfödda patogena varianter i genen *TP53* (tumor protein p53) kunde kopplas till LFS [8], och man har senare sett att knappt 80% av familjerna som uppfyller de sk klassiska kriterierna för LFS har detekterbara patogena *TP53*-varianter. Den rapporterade prevalensen av sjukdomsassocierade varianter i *TP53* är 1/5000-1/20000 (25). I de övriga familjerna med LFS har ingen känd genetisk orsak identifierats (26).

Jämför med de klassiska kriterierna för LFS, har de andra kliniska kriterier som upprättats en högre sensitivitet men lägre specificitet avseende sannolikheten att identifiera en konstitutionell patogen variant i *TP53*, (de s.k. “Li-Fraumeni Like” (LFL) kriterierna enligt Birch och Eeles, och de franska Chompret-kriterierna, uppdaterade 2009) (1). 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 med de dåvarande Chompretkriterierna, vilket detekterade 71/75 familjer med påvisad patogen variant (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. Därför rekommenderas genetisk utredning av alla familjer som uppfyller de klassiska LFS-kriterierna eller Chompretkriterierna från 2009 (27).

Medfödda patogena varianter i *TP53*-genen är också associerade med en ökad risk för tidig bröstcancer (diagnos <31 års ålder) utan att individen i övrigt uppfyller kriterierna för LFS. I en studie från 2015 fann man att 6% av patienterna med tidig bröstcancer bar på en patogen *TP53*-variant vilket är i linje med tidigare publicerade studier (3).

#### Diagnoskriterier:

##### **Klassiska LFS-kriterier:**

En individ som tillhör en familj med en person med sarkom före 45 års ålder, en förstegradssläkting med cancer före 45 års ålder och ytterligare en första- eller andrageradssläkting med cancer före 45 års ålder eller sarkom oavsett ålder (28).

##### **Reviderade Chompret-kriterier:**

- En individ som tillhör en familj med en person med en LFS-tumör - dvs sarkom (både skelett- och mjukdelssarkom), bröstcancer, hjärntumör, binjurebarkscancer, leukemi, lungcancer) före 46 år och en första- eller andrageradssläkting med en LFS-tumör före 56år (förutom bröstcancer om den första individen har bröstcancer) eller med multipla tumörer oavsett ålder
- En individ som tillhör en familj där en person har drabbats av multipla tumörer (förutom multipla bröstcancer), varav minst två LFS-tumörer och den första före 46 år
- Alla patienter med binjurebarkscancer eller plexus choroideustumör, **oavsett** familjehistoria och ålder.

##### **Övriga kriterier:**

- Alla patienter med bröstcancer före 31 års ålder
- Överväg *TP53* analys även vid sarkom före 60års åldern (4) särskilt rhabdomyosarkom av embryonal anaplastisk subtyp

#### Onkogenetisk utredning och genetisk testning

Medfödda patogena *TP53*-varianter ärvs autosomt dominant, men med varierande expressivitet och hög penetrans i LFS, men lägre vid icke-LFS.

Som en del av den onkogenetiska utredningen är det mycket viktigt att göra en förnyad bedömning av släkträdet och konfirmera alla relevanta diagnoser, då man i tidigare studier har visat att det komplexa cancerpanoramat vid LFS ofta är underreporterat 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* (29).

Om familjen uppfyller de kliniska kriterierna för genetisk testning av *TP53* (se riktlinjer ovan) bör blodprov tas från en individ som har drabbats av en LFS-associerad tumör.

Den genetiska utredningen bör omfatta DNA sekvensering av hela *TP53*-genen. De flesta (85%) patogena varianter är missense, 11% är protein-trunkerande (nonsense eller frameshift) och 3% påverkar splitsning. Färre än 1% har stora deletioner av genen, men om familjen uppfyller de klassiska kriterierna för LFS bör deletionstest läggas till (30).

En påvisad variant i *TP53* bör värderas efter känd patogenicitet (ex med hjälp av ClinVar, Iarc samt populationsdatabaser). Förekomsten av LFS har uppskattats till 1/5000 (0,02%) –

1/20000 (0,005%) (25). Det finns minst 580 olika konstitutionella patogena *TP53* varianter rapporterade (ClinVar). En variant i en normaldatabas med en allelfrekvens på 0,01% eller mer och som inte är en väletablerad patogen variant kan därmed inte anses vara sjukdomsorsakande. Om varianten är känt patogen enligt ACMG-kriterier kan varianten användas för anlagstest. Om varianten är sannolikt patogen bör segregationsanalys i familjen först utföras för att stärka evidensen om patogenicitet. Varianter av oklar signifikans kan inte användas för anlagstest.

Notera att 7-24% av de patogena varianter är nymutationer och i dessa fall saknas vanligen familjehistoria (6, 7). Dessa fall karakteriseras av ung debutålder och multipla LFS-associerade tumörer hos en individ. *De novo* varianter förekommer ofta i mosaikform och de måste då skiljas från somatisk mosaicism hos hematopoietiska stamceller (sk ”clonal hematopoieses of indeterminate potential”, CHIP) som är särskilt förekommande hos äldre individer (31). CHIP förekommer oftast hos färre än 30% av allelerna och har detekterats hos minst 6% av alla 60-åringar och 12% av alla 80-åringar (32). Därför måste mosaiska varianter i *TP53* verifieras med segregationsanalys och/eller analys av en annan vävnad (buccalceller, hudbiopsi och/eller tumörvävnad) för att verifiera att den påvisade varianten är en konstitutionell mosaikförändring.

Genetisk testning bör alltid föregås av genetisk vägledning som ett led i beslutsprocessen, se psykosociala aspekter nedan. Detsamma gäller barn. Ofta kan man erbjuda kliniska kontroller och upprepade diskussioner innan en individ väljer att testa sig eller inte.

## Genetisk vägledning, psykosociala aspekter

### *Presymptomatisk testning*

Beslutet att genomgå ett presymptomatiskt test för en ärftlig sjukdom är ofta svårt. Ett honnörsord 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 cancertgenetiska mottagningarna i Sverige har mångårig erfarenhet av genetisk vägledning, och remiss till cancertgenetisk mottagning rekommenderas därför vid dessa frågeställningar.

Beslutet att testa sig kan vara extra svårt vid tillstånd som LFS då detta syndrom medför en mycket hög risk för ett flertal olika tumörsjukdomar, risk för insjuknande redan i tidiga barnaåren vilket är särskilt komplicerat ur ett autonomi-perspektiv, 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 (33). Trots detta så har aktuella studier från Nederländerna inte visat något ökat psykologiskt illabefinnande hos individer som fått veta att de bär på en patogen *TP53*-variant, vare sig jämfört med hur de mådde innan de testat sig, eller jämfört med andra ärftliga cancersyndrom (34, 35). I en brittisk fallstudie så rapporterades att vetskap om bärarskap och en tydlig plan avseende uppföljning faktiskt ledde till mindre ångest och mindre oplanerade vårdkontakter jämfört med innan bärarskapet verifierats [34]. Samma enkäter som har använts i ovan nämnda studier (34, 35) kommer att användas inom ramen för studien SVEP53 (se nedan) för att följa upp hur ett intensivt kontrollprogram påverkar den psykosociala hälsan hos svenska *TP53*-bärare.

### *Barn*

Beslut om presymptomatisk testning av barn kan vara mycket svårt. Det finns idag inget etablerat kontrollprogram som har visats medföra en överlevnadsvinst hos barn med patogena *TP53*-varianter och det finns därmed ingen säker medicinsk indikationen för testning. Risken för cancer i barnålder kan variera stort mellan olika familjer och därför måste alltid en individuell bedömning göras. Barnets autonomi måste respekteras, samtidigt måste hänsyn tas till föräldrarnas önskemål. Föräldrarna önskar ju att barnen inte har ärvt anlaget, men måste också kunna hantera möjligheten att barnet är anlagsbärare. Barn med 50% risk skall remitteras för kliniska kontroller och med tiden kan diskussionen om presymptomatisk testning eller inte mogna fram. Här är genetisk vägledning av stor vikt.

### *Familjebildning*

*TP53*-anlagsbärare som önskar bilda familj kan ofta erbjudas pre-implantatorisk genetisk diagnostik (PGD, dvs provrörsbefruktning med selektion av de embryon som inte bär den patogena *TP53*-varianten till implantation). Om familjen önskar är även prenataldiagnostik med chorionvillibiopsi möjlig från graviditetsvecka 11-12.

### **TP53 – tumörbiologiska aspekter**

Tumörbiologin kopplad till patogena varianter 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 (24, 25, 36-39) men några aspekter förtjänar att lyftas fram i detta sammanhang:

Man har länge vetat att *TP53* verkar ha både onkogen och tumörsuppressor-funktioner. 80% av samtliga identifierade patogena varianter vid LFS är missense. Även om loss-of-heterozygosity (LOH) har påvisats i tumörceller, är den icke-muterade kopian av *TP53* oftast intakt i tumören och man ser ett överuttryck av p53-protein i tumörcellerna. En del av missense-varianterna medför en dominant-negativ (DN) och/eller gain-of-function (GOF) effekt. Sabapathy och Lane skriver att dessa DN och GOF-effekter verkar bero på den relativa mängden av normal kontra muterad p53. De har betydelse senare i cancerförloppet och påverkar invasion och metastasering samt hur tumörcellerna svarar på cytostatika (39).

Det är idag lite oklart om det finns en genotyp-/fenotyp-korrelation. Enligt en studie är missense-varianter i den DNA-bindande domänen (DBD) associerade med en tidigare debutålder och högre risk för hjärntumörer och bröstcancer, medan binjurebarkscancer och senare debut av bröstcancer har kopplats till missense-varianter i den icke DNA-bindande loop (3). Enligt andra är genotyp/fenotyp-korrelationen inte helt säker och påverkas sannolikt även av många andra modifierande faktorer (se nedan), se t.ex. (40) Enligt Sabapathy och Lanes sammanställning kan det snarare vara så att alla varianttyper medför en liknande cancerrisk, men att vissa i DBD kan vara kopplade till en sämre prognos (39).

Genetiska modifierare av penetransen för *TP53*-varianter har identifierats. Särskilt en polymorfism i promotorn i *MDM2* (309T>G) har kopplats till tidigare insjuknande hos *TP53*-bärare. Även polymorfier i genen för *TP53* har implicerats modifiera cancerrisken. Slutligen har några studier beskrivit anticipation (d.v.s. tidigare insjuknande och/eller högre cancerrisk från generation till generation) i LFS-familjer. Detta har föreslagits bero på telomerförkortning, ökat antal kopia-antalsvarianter i DNA och/eller skyddande genetiska faktorer i äldre generationer (36, 41, 42).



## LFS, tumorspektrum och cancerrisker

LFS är kopplat till en hög risk för ett flertal olika maligna sjukdomar, vissa med insjuknande redan under de tidiga barnåren. I en analys av 1120 oselektade barncancerfall hade 4,5% en konstitutionell sannolikt patogen variant i *TP53* och *TP53* var den vanligaste muterade cancergenen i denna kohort (43). Man har identifierat fyra "core cancers" som representerar ca 80% av samtliga LFS-tumörer: sarkom, premenopausal bröstcancer, hjärntumörer och binjurebarkscancer. Särskilt binjurebarkscancer och plexus choroideus-tumörer i hjärnan förefaller vara starkt förknippade med patogena *TP53*-varianter. För primärdata till nedanstående sammanställning av "core cancers", se främst (25, 27, 44).

En nyligen publicerad retrospektiv studie visar att den kumulativa cancerrisken i familjer med LFS var 50% för kvinnor vid 31 års ålder och för män vid 46 års ålder, och nästan 100% för båda könen vid 70-årsåldern, vilket stämmer överens med andra studier (5) (6). Skillnaden mellan könen i yngre åldrar beror främst på den höga risken för premenopausal bröstcancer hos kvinnor, men enligt en amerikansk sammanställning ses en högre cancerrisk för kvinnor även om man exkluderar könsspecifika diagnoser (bröstcancer, äggstockscancer och prostatacancer) i analysen (45). De vanligaste cancerformerna var de fyra core-tumörerna. Den kumulativa risken att drabbas av en ytterligare cancer var 50% 10 år efter första cancerdiagnosen.

I alla publicerade studier om tumorspektrum och cancerrisker vid LFS finns en mycket påtaglig bias, då företrädesvis familjer med en anmärkningsvärd släkthistoria har testats, och indexfallen har inkluderats i analysen. Det finns inga prospektiva eller populationsbaserade studier. 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 tumorsjukdomar hos individer med patogena *TP53*-varianter som inte har en familjehistoria på LFS är lägre än vad som angivits för dessa starka familjer, i enlighet med validerade modeller för t.ex. bröstcancerhereditet (46). Analys av populationsdata visar att 0,2% kan vara friska bärare av patogena *TP53* varianter (47), även om man inte har säkert uteslutit CHIP vilket försvårar tolkningen av dessa fynd (48).

**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 ca 80% av cancerfallen i denna subgrupp(6). Retrospektiva studier har påvisat en mycket hög andel (63-83%) HER2-positiva brösttumörer hos *TP53*-bärande kvinnor (49-51). Detta är mycket intressant såväl tumörbiologiskt som kliniskt, då specifik behandling finns tillgänglig. Maligna phyllodestumörer har också associerats med ärftliga *TP53*-varianter (se t.ex. (24)).

Ett antal publikationer från de senaste åren har studerat förekomsten av patogena *TP53*-varianter hos kvinnor med tidig bröstcancer utan LFS där 4-13% av alla kvinnor med bröstcancer som debuterat innan <36 års ålder har en patogen *TP53*-variant (1, 27) (52) även om detta inte har kunnat verifieras i alla populationer (53). Sannolikheten att påvisa en patogen *TP53*-variant ökar om det finns en familjehistoria för cancer. I en tysk studie med 5589 kvinnor med ärftlig bröstcancer men där *BRCA1/2* hade testats normala, påvisades patogena varianter i *TP53* hos 0,3% (54). 47% av *TP53*-bärarna hade bröstcancer

diagnosticerad efter 40 år. *TP53* ingår i de bröstcancerpaneler som används inom rutindiagnostik av ärftlig bröstcancer i Sverige.

**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. De vanligaste associerade mjukdelssarkomen är rhabdomyosarkom, liposarkom och histiosarkom, medan GIST, desmoider, Ewings sarkom och angiosarkom inte har rapporterats (55). *TP53*-varianter påvisades hos 1,4–3,6% av konsekutiva sarkom. Enbart 59% uppfyllde de klassiska eller reviderade Chompret-kriterierna för genetisk testning (4). Av 18 barn med rhabdomyosarkom före 5-årsåldern, hade bara 1 (5,5%) en *TP53*-variant (56).

**Hjärntumörer** som glioblastom, astrocytom och medulloblastom är överrepresenterade vid LFS. Särskilt den ovanliga formen plexus choroideus-carcinom förefaller vara mycket starkt kopplad till konstitutionella patogena *TP53*-varianter (27), även om detta inte kunde verifieras i en mindre svensk studie [19]. Hjärntumörer utgör 10–14% av cancerfall vid LFS. Medianåldern för insjuknande är 16 år, med en bifasisk åldersfördelning där med högst incidens i åldern 0–10 år, lägre risk i åldern 10–20 år, och därefter åter en högre sannolikhet att drabbas.

Det finns få studier som har analyserat förekomsten av medfödda varianter i *TP53* hos en oselektad population med hjärntumörer. Parsons *et al* rapporterade att 1/56 (1,8%) av barn med CNS-tumörer hade en konstitutionell *TP53*-variant (57) och i en större kohort hade 3,3% (8/245) barn med CNS-tumörer en *TP53*-variant (43).

**Binjurebarkscancer** (adrenocortikalt carcinom, ACC) utgör 7–14% av LFS-relaterade cancerformer. Medianåldern för insjuknande är 3–10 år. Sporadisk binjurebarkscancer är mycket sällsynt. I en studie med 88 barn med ACC hade 50% medfödda patogena *TP53*-varianter och enbart 58% uppfyllde kliniska kriterier för LFS (58). Hos konsekutiva ACC hos vuxna individer hade fyra (7,5%) medfödda *TP53*-varianter och tre av dessa diagnosticerades med ACC efter 45 års ålder. Därför rekommenderas genetisk testning vid alla fall av ACC oavsett ålder och familjehistoria

### **Leukemi**

Enligt olika studier förekommer hematologiska maligniteter hos 2,8–6,8% av alla *TP53*-bärare (McBride 2016) och den anses inte längre vara en så kallad "core cancer" vid LFS. Dock så finns en stark koppling till låg-hypodiploid akut lymfatisk leukemi som utgör cirka 4% av alla ALL (59). 43% av alla barn med denna typ av ALL hade *TP53*-varianter i friska leukocyter talande för en konstitutionell förändring (2). Därför bör analys av *TP53* utföras hos barn med låg-hypodiploid ALL.

### **Lungcancer**

Lungcancer förekommer hos 2,5–6,8% av alla *TP53*-bärare (McBride 2016) och är framförallt av typen adenocarcinom hos icke-rökare. I de preliminära data från den franska LIFSCREEN-studien, påvisades 5 lung adenocarcinom hos icke-rökare av totalt 23 screeningsupptäckta tumörer över en period på fem år, motsvarande 22% (60). I en meta-analys av baseline HK-MR av 578 individer (som inte inkluderade LIFSCREEN) påvisades 42 tumörer, varav 4 (9,5%) var lung adenocarcinom vid ålder 43–64 år (61). Sex fallrapporter med lung adenocarcinom mellan



34 och 57 år har alla haft somatiska EGFR mutationer som drivande mekanism, men det är oklart om detta är en generell mekanism hos lungcancer vid LFS (2015 Ricordel). Lungcancer finns med i de modifierade Chompretkriterier och bör föranleda genetisk testning om det finns familjehistoria för LFS tumörer eller ung debutålder.

Det finns även en ökad risk för **andra cancertyper** såsom prostatacancer, kolorektalcancer, njurcancer, melanom, lymfom, ventrikelcancer, pankreascancer, samt huvud- och halscancer för att nämna de vanligast förekommande (3). För en djupare genomgång av tumörspektrum hänvisas till IARC:s *TP53*-databas (62) samt utmärkta översiktsartiklar i ämnet (3, 19-21, 24).

Det är idag okänt om familjer som inte uppfyller LFS-kriterierna kommer att uppvisa samma tumör-spektrum och insjuknandeåldrar som LFS-familjer och det är inte klarlagt om det intensiva uppföljningsprogram som föreslagits för *TP53*-bärare i LFS-familjer (se nedan) är relevant för familjer som främst har bilden av tidig bröstcancer eller annan LFS-associerad tumör.

### **Multipla tumörer**

Bärare av patogena *TP53*-varianter har en hög risk att utveckla flera primärtumörer, 43% av 322 bärare i en studie hade fler än en tumör och hos de som hade genomgått strålbehandling, uppkom 30% av tumörerna i strålfältet (3). Den kumulativa risken att få ytterligare en tumör inom 10 år efter den första tumören var 50% (5).

### **Uppföljningsprogram vid patogen *TP53* variant**

För att säkerställa kontinuitet, psykologiskt stöd, och inte minst snabb medicinsk hand-läggning vid uppträdande av symptom hos *TP53*-bärare 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 (63).

Det finns en icke-randomiserad studie (8) som visar en ökad överlevnad hos *TP53*-bärare som ingår i ett intensivt kontrollprogram. Flera av de *TP53*-associerade tumörerna har ett pre-symtomatiskt stadium där behandling potentiellt kan leda till en förbättrad prognos och överlevnad. Inte minst kan tidig upptäckt minska behovet av kemoterapi som i sig kan inducera nya tumörer hos *TP53*-bärare. Därför kan ytterligare kontroller utöver bröstkontrollerna vara av nytta, men bör erbjudas inom ramen för forskningsstudier så länge det saknas säkrare evidens.

### **Kontrollprogram mot bröstcancer**

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 (19) (20). 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 bärarskap av patogen *TP53*-variant. I familjer med dokumenterat tidigt bröstcancerinsjuknande kan uppföljning starta ännu tidigare, 5 år före yngsta bröstcancerfall. Kontroller rekommenderas med MR-bröst och ultraljud bröst. Mammografi bör inte ingå rutinmässigt för att undvika strålningsexponering. Bilateral profylaktisk mastektomi i ung ålder är en möjlighet som aktivt bör diskuteras med kvinnan och

har visats minska risken för bröstcancer med 90-95% (64). Efter bilateral profylaktisk mastektomi rekommenderas inga specifika kontroller av bröstet.

### Övriga cancersjukdomar

I klinisk rutin i Sverige idag rekommenderas att TP53-bärare har årlig kontakt med specialintresserad läkare, som vid besöket genomför anamnesupptagning och fullständigt kliniskt status inkluderande neurologstatus och hudstatus. P.g.a. risken för tumörer redan i de tidiga barnåren så bör dessa kontroller påbörjas så fort man har identifierat ett barn som har en förälder med en patogen *TP53*-variant och som således har 50% risk att ha ärvt varianten. Barn med 50% risk att vara bärare bör erbjudas kontroller hos barnläkare. Vidare får TP53-bärare instrueras att söka medicinsk hjälp vid oförklarade symptom, särskilt huvudvärk, skelettmärta eller symptom från mag/tarmkanalen, kraftig trötthet och ofrivillig viktnedgång.

Om det finns tidigt debuterande eller flera fall av kolorektalcancer, melanom, ventrikelcancer eller annan cancer i familjen, bör kontroller erbjudas enligt aktuella riktlinjer ([www.sfm.se](http://www.sfm.se)).

För övriga cancersjukdomar finns ingen säker evidens för uppföljningsprogram som medför en förbättrad överlevnad, men en studie har indikerat att ett intensivt kontrollprogram kan öka överlevnaden hos denna patientgrupp då man såg en femårsöverlevnad på 88.8% i gruppen som ingått i kontrollprogrammet jämfört med 59.6% överlevnad bland de som ej ingått i programmet. Studien var inte randomiserad, samtliga patienter som var verifierade *TP53*-bärare erbjöds inklusion i kontrollprogrammet men av olika skäl avböjde 55% att delta. 21% av dessa valde att vid ett senare skede (i samband med upptäckt av malignitet) att gå över till kontrollgruppen (8). Ett något reviderat kontrollprogram som inkluderar helkropp-MR och MR-hjärna har därefter rekommenderats inom klinisk rutin (13). Dock så pågår flera studier världen över för att klargöra den medicinska nyttan av dessa kontroller (61).

Därför är det viktigt att nya kontrollmodaliteter sker på ett standardiserat sätt så att det finns möjlighet att utvärdera effekten av sådant program. Nu pågår en nationell studie (SVEP53) som omfattar helkropp-MR, hjärn-MR för vuxna samt ultraljud-buk och urinprover för barn. Individer med risk att bära patogena *TP53* varianter bör erbjudas deltagande i denna studie. (se nedan för kontaktuppgifter).

### Åtgärder vid cancersjukdom hos individ med patogen *TP53*-variant

Eftersom det finns en hög risk för multipla primära tumörer är radikal kirurgi den optimala cancerbehandlingen. Idag skiljer sig inte behandling vid malign sjukdom hos *TP53*-bärare från standardbehandling för samma malignitet. Ett viktigt undantag är att strålbehandling så långt möjligt bör undvikas, då bärarskap av en patogen variant i *TP53* innebär en starkt förhöjd risk för strålningsinducerade tumörer (15, 65). Även upprepade datortomografiundersökningar bör undvikas om möjligt pga stråldosen. För bröstcancer innebär detta, i kombination med risken för att utveckla (icke strålningsinducerade) sekundära brösttumörer, att man om möjligt förordar mastektomi snarare än bröstbevarande kirurgi kombinerat med postoperativ strålbehandling (15). *TP53*-relaterad brösttumörer är oftast HER2-positiva och skall då erbjudas riktad HER2-behandling. På liknande sätt bör riktad terapi erbjudas mot andra tumörformer om det är möjligt, då patogena *TP53*-varianter ofta medför en resistens mot kemoterapi (66).

### Dokumentansvariga

Emma Tham, Svetlana Bajalica Lagercrantz, Meis Omran.

## Information om de nämnda studierna:

**SVEP53** (Svenska p53-studien)

Kontakt: Svetlana Lagercrantz, svetlana.lagercrantz@ki.se; Emma Tham, emma.tham@sll.se, Meis Omran, meis.omran@sll.se

Hemsida: <http://sfmg.se/arbetsgrupper/cancergenetik/svep53/>

## Referenser

1. 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. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):e108-9; author reply e10.
2. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, Walsh M, Zhang J, Ding L, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2013;45(3):242-52.
3. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2345-52.
4. Mitchell G, Ballinger ML, Wong S, Hewitt C, James P, Young MA, et al. High frequency of germline TP53 mutations in a prospective adult-onset sarcoma cohort. *PLoS One*. 2013;8(7):e69026.
5. Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*. 2016;122(23):3673-81.
6. Chompret A, Brugières L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps-Freichay F, Abel A, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer*. 2000;82(12):1932-7.
7. Gonzalez KD, Buzin CH, Noltner KA, Gu D, Li W, Malkin D, et al. High frequency of de novo mutations in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet*. 2009;46(10):689-93.
8. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, 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(9):1295-305.
9. Ballinger ML, Best A, Mai PL, Khincha PP, Loud JT, Peters JA, et al. Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1634-9.
10. Bojadzieva J, Amini B, Day SF, Jackson TL, Thomas PS, Willis BJ, et al. Whole body magnetic resonance imaging (WB-MRI) and brain MRI baseline surveillance in TP53 germline mutation carriers: experience from the Li-Fraumeni Syndrome Education and Early Detection (LEAD) clinic. *Fam Cancer*. 2017.
11. Ruijs MWG, Loo CE, van Buchem C, Bleiker EMA, Sonke GS. Surveillance of Dutch Patients With Li-Fraumeni Syndrome: The LiFe-Guard Study. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1733-4.
12. Saya S, Killick E, Thomas S, Taylor N, Bancroft EK, Rothwell J, 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(3):433-40.

13. Kratz CP, Achatz MI, Brugieres L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):e38-e45.
14. Schon K, Tischkowitz M. Clinical implications of germline mutations in breast cancer: TP53. *Breast Cancer Res Treat*. 2017.
15. 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.
16. Limacher JM, Frebourg T, Natarajan-Ame S, Bergerat JP. Two metachronous tumors in the radiotherapy fields of a patient with Li-Fraumeni syndrome. *Int J Cancer*. 2001;96(4):238-42.
17. Rath MG, Masciari S, Gelman R, Miron A, Miron P, Foley K, et al. Prevalence of germline TP53 mutations in HER2+ breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(1):193-8.
18. 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;12(6):559-67.
19. <http://www.nccn.org/> N. Genetic/FamilialHigh-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN.org [Internet]. 2016 Sep. 19. [
20. DG. E. Li-Fraumeni syndrome. UpToDate.com [Internet]. Available from: <http://uptodate.com> [
21. Schneider, K., J. G. 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/>.
22. Li FP, Fraumeni JF. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 1969;43(6):1365-73.
23. Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med*. 1969;71(4):747-52.
24. McBride KA, Ballinger ML, Killick E, Kirk J, Tattersall MH, Eeles RA, et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(5):260-71.
25. 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;22(1):64-9.
26. Malkin D. Li-fraumeni syndrome. *Genes Cancer*. 2011;2(4):475-84.
27. 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. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1250-6.
28. 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;48(18):5358-62.
29. 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.
30. Bouaoun L, Sonkin D, Ardin M, Hollstein M, Byrnes G, Zavadil J, et al. TP53 Variations in Human Cancers: New Lessons from the IARC TP53 Database and Genomics Data. *Hum Mutat*. 2016;37(9):865-76.

31. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoun SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 2014;371(26):2477-87.
32. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371(26):2488-98.
33. Evans DG, Maher ER, Macleod R, Davies DR, Craufurd D. Uptake of genetic testing for cancer predisposition. *J Med Genet.* 1997;34(9):746-8.
34. Lammens CR, Aaronson NK, Wagner A, Sijmons RH, Ausems MG, Vriends AH, et al. Genetic testing in Li-Fraumeni syndrome: uptake and psychosocial consequences. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):3008-14.
35. Lammens CR, Bleiker EM, Aaronson NK, Wagner A, Sijmons RH, Ausems MG, et al. Regular surveillance for Li-Fraumeni Syndrome: advice, adherence and perceived benefits. *Fam Cancer.* 2010;9(4):647-54.
36. Ariffin H, Hainaut P, Puzio-Kuter A, Choong SS, Chan AS, Tolkunov D, et al. Whole-genome sequencing analysis of phenotypic heterogeneity and anticipation in Li-Fraumeni cancer predisposition syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(43):15497-501.
37. 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;16(1):1-12.
38. 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;28(6):622-9.
39. Sabapathy K, Lane DP. Therapeutic targeting of p53: all mutants are equal, but some mutants are more equal than others. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017.
40. Nichols KE, Malkin D. Genotype Versus Phenotype: The Yin and Yang of Germline TP53 Mutations in Li-Fraumeni Syndrome. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2331-3.
41. Tabori U, Nanda S, Druker H, Lees J, Malkin D. Younger age of cancer initiation is associated with shorter telomere length in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res.* 2007;67(4):1415-8.
42. Trkova M, Prochazkova K, Krutilkova V, Sumerauer D, Sedlacek Z. Telomere length in peripheral blood cells of germline TP53 mutation carriers is shorter than that of normal individuals of corresponding age. *Cancer.* 2007;110(3):694-702.
43. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2336-46.
44. 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;63(20):6643-50.
45. Hwang SJ, 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;72(4):975-83.
46. 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. *Br J Cancer.* 2008;98(8):1457-66.

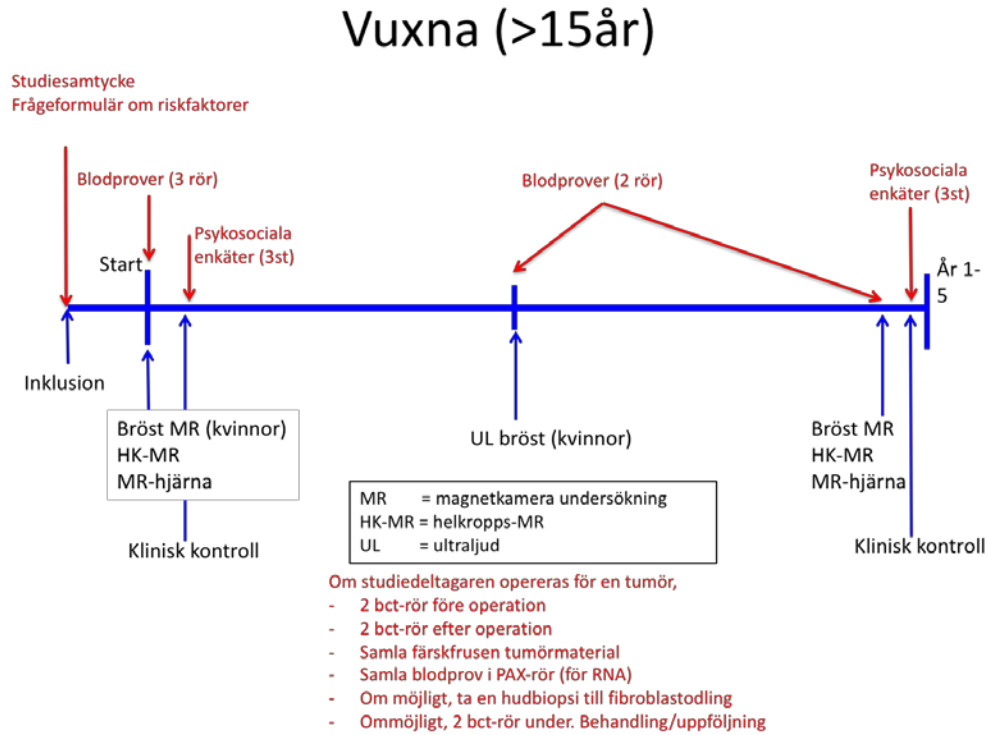
47. de Andrade KC, Mirabello L, Stewart DR, Karlins E, Koster R, Wang M, et al. Higher-than-expected population prevalence of potentially pathogenic germline TP53 variants in individuals unselected for cancer history. *Hum Mutat.* 2017;38(12):1723-30.
48. Weitzel JN, Chao EC, Nehoray B, Van Tongeren LR, LaDuca H, Blazer KR, et al. Somatic TP53 variants frequently confound germ-line testing results. *Genet Med.* 2017.
49. Wilson JR, 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;47(11):771-4.
50. 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;118(4):908-13.
51. 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;133(3):1125-30.
52. 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;77(2):193-6.
53. 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.
54. Hauke J, Horvath J, Gross E, Gehrig A, Honisch E, Hackmann K, et al. Gene panel testing of 5589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancer Med.* 2018;7(4):1349-58.
55. Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann TL, Hainaut P. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers: a review of the IARC TP53 database. *Cancer.* 2012;118(5):1387-96.
56. Magnusson S, Gisselsson D, Wiebe T, Kristoffersson U, Borg Å, 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;59(5):846-53.
57. Parsons DW, Roy A, Yang Y, Wang T, Scollon S, Bergstrom K, et al. Diagnostic Yield of Clinical Tumor and Germline Whole-Exome Sequencing for Children With Solid Tumors. *JAMA Oncol.* 2016.
58. Wasserman JD, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, Ribeiro RC, Rodriguez-Galindo C, Zambetti GP, et al. Prevalence and functional consequence of TP53 mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):602-9.
59. Muhlbacher V, Zenger M, Schnittger S, Weissmann S, Kunze F, Kohlmann A, et al. Acute lymphoblastic leukemia with low hypodiploid/near triploid karyotype is a specific clinical entity and exhibits a very high TP53 mutation frequency of 93%. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014;53(6):524-36.
60. Caron O, Frebourg T, Benusiglio PR, Foulon S, Brugieres L. Lung Adenocarcinoma as Part of the Li-Fraumeni Syndrome Spectrum: Preliminary Data of the LIFSCREEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1736-7.
61. Ballinger ML, Best A, Mai PL, Khincha PP, Loud JT, Peters JA, et al. Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging: A Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017.



62. TP53 I, <http://www-p53.iarc.fr/> DI. [
63. C. L. 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](http://www.skane.se/upload/Webbplatser/Labmedicin/Verksamhetsomr%C3%A5den/Klinisk%20genetik/dokument/Vardprogram/Li_Fraumeni_SOTA.pdf) [
64. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, Tilanus-Linthorst MM, Koppert LB, Obdeijn IM, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Ann Oncol*. 2013;24(8):2029-35.
65. Evans DG, 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;43(4):289-94.
66. Sabapathy K, Lane DP. Therapeutic targeting of p53: all mutants are equal, but some mutants are more equal than others. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(1):13-30.

**Appendix 1: Föreslaget uppföljningsprogram av individer med *TP53* mutation inom ramen för klinisk studie (SVEP53)**

**Figur 1: Kontroller för vuxna >15 år**



**Figur 2: Kontroller för barn <15-18 år**

