



DSMG
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Guideline

Li-Fraumeni syndrom

Germline disponerende TP53-variant

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)

Godkendt maj 2025

Versions nr. 2.0

Indhold

Resume	2
Kort klinisk præsentation	2
Diagnose og gentest	2
Håndtering.....	3
Behandling af cancer	3
Forebyggelse	3
Surveillance	3
Generelt.....	4
Børn under 5 år	4
Børn i alderen 5 år – 7 år	5
Børn og unge i alderen 8-17 år	5
Voksne: ≥18 år	6
Organisering	6
Referencer	7

Arbejdsgruppe 2025

Karin Wadt, Afdeling for Genetik, RH, **Charlotte Lautrup**, Klinisk Genetisk afdeling, AUH, **Ulrik Stoltze**, Afdeling for Genetik, RH, **Bettina Bak**, Radiologi, AUH, **Lone Krøldrup**, Klinisk Genetisk Afdeling, OUH, **Henrik Hasle**, Børn og Unge, AUH.

Opdatering af tidligere retningslinje fra 2020.

2020 guideline udarbejdet af: Karin Wadt, Klinisk Genetik, RH, Henrik Hasle, Pædiatrisk afdeling, AUH, Henrik Lorentzen Dermatologisk afdeling, AUH, Vera Lund-Rasmussen, Radiologisk Afdeling, RH, Lone Sunde, Klinisk Genetisk afdeling, AUH, Ulrik Stoltze, Klinisk Genetik, RH 4062.

Revision af guideline forventet i 2027

Resume

Cancersurveillance - anbefalinger og evidensniveau ved Li-Fraumeni syndrom med påvist sygdoms-disponerende variant i *TP53*.

Kort klinisk præsentation

Li-Fraumeni syndrom (LFS) er et kræftdispositionssyndrom der giver høj overhyppighed af især: Bløddelssarkom, osteosarkom, præmenopausal brystkræft, CNS-tumorer, adrenokortikalkarcinom (ACT) og leukæmier. Ved LFS ses øget risiko for kræft i stort set alle væv hele livet. (Olivier et al., 2003). LFS giver ikke andre symptomer end øget risiko for udvikling af cancer.

Diagnose og gentest

LFS bliver almindeligvis diagnosticeret på baggrund af familieophobning af cancertilfælde med tidlig debutalder, eller ved særlige cancerformer hos et individ. Denne guideline omhandler personer, som bærer en germline (dvs. medfødt) disponerende variant i *TP53*, som er det eneste gen associeret med syndromet. Der findes kliniske kriterier for Li-Fraumeni syndrom (Chompret kriterierne og reviderede Chompret kriterier), men denne guideline omhandler kun personer med en disponerende variant i *TP53*. Sjældne familier med oplagt klinisk LFS-syndrom, diskuteres ved multidisciplinær konference og håndteres individuelt. Børn af dokumenterede eller obligate bærere af disponerende variant i *TP53* har 50% risiko for at have arvet varianten. Hos 7-20% af patienterne med en sygdomsdisponerende variant i *TP53* er der tale om en *de novo* variant, som ikke er arvet fra en forælder, men som kan nedarves til evt. børn.

Som udgangspunkt foretages ikke uopfordret kontakt i en familie, men information foretages via familiemedlem, medmindre andet er aftalt med probanden.

Afhængig af den påviste patogene variant og fænotype i familien, kan der enten foretages gen-test fra de første levemåned (høj-risiko variant), eller først efter 18-årsalderen (lav-risiko variant).

Der er tale om høj-risiko variant, såfremt 1: Der har været forekomst af kræft i barnealderen i familien, eller 2: Varianten er tidligere beskrevet i andre familier med kræft i barnealderen, eller 3: Varianten er en dominant-negativ missense variant (Frebourg et al, 2020).

Derudover er der varianter med nedsat penetrans, fx p.Arg181His (de Andrade et al, 2023) som er identificeret i over 100 personer, og flere raske personer i biobanker. Tidspunkt for genetisk rådgivning og gen-test kan diskuteres med familien afhængig af cancerforekomst i familien. I mange familier med denne variant er fænotypen svarende til arvelig brystkræft, og risikoen for kræft i barnealderen er anslået til max 5%.

Håndtering

Behandling af cancer

Standard onkologisk behandling er anbefalet ved malign sygdom hos individer med LFS, med undtagelse af brystkræft, hvor mastektomi anbefales frem for lumpektomi mhp. at reducere risikoen for en ny primær brystkræft i det efterladte brystvæv og kontralateral risikoreducerende mastektomi skal overvejes (Schneider, K, Zelle, K, Nichols, 2013). Generelt bør diagnostisk ioniserende stråling undgås i det omfang det er muligt. Der er ikke evidens for at behandlingsmæssig ioniserende stråling skal undgås og optimal behandling af primær cancer bør vægtes højere end øget risiko for ny primær cancer. (Kolodziejczak A, Guerrini-Roussau L et al, 2023, Evans, Birch, Ramsden, Sharif, & Baser, 2006).

Forebyggelse

Personer med LFS bør: (1) undgå kendte carcinogener inkl. soleksponering, tobaksprodukter, arbejde med carcinogener, samt excessivt alkoholforbrug; og (2) minimere diagnostisk og terapeutisk ioniserende stråling også i forb. med ikke LFS-associeret sygdom. Kvinder skal informeres om muligheden for bilateral risikoreducerende mastektomi svarende til DBCGs retningslinjer (ref Kap 19 DBCG)

Surveillance

Skema over det anbefalede kontrolprogram for bærere af sygdomsdisponerende variant i TP53.
Tidspunkt for iværksættelse af program, se afsnit om diagnose og gen-test.

Børn og unge: 0 år - 17 år (kun ved høj-risiko variant)

< 5 år	5 år-7 år	8 år-17 år
Årlig klinisk undersøgelse	Årlig klinisk undersøgelse	Årlig klinisk undersøgelse
Ultralyd af abdomen hver 4. måned (Finder ACT'er af mindre vægt/volumen, evidensniveau 3B) Årlig helkrops MR-scanning og MR cerebrum uden kontrast hos børn med tidligere malign sygdom og overvejes hos søskende til børn med malign sygdom (evidensniveau 4)	Ultralyd af abdomen hver 6. måned (Finder ACT'er af mindre vægt/volumen, evidensniveau 3B) Årlig helkrops MR-scanning og MR cerebrum uden kontrast hos børn med tidligere malign sygdom og overvejes hos søskende til børn med malign sygdom (evidensniveau 4)	I samråd med forældre besluttet om der skal foretages årlig helkrops MR-scanning og MR cerebrum uden kontrast (koblet med klinisk undersøgelse øges overlevelsen, evidensniveau 4)

Voksne: ≥18 år

Kvinder	Mænd
Årlig klinisk undersøgelse	Årlig klinisk undersøgelse
Årlig helkrops MR-scanning og MR cerebrum uden kontrast til 65-årsalderen	Årlig helkrops MR-scanning og MR cerebrum uden kontrast til 65-årsalderen
Årlig dermatologisk undersøgelse kan overvejes ved forekomst af melanom i familien	Årlig dermatologisk undersøgelse kan overvejes ved forekomst af melanom i familien
Årlig MR af mammae med kontrast, 6 måneder efter WB-MRI fra 20 til 69-årsalderen (koblet med klinisk undersøgelse øges overlevelsen, evidensniveau 4)	(koblet med klinisk undersøgelse øges overlevelsen, evidensniveau 4)

TP53 varianter med nedsat penetrans samt fortrinsvis mamma-cancer disposition, og ikke forekomst af andre klassiske LFS cancer-former før 45-årsalderen i familien. Fx c. 542G>A, p. (Arg181His) (de Andrade et al, 2023, Omran M et al, 2025, Freycon C et al 2024)

Kvinder ≥ 20 år

Årlig MR af mammae med kontrast til 69 års alderen

Ved den Brasilianske founder variant c.1010G>A, p. (Arg337His) i familier, som ikke opfylder kliniske LFS kriterier, anbefales ultralyd af abdomen i barnealderen udover MR af mammae, svarende til tumorspektret ved denne variant. (Pinto et al, 2020)

Surveillance ophører hos patienter med begrænset rest-levetid.

Årlig helkrops MR-scanning (WB-MRI) kan fortsættes ud over 65-årsalderen, hos patienter tidligere behandlet for kræft.

Generelt

Trods surveillance ses cancer ofte mellem undersøgelser, og patienten skal instrueres i alarm symptomer (fx Hjernetegn) og have mulighed for akut at henvende sig til "LFS center" ved behov.

Børn under 5 år

I et større fransk observationsstudie sås, blandt 415 bærere af disponerende variant i *TP53*, 41 patienter med adrenokortikal tumor (ACT). 37 af disse opstod i barnealderen, med omkring 30 tilfælde i gruppen 0-4 år. (Bougeard et al., 2015) Ved en undersøgelse af brug af ultralydsscanning til at opdage ACT blandt bærere af den brasilianske foundervariant, *TP53* R337H, førte tre årlige ultralydsscanninger af abdomen til fund af 7 ACT'er, der var signifikant mindre i vægt og volumen og på et lavere sygdomsstadie, end de 8 der fandtes i kontrolgruppen. Der blev ikke observeret forskel i alder på diagnosetidspunktet. Dog sås der angiveligt øget virilisering hos de børn der udviklede kræft i non-surveillancegruppen ift.

Interventionsgruppen. I interventionsgruppen havde 7 af 7 (100%) stadie I ACT og kunne alle behandles alene med kirurgi og der sås ikke relaps i de følgende 31 til 48 måneder. I non-surveillancegruppen havde 4 af 8 (50%) behov for adjuverende kemoterapi i tillæg til kirurgi, der var to tilfælde af relaps (25%) og et dødsfald (12,5%). (Custódio et al., 2013)

Der er også relativ høj forekomst af bløddelssarkomer og CNS-tumorer, og der tilrådes af den årsag årlig objektiv klinisk undersøgelse, inkl. neurologisk undersøgelse, blodtryk, højde og vægt, og undersøgelse for Cushingoide stigmata og virilisering (kønshår, armhulesved/svedlugt, clitoromegali, penisvækst eller andre tegn på tidlig kønsmodning). (Kratz et al., 2017).

ERN GENTURIS anbefaler årlig WB-MRI og MR cerebrum ved høj risiko varianter, eller hos børn tidligere behandlet med kemo- eller stråleterapi. I Dk anbefales årlig WB-MRI og MR cerebrum som udgangspunkt kun til børn tidligere behandlet med kemo- eller stråleterapi og at fordele kontra ulemper skal diskuteres med forældre angående søskende (som bærer den PV) til børn tidligere behandlet for cancer eller CNS-tumor, hvor risiko ved bedøvelse og tilfældighedsfund skal indgå i overvejelserne.

Børn i alderen 5 år – 7 år

Forekomsten af ACT falder markant efter de første 5 leveår, hvorfor hyppigheden af ultralydsscanninger sættes ned til hver 6. måned. (Bougeard et al., 2015)

Der er fortsat relativ høj forekomst af bløddelssarkomer og CNS tumorer, men i denne alder især osteosarkomer, og der tilrådes af den årsag årlig objektiv klinisk undersøgelse, inkl. neurologisk undersøgelse, blodtryk, højde og vægt, samt undersøgelse for Cushingoide stigmata og virilisering.

ERN GENTURIS anbefaler årlig WB-MRI og MR cerebrum ved høj-risiko varianter, eller hos børn tidligere behandlet med kemo- eller stråleterapi. I Dk anbefales årlig WB-MRI og MR cerebrum som udgangspunkt kun til børn tidligere behandlet med kemo- eller stråleterapi og at fordele kontra ulemper skal diskuteres med forældre angående søskende (som bærer den PV) til børn tidligere behandlet for cancer eller CNS-tumor, hvor risiko ved bedøvelse og tilfældighedsfund skal indgå i overvejelserne.

Børn og unge i alderen 8-17 år

I denne aldersgruppe ses typisk osteosarkomer, samt visse typer af bløddelstumorer og CNS-tumorer. Værdien af årlige helkrops MR-scanninger hos bærere af disponerende variant i *TP53* er omdiskuteret. Det største studium på området er det non-randomiserede, prospektive kohortestudie af den såkaldte "Torontoprotokol". Dog er der en væsentlig risiko for selektionsbias da bærere af patogene varianter i studiet selv har valgt om de ønskede interventionen. Mistanken om selektionsbias bestyrkedes af at cancerforekomsten i non-surveillancegruppen var markant højere end i surveillance-gruppen. Man ville formode at finde lige mange tumorer per individ i hver gruppe, måske endda flere i surveillance-gruppen, hvor der er mulighed for at finde tumorer præsymptomatisk. Der foreligger ikke anden forklaring på denne diskrepans. (Kratz et al., 2017; Villani et al., 2016)

I UK SIGNIFY-gruppen er der lavet et case-control-studium af enkeltstående MR-scanning af voksne *TP53* variantbærere. 44 bærere af disponerende variant i *TP53* og 44 populationskontroller blev helkrops-MR-skannet. Scanningerne blev vurderet af blinde radiologer, der ikke kendte bærer-status for forsøgsparticipanterne. 6 af 44 (14%) bærere blev på baggrund af MR-fund diagnosticeret med kræft, og to af disse havde 2 synkrone primærtumorer. Ingen i kontrolgruppen havde MR-fund der ledte til kræftdiagnose ($p=0,116$). 15 variantbærere vs. 7 kontroller fik lavet yderligere undersøgelser af MR-fund, som viste sig at være benigne. Studiet har ikke tilstrækkelig power til at vise signifikant forskel mht. kræftdiagnostisk outcome. (Sava et al., 2017)

Der findes en række observationsstudier (dvs. uden kontrolgruppe) af forekomst af primærtumorer ved baseline WB-MRI. Et systematisk review og meta-analyse viste detektionsrate på 7% (95% CI 5-10%) hvilket understøtter brugen af WB-MRI, men at implementering i klinisk praksis kræver fortsat validering og standardiserede protokoller. (Temperley H et al., 2024)

Til sammenligning kan resultaterne fra MR- og rtg.surveillance af brystcancerdispositions syndrompatienter betragtes. I denne gruppe er cancerdetektionsraten 16.3 per 1000 (1,63% (95% CI, 1,12%-2,22%))(Chiarelli et al., 2014).

Samlet set kan der argumenteres for, at WB-MRI koblet med kliniske undersøgelser af bærere af disponerende variant i *TP53* øger den samlede overlevelse med evidensniveau 2B, men der mangler replikationsstudier og/eller RCT. Alternativt er ovenstående at betragte som en caseserie, som grundet manglende kontrolgruppe må vurderes til at have evidensniveau 4, for at finde, hvad der må formodes at være en overhyppighed af malign sygdom ved MR-scanning.

Voksne: ≥18 år

I denne gruppe tillægges, for kvinder, MR-scanning af mammae. Den absolutte brystcancerrisiko hos bærere af disponerende variant i *TP53* ligger på niveau med risikoen hos bærere af disponerende variant i *BRCA1* eller *BRCA2*, sv.t. at Bougeard et al. fandt 127 brystcancer blandt 257 kvinder med disponerende variant i *TP53* (49,4%). Et større studie af kvinder med monogen disposition til brystkræft viste at ud af de 35 mammacancer der blev detekteret, blev ingen fundet ved rtg. -mammografi alene, 23 sås ved MR-mammografi alene og 12 kunne ses med begge modaliteter. (Chiarelli et al., 2014)

Grundet teoretisk og til dels empirisk risiko for stråleinduceret cancer, er rtg. -mammografi relativt kontraindiceret hos bærere af disponerende variant i *TP53*. Af denne årsag foretrækkes MR-scanning af mammae. MR-mammografierne bør placeres 6 måneder forskudt ift. WB-MRI. (Kratz et al., 2017)

Derudover skal det for begge køn overvejes om der skal tillægges en årlig klinisk dermatologisk undersøgelse ved forekomst af malignt melanom i familien.

Vedrørende *TP53* varianter med nedsat penetrans og fortrinsvis mamma-cancer disposition, og ikke forekomst af andre klassiske LFS cancer-former før 45-årsalderen i familien; Fx c. 542G>A, p.Arg181His (de Andrade et al, 2023) som er observeret 9 gange i biobanker (Uk-biobank og lign), ingen med klassisk LFS tumortyper, og 6 individer uden cancer efter 50-årsalderen.

Der forekommer patogene *TP53* varianter, hvor både kliniske observation af cancerfænotypen og funktionelle analyser understøtter nedsat livstidsrisiko for cancer udvikling i forhold til klassisk Li Fraumeni syndrom. Disse varianter med nedsat penetrans skal vurderes ved national MDT, og være observeret i en del familier, før den kliniske penetrans relevant kan vurderes. Ved forekomst i litteraturen af cancer i barnealderen hos under 5% af gen-bærere, skal surveillance først iværksættes fra voksenalderen, og i familier med fortrinsvis forekomst af mammacancer, kun surveillance med MR af mammae hos kvinder, og således ikke anbefaling af WB-MRI.

Organisering

På baggrund af speciale-planen for Klinisk genetik, hvor komplekse cancer-syndromer er en højt specialiseret funktion, skal voksne med Li-Fraumeni syndrom følges ved en Klinisk genetisk afdeling, som har denne funktion. Det anbefales at børn med Li-Fraumeni syndrom følges af pædiatriske onkologer. Der skal gives information om og organisatorisk mulighed for at patienten kan henvende sig akut ved symptomer, mhp vurdering af behov for subakut udredningsforløb, idet der vil være forekomst af interval cancer hos patienter med Li-Fraumeni syndrom. WB-MRI skal foretages på en radiologisk afdeling med specialviden om WB-MRI. Der skal ikke anvendes kontrast ved MR-scanning, hverken ved den første undersøgelse eller senere.

Referencer

1. de Andrade KC, Strande NT, Kim J, Haley JS, Hatton JN, Frone MN, Khincha PP, Thone GM, Mirshahi UL, Schneider C, Desai H, Dove JT, Smelser DT; Penn Medicine BioBank; Regeneron Genetics Center; Levine AJ, Maxwell KN, Stewart DR, Carey DJ, Savage SA. Genome-first approach of the prevalence and cancer phenotypes of pathogenic or likely pathogenic germline *TP53* variants. *HGG Adv.* 2024 Jan 11;5(1):100242.
2. Ballinger, M. L., Best, A., Mai, P. L., Khincha, P. P., Loud, J. T., Peters, J. A., ... Savage, S. A. (2017). Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Oncology*.
3. Bougeard, G., Renaux-Petel, M., Flaman, J.-M., Charbonnier, C., Fermey, P., Belotti, M., ... Frebourg, T. (2015). Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From *TP53* Mutation Carriers. *Journal of Clinical Oncology*, 33(21), 2345–2352.
4. Chiarelli, A. M., Prummel, M. V., Muradali, D., Majpruz, V., Horgan, M., Carroll, J. C., ... Rabeneck, L. (2014). Effectiveness of screening with annual magnetic resonance imaging and mammography: Results of the initial screen from the Ontario High Risk Breast Screening Program. *Journal of Clinical Oncology*, Jul 20;32(21):2224-30.
5. Custódio, G., Parise, G. A., Kiesel Filho, N., Komechen, H., Sabbaga, C. C., Rosati, R., ... Figueiredo, B. C. (2013). Impact of neonatal screening and surveillance for the *TP53* R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(20), 2619–2626.
6. Evans, D. G. R., Birch, J. M., Ramsden, R. T., Sharif, S., & Baser, M. E. (2006). Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: Substantial risks in certain tumour prone syndromes. *Journal of Medical Genetics*.
7. Frebourg T, Lagercrantz SB, Oliveira C, ERN GENTURIS. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. *European Journal of Human genetics*. May 2020.
8. Freycon C, Palma L, Budd C, Coulombe F, Witkowski L, Hainaut P, Foulkes WD, Goudie C. Germline p.R181H variant in *TP53* in a family exemplifying the genotype-phenotype correlations in Li-Fraumeni syndrome. *Fam Cancer*. 2024 Nov;23(4):665-669.
9. Kolodziejczak AS, Guerrini-Rousseau L, Planchon JM, Ecker J, Selt F, Mynarek M, Obrecht D, Sill M, Autry RJ, Stutheit-Zhao E, Hirsch S, Amouyal E, Dufour C, Ayrault O, Torrejon J, Waszak SM, Ramaswamy V, Pentikainen V, Demir HA, Clifford SC, Schwalbe EC, Massimi L, Snuderl M, Galbraith K, Karajannis MA, Hill K, Li BK, Walsh M, White CL, Redmond S, Loizos L, Jakob M, Kordes UR, Schmid I, Hauer J, Blattmann C, Filippidou M, Piccolo G, Scheurlen W, Farrag A, Grund K, Sutter C, Pietsch T, Frank S, Schewe DM, Malkin D, Ben-Arush M, Sehested A, Wong TT, Wu KS, Liu YL, Carceller F, Mueller S, Stoller S, Taylor MD, Tabori U, Bouffet E, Kool M, Sahm F, von Deimling A, Korshunov A, von Hoff K, Kratz CP, Sturm D, Jones DTW, Rutkowski S, van Tilburg CM, Witt O, Bougeard G, Pajtler KW, Pfister SM, Bourdeaut F, Milde T. Clinical outcome of pediatric medulloblastoma patients with Li-Fraumeni syndrome. *Neuro Oncol*. 2023 Dec 8;25(12):2273-2286.
10. Kratz, C. P., Achatz, M. I., Brugieres, L., Frebourg, T., Garber, J. E., Greer, M. L. C., ... Malkin, D. (2017). Cancer screening recommendations for individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Clinical Cancer Research*, 23(11), e38–e45.

11. Omran M, Liu Y, Sun Zhang A, Poluha A, Stenmark-Askmal M, Persson F, Hallbeck AL, Rosén A, Helgadottir HT, Tham E, Bajalica-Lagercrantz S. Characterisation of heritable *TP53*-related cancer syndrome in Sweden-a nationwide study of genotype-phenotype correlations in 90 families. *Eur J Hum Genet*. 2025 Jan 5.
12. Olivier, M., Goldgar, D. E., Sodha, N., Ohgaki, H., Kleihues, P., Hainaut, P., & Eeles, R. A. (2003). Li-Fraumeni and Related Syndromes: Correlation between Tumor Type, Family Structure, and *TP53* Genotype. *Cancer Research*.
13. Pinto EM, Zambetti GP. What 20 years of research has taught us about the *TP53* p.R337H mutation. *Cancer*. 2020 Nov 1;126(21):4678-4686.
14. Saya, S., Killick, E., Thomas, S., Taylor, N., Bancroft, E. K., Rothwell, J., ... Eeles, R. A. (2017). Baseline results from the UK SIGNIFY study: a whole-body MRI screening study in *TP53* mutation carriers and matched controls. *Familial Cancer*, 16(3), 433–440.
15. Schneider, K, Zelle, K, Nichols, K. (2013). Li-Fraumeni Syndrome. *GeneReviews*®. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>
16. Temperley H et al, Whole-Body MRI Screening for Carriers of Germline *TP53* mutations – A systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical medicine*. Feb 2024
17. Villani, A., Shore, A., Wasserman, J. D., Stephens, D., Kim, R. H., Druker, H., ... Malkin, D. (2016). Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *The Lancet Oncology*, 12(6), 559–567.
18. Qian M, Cao X, Devidas M, Yang W, Cheng C, Dai Y, Carroll A, Heerema NA, Zhang H, Moriyama T, Gastier-Foster JM, Xu H, Raetz E, Larsen E, Winick N, Bowman WP, Martin PL, Mardis ER, Fulton R, Zambetti G, Borowitz M, Wood B, Nichols KE, Carroll WL, Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Hunger SP, Relling MV, Loh ML, Yang JJ. *TP53* Germline Variations Influence the Predisposition and Prognosis of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 20;36(6):591-599.