

BILAGA 6: HANDLÄGGNING AV INDIVIDER INOM FAMILJER MED FAMILJÄRT MELANOM

Framtagen 2015 av Svenska nätverket för familjärt melanom (SweFaM) och Svenska melanomstudiegruppen (SMSG)

Innehåll

Bilaga 6: Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom .1	
1.	Bakgrund2
1.1	Syfte och målgrupp2
1.2	Arbetsgrupp2
1.3	Förekomst av familjärt melanom i Sverige.....2
1.4	Definition av familjärt melanom2
1.5	Kända melanomassocierade mutationer4
2.	Handläggning av melanomfamiljer7
2.1	Familjeutredning/Pedigree.....7
2.2	Vilka bör erbjudas test för CDKN2A-mutationer eller mutationer i andra gener?.....9
3.	Kontroller och screening..... 11
3.1	Kontroller och screening hos bärare av mutation i CDKN2A11
3.2	Kontroller och screening hos bärare av mutation i BAP1 12
3.3	Familjer testade negativt för mutation i högrisk-gen samt familjer med okänt mutationsstatus 13
4.	Forskning 14
5.	Registrering av melanomfamiljer 15
5.1	Familjekodnummer..... 15
6.	Patientinformation tillgänglig via internet 17
7.	Kontaktpersoner 18
7.1	SMSG: SweFam– regionala kontaktpersoner..... 18
7.2	Kontaktpersoner på kirurgiska enheter som handlägger ärftlig pankreascancer 21
8.	Referenser..... 22

1. BAKGRUND

1.1 Syfte och målgrupp

Dokumentet riktar sig till vårdpersonal som möter och handlägger melanomfamiljer. Syftet är att:

- Ge en översikt över kunskapsläget för familjärt melanom
- Ge riktlinjer för genetisk utredning och aktuell genetisk testning
- Förbättra handläggande, kontroller och screening
- Skapa enhetliga rekommendationer för omhändertagande av melanomfamiljer.

1.2 Arbetsgrupp

Detta dokument har utarbetats av Svenska nätverket för familjärt melanom (SweFaM), tidigare kallat DNS-gruppen. Nätverket består av representanter inom berörda yrkesgrupper (hudläkare, onkologer, kliniska genetiker, sjuksköterskor och genetiker) från samtliga sjukvårdsregioner, samtliga utsedda av Svenska melanomstudiegruppen (MSG).

Nätverket har tidigare publicerat riktlinjer för omhändertagandet av melanomfamiljer, men senaste skriften kom 2001. Sedan dess har det kommit ny svensk och internationell forskning inom området, vilket föranleder nya riktlinjer för omhändertagande av melanomfamiljer i Sverige nu formulerats.

Det har genom åren uppstått vissa regionala skillnader avseende vilka specialiteter ansvarar för utredning, genetisk testning, uppföljning och screening av familjära melanom. Därför har SweFaM gruppen valt att i detta dokument konsekvent rekommendera vad som skall göras utan att specificera vilka arbetsgrupper som utför varje moment.

1.3 Förekomst av familjärt melanom i Sverige

Hudcancer är den snabbast ökande cancerformen i Sverige där incidensen av hudmelanom ökar med drygt 5 % årligen [1]. I Sverige diagnostiseras årligen närmare 3500 fall av hudmelanom [1]. Ärftlighet för hudmelanom förekommer hos 5-10 % av dessa [2, 3]. Följaktligen diagnostiseras uppskattningsvis ca 350 nya hudmelanomfall varje år inom melanomfamiljer. Dessutom blir nära biologiska släktingar till melanomfall inom melanomfamiljer ofta aktuella för utredning och uppföljning, således rör det sig årligen om fler individer i Sverige som kan beröras av detta vårdprogram.

1.4 Definition av familjärt melanom

Tills för några år sedan var definitionen av en melanomfamilj relativt öppen, det räckte med två biologiska släktingar med hudmelanom (invasivt eller in situ) i varje familj, oavsett släktskap. Kliniskt dysplastiska nevi skulle även finnas hos familjemedlemmarna och familjerna kallades för DNS-familjer (dysplastiskt nevus syndrom). På senare år har man infört mer stringenta kriterier för släktskap hos melanomfallen inom familjerna och man tar inte längre hänsyn till förekomst av dysplastiska nevi. Orsaken till detta är dels att forskning har visat att nya melanom oftast ses inom familjer där det finns minst två förstegradssläktingar med

melanom [4]. Nya primära melanom ses också oftast hos familjemedlemmar som tidigare har diagnostiserats med melanom [4, 5]

Med den mer stringenta definitionen ökar andelen familjer som identifieras med medfödda genetiska mutationer som medför en hög risk att insjukna i melanom [5, 6]. Vad gäller DNS-begreppet, så vet man att kliniskt atypiska nevi ofta förekommer inom melanomfamiljer, men det har visat sig vara svårt att inkludera i definitionen av melanomfamiljer. Dels förekommer familjer med flera melanom där man inte ser dysplastiska/kliniskt atypiska nevi och dels förekommer familjer med dysplastiska nevi utan association med melanom [7, 8].

Uppdaterad definition av familjärt melanom:

1. Familj med melanom (invasiva eller in situ) hos minst två sinsemellan förstegradssläktingar* där minst en diagnostiserats före 55 års ålder
2. Familj eller individ med tre eller fler melanom (invasiva eller in situ) i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-*, andra- ** eller tredjegradslektingar***.
3. Familj eller individ med melanom (invasiva eller in situ) i kombination med bukspottskörtelcancer (adenocarcinom) (tre eller fler diagnoser krävs) i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-*, andra-** eller tredjegradslektingar**.

***Förstegradssläktingar:** Biologiska föräldrar, syskon eller barn till indexpersonen

****Andragradssläktingar:** Biologiska mor/farföräldrar, föräldrars syskon, syskonbarn och barnbarn till indexpersonen.

*****Tredjegradslektingar:** Biologiska kusiner, mor/farföräldrars föräldrar, mor- och farföräldrars syskon samt barnbarns barn

Definitionen av familjärt melanom enligt ovan är anpassad efter svenska förhållanden, men i övrigt baserad på rekommendationer från GenoMel (Melanoma Genetics Consortium), ett internationellt nätverk av forskare och vårdpersonal som arbetar med genetiska och ärftliga faktorer i melanom [9]. In situ melanom är inkluderade i definitionen, dels för att de betraktas som premaligna lesioner med hög potential att bli invasiva, dels för att man i dag i stor utsträckning diagnostiserar melanom i tidigare stadier. Tidigare diagnos tros bero på ökat medvetande om hudcancer i befolkningen och bättre diagnostiska hjälpmedel. De senaste 20 åren har vi i Sverige sett en fördubbling av incidensen av invasiva melanom men en fyrfaldig ökning av in situ melanom [10].

En ökad risk för bukspottskörtelcancer förekommer ofta inom melanomfamiljer med CDKN2A-mutation, vilket motiverar att bukspottskörtelcancer är inkluderad i definitionen. Eftersom det kan finnas anamnestic osäkerheter vad gäller cancerdiagnoser ska diagnoser (melanom/bukspottskörtelcancer) alltid vara verifierade i patologiutlåtande, eller i undantagsfall och i avsaknad av PAD, säkerställt i patientjournalen. Att en enskild individ med totalt tre eller flera diagnoser av primärt melanom och bukspottskörtelcancer definieras som en melanomfamilj, beror på att dessa individer har hög risk att vara bärare av nedärvda CDKN2A-mutationer.

1.5 Kända melanomassocierade mutationer

Det finns nedärvda mutationer och varianter i kända gener som är associerade med ökad risk att insjukna i melanom. Bärare av nedärvda mutationer i högriskgener har hög risk för melanom och ofta även för annan cancer. Den högriskgen som i dag är bäst kartlagd är CDKN2A (Cyclin-dependent kinase 2A) som kodar för två olika proteiner (p16 och p14ARF) vilka fungerar som cellcykelregulatorer och tumörsuppressorer. I Sverige har ca 10 % av alla familjer med konstaterad melanomärfthet mutationer i CDKN2A [5, 11, 12]. De flesta svenska bärarna har samma foundermutation (p.Arg112dup), vilket innebär att de är avkomlingar till den individ i vilken mutationen en gång i tiden ägde rum.

Hittills har vi i Sverige identifierat CDKN2A-mutationer i uppemot 40 familjer, där antalet kända bärare per familj varierar mellan ett fåtal individer och upp till 30- 40 familjemedlemmar. Medianålder för första melanomdiagnos hos CDKN2A-mutationsbärare är 39 år, vilket är avsevärt lägre än medianåldern för melanomdiagnos i den svenska normalbefolkningen. Inom de CDKN2A-muterade familjerna har man dock inte haft några kända fall av melanom hos barn och endast ett fåtal fall av melanom hos individer i sena tonåren. Risken för andra cancertyper verkar framför allt öka efter 30 års ålder [11].

Bärare av den svenska CDKN2A-foundermutationen (och även bärare av vissa andra mutationer i genen) har utöver melanomrisken hög risk för bukspottskörtelcancer [11, 13-15] och man har även sett en betydande riskökning för cancer i lunga, struphuvud, munhåla/svalg, matstrupe och magsäck [11, 14, 16-18]. Det har visat sig att det inte bara är CDKN2A-mutationen som bidrar till ökad cancerrisk. Bärare som har rökt har ytterligare ökade risker för att drabbas av cancer i luftvägar och övre matsmältningsorgan jämfört med bärare som inte har rökt [11]. Vid 80 års ålder har ca 95 % av foundermutationsbärarna diagnostiserats med någon form av cancer, 75 % med melanom och 75 % med andra cancerformer [11].

I en tidigare studie av cancerrisker hos bärare av den svenska foundermutationen sågs höga risker för bröstcancer [13]. I den senaste svenska studien på cancerrisker hos mutationsbärare sågs endast en mindre (gränssignifikant) riskökning för bröstcancer och även en mindre ökning för livmoderhalscancer [11]. Mutationsanalyser bland melanomfamiljer har ännu så länge i huvudsak gjorts på forskningsnivå i Stockholm, Lund och Göteborg varför det sannolikt finns fler melanomfamiljer med CDKN2A-mutationer runt om i landet som ännu inte är identifierade.

Individer tillhörande familjer där CDKN2A-mutation förekommer, men som själva ej är bärare, har visat sig ha en viss överrisk för melanom. Jämfört med normalpopulation är denna riskökning ca.5 faldig medan mutationsbärare har mer än 60 faldig riskökning för melanom [5]. Vad som orsakar denna riskökning är delvis oklart, men följande faktorer tros spela in: Selektionsbias (urvalsfel) då familjerna inte är identifierade populationsbaserat utan identifierade just för att det finns många melanomfall inom familjerna (där vissa melanom i själva verket är "sporadiska"). Denna selektionsbias kan även leda till att de muterade familjer som identifieras har jämfört med normalbefolkningen, andra modifierande gener, individer med ljusare hudtyper eller delade ogynnsamma solvanor [19], vilket ökar melanomrisken både hos mutationsbärare och hos icke-bärare inom familjerna.

De CDKN2A muterade familjer som identifieras kan även ha varianter i andra gener som ökar melanomrisken [19-21].

I Sverige och även i andra länder har det nyligen påvisats mutationer i genen BAP1 (BRCA1 associated protein 1) i familjer med fall av ögonmelanom och hudmelanom. Även andra cancertyper som mesoteliom och njurcancer förekommer oftare i dessa familjer. I Sverige har det hittills identifierats fem familjer med denna mutation. I familjerna har det förekommit fall av melanom och ögonmelanom hos barn. I ett fåtal (mest icke-svenska) familjer har mutationer i CDK4, POT1, TERT-promotor, och MITF1 associerats med ärftligt melanom [22-25]. I familjer med mutationer i andra kända tumorsuppressorgener som PTEN, BRCA2, RB1, TP53 kan det även förekomma något ökade risker för melanom, men dessa cancersyndrom domineras av andra tumörformer [26-29].

Det finns även kända så kallade lågriskgener som har genetiska varianter, single nucleotide polymorphisms (SNPs), vilka ger en viss riskökning för melanom. De flesta kända lågriskgenerna är involverade i cellens pigmenteringsmekanismer. Exempel på lågriskgener är MC1R, ASIP, TYR och TYRP1 i vilka SNPs som är kopplade till ökad melanomförekomst, ofta även associeras med blå/grå/grön ögonfärg, blond/röd hårfärg samt en ljusare hudfärg och fräknar. [30] Lägre grad av evidens finns även för en koppling mellan melanomförekomst och SNPs i gener inom DNA-reparation, immunrespons, cellmetabolism och vitamin D-receptor [31]. En ökning av vissa SNPs i t.ex. MC1R (Melanocortin 1 Receptor) ses inom melanomfamiljer och påverkar melanomrisken hos familjemedlemmarna [32]. Eftersom SNPs i lågriskgener har låg penetrans (bara en liten andel av dem som bär på den genetiska varianten drabbas av melanom) och är relativt vanliga i normalpopulationen finns ännu inga kliniska rekommendationer för testning av dessa varianter hos individer eller familjer.

I majoriteten (ca 80-90 %) av alla melanomfamiljer är orsaken till ansamlingen av fall i familjerna fortfarande okänd. I en analys på gruppnivå av svenska familjer som inte har CDKN2A-mutationer sågs ökad risk för melanom och skivepitelcancer i huden, men inte ökad risk för annan cancer [5]. Medianålder för första melanomdiagnos i familjer utan CDKN2A-mutation är ca 50 år, vilket är tidigare än i normalbefolkningen, men ca 10 år senare än hos fall i familjer med CDKN2A-mutation. Skivepitelcancer i huden är liksom melanom starkt associerad med hud-, ögon- och hårfärg samt SNPs i pigmentgener samt med UV-exponering. Även i melanomfamiljer är skivepitelcancer i huden vanligast förekommande i högre åldrar [5]. Det är osäkert om basalcellscancer också förekommer i högre utsträckning i melanomfamiljer, men den kliniska erfarenheten är att basalcellscancer och skivepitelcancer i huden ofta går hand i hand. Eftersom de flesta kända mutationer i högriskgener och andra tumorsuppressorgener är associerade med ökad risk för andra tumörer är det troligt att majoriteten av melanomfamiljerna utan CDKN2A mutation inte är bärare av andra högriskmutationer utan mera sannolikt att det rör det sig om en ansamling av lågriskvarianter och/eller likheter i miljöexponering (solvanor) inom familjerna [5, 33]. Forskning pågår både i Sverige och internationellt för att identifiera ytterligare nedärvda mutationer och SNPs associerade med ökade risker för melanom.

Misstanke om familjärt melanom: Familjeutredning initieras

- Upprättande av släkträd
- Verifiering av tumördiagnoser via PAD eller (i undantagsfall) journal



Familjärt melanom bekräftas om:

- Familj har melanom (invasiva eller in situ) hos minst två sinsemellan förstegradssläktingar* där minst en diagnostiserats före 55 års ålder
- Familj eller individ har tre eller fler melanom (invasiva eller in situ) i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-*, andra-** eller tredjegradslektingar***
- Familj eller individ har melanom (invasiva eller in situ) i kombination med bukspottskörtelcancer (adenocarcinom) (tre eller fler diagnoser krävs) i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-*, andra-** eller tredjegradslektingar**

***Förstegradssläktingar:** Biologiska föräldrar, syskon eller barn

****Andrageradssläktingar:** Biologiska mor/farföräldrar, föräldrars syskon, syskonbarn och barnbarn

*****Tredjegradslektingar:** Biologiska kusiner, mor/farföräldrars föräldrar, mor-och farföräldrars syskon samt barnbarns barn



Vid bekräftat familjärt melanom:

- Råd om hudcancerprevention och egenkontroller av huden
- Helkroppsfotografering och dermatoskopi-fotografering av proband (inom 6 mån)
- Fortsatta årliga helkroppundersökningar med dermatoskopi
- Erbjuda riktat mutationstest av CDKN2A-genen från 18åå



Bekräftad CDKN2A-mutation hos familjemedlem

- Fortsatta årliga hudkontroller
- Diskussion kring rökning/rökavvänjning
- Screening för bukspottkörtelca.från ca 30 åå
- Lågdos CT thorax screening för rökare >10 paketår
- Information om möjligheten att testa förstegradssläktingar från 18 åå



Ej CDKN2A-mutation i familjen

- Fortsatta årliga hudkontroller
- Information om risken för annan hudcancer (Icke-melanom)
- Diskussion kring handläggning av förstegradssläktingar

2. HANDLÄGGNING AV MELANOMFAMILJER

2.1 Familjeutredning/Pedigree

Vid ett uppföljningsbesök efter melanomdiagnos ska patienten tillfrågas om det finns biologiska släktingar med melanom eller annan cancer. Den individ som har den första kontakten med vården vid familjeutredning kallas proband eller indexperson. Oftast har denna person själv haft melanom. I vissa fall kan dock individer som själva inte haft melanom kontakta sjukvården med önskemål om utredning av misstänkt melanomärfthet (t.ex. när melanomdrabbade släktingar är avlidna). Om patienten/probanden uppger att det finns andra drabbade släktingar och familjen ser ut att falla under definitionen för familjärt melanom bör en familjeutredning erbjudas. Många enheter har specialistsjuksköterskor eller genetiska vägledare som gör familjeutredningar tillsammans med ansvarig läkare. I samtliga regioner finns även cancertgenetiska mottagningar som utreder misstanke om ärftlig cancer. Inför utredningen måste probanden kontakta släktingar med misstänkt melanom- eller bukspottskörtelcancerdiagnos för att de ska ge tillstånd till att vården inhämtar journaler och patologirapporter för att diagnoser ska kunna verifieras (se mall nedan). Nära släktingar kan ge tillstånd till att journalinformation från avlidna anhöriga inhämtas. Om utredningen verifierar att det rör sig om familjärt melanom ska probanden erbjudas att träffa läkare med specialkunskap om melanomärfthet för att upprätta pedigree (släkträd) och diskutera möjligheten till genetisk utredning. Släkträd kan ritas för hand men på flesta ärftlighetsmottagningar används programvara t.ex. Progeny®. Sjukvårdspersonal får enligt lag ej primärt kontakta släktingar, utan probanden får informera sina släktingar som sedan själva väljer om de vill kontakta sjukvården för möjlighet till kontroller eller genetisk testning (se nedan). Om en släkting som vill utredas bor i en annan sjukvårdsregion, ska vederbörande hänvisas (t.ex. via ett brev till probanden med uppgifter om aktuell klinik att vända sig till inom släktingens hemregion eller genom remiss) till motsvarande enhet i deras region, se 6.1 (kontaktpersoner inom varje regionsjukhus eller universitetsklinik) eller www.cancercentrum.se. I 4.1 finns listade de orter med regionsjukhus och universitetskliniker som för närvarande håller i den regionala registreringen av melanomfamiljer. Där syns även vilken RCC-region orterna tillhör. Sjukvårdspersonal kan således utifrån denna lista se vilka regionsjukhus eller universitetskliniker de kan vända sig till inom deras egen RCC region. Varje familj erhåller ett unikt familjenummer (se 4.1)

GODKÄNNANDE ATT BEGÄRA IN JOURNALHANDLING

För den utredning som görs av slakten behöver aktuella journaler rekvireras. Endast journaluppgifter på de personer som behandlats i Sverige kan rekvireras. Om personer behandlats utomlands behöver de själva/anhörig hjälpa till att få fram journalhandlingar.

Enligt sekretesslagen krävs tillstånd för att ta del av patientjournaler. Därför behövs ett skriftligt medgivande från den person vars journaluppgifter skall inhämtas.

I de fall där patienten är avliden kan tillstånd ges av nära anhörig.

Vänligen fyll i följande information om vederbörande patient:

Patient:

Fullständigt namn:

Personnummer:.....

Uppgift om cancertyp:.....

Diagnosår och sjukhus/klinik:.....

Om avliden år:.....

Jag ger härmed tillstånd att ta del av min/min anhörigs journal och att resultatet av utredningen får användas vid genetisk rådgivning i min familj:

Fullständigt namn:.....

Namnsteckning:.....

Personnummer:.....

2.2 Vilka bör erbjudas test för CDKN2A-mutationer eller mutationer i andra gener?

Vid fastställt familjärt melanom bör testning för CDKN2A-mutation erbjudas som en del av utredningen, då detta har stor betydelse för uppföljningen av familjemedlemmar [5, 34]. Mutationstest hos en melanomdrabbad individ, likväl som testning av friska familjemedlemmar bör ske inom ramen för genetisk vägledning där individer ges möjlighet att ta till sig information kring risk samt utrymme att fatta egna beslut om utredningen och dess konsekvenser för individ och familj. Detta kräver tid för individen och ett psykosocialt förhållningssätt från vårdgivarens sida.

I första hand är det individer som diagnostiserats med melanom eller bukspottskörtelcancer inom ovan definierade familjer som ska erbjudas CDKN2A-mutationsanalys. Om probanden inte har en CDKN2A-mutation, rekommenderas om möjligt, att ytterligare en person med melanomdiagnos inom samma familj erbjuds CDKN2A-mutationsanalys. Detta eftersom så kallade fenokopior kan förekomma, d.v.s. att melanomfall förekommer även hos icke muterade inom familjer med CDKN2A-mutation. Det kan övervägas att använda arkiverat, paraffinbäddat PAD-material från avlidna familjemedlemmar för mutationsanalys om inget melanomfall från familjen finns att tillgå för blodprovsanalys. Endast i undantagsfall kan proband som själva inte fått melanom testas, t.ex. när släkträdets indikerar att det kan röra sig om en familj med CDKN2A mutation men familjemedlemmar med melanom- eller pankreascancerdiagnoser är avlidna.

När CDKN2A-mutation identifierats hos en familjemedlem kan dennes förstagrads släktingar erbjudas mutationstestning. Bäraren måste dock själv informera sina släktingar om denna utredningsmöjlighet. Verifieras CDKN2A-mutation hos någon förstagrads släkting kan sedan dennes förstagrads släktingar tillfrågas o.s.v. Mutationstestning rekommenderas från tidigast 18 års ålder.

Hos melanomfamiljer där det förutom hudmelanom, även förekommer flera andra fall av cancer kan man överväga testning för andra mutationer. Detta får än så länge ske på forskningsbasis och kan till viss del styras av vilka andra cancerformer som förekommer. T.ex. kan det hos familjer med fall av ögon- och hudmelanom, spitzoida nevi, mesoteliom och njurcancer vara aktuellt med BAP1-mutationstestning. Det finns möjlighet till klinisk cancergenetisk utredning för flera andra kombinationer av cancerformer i familjen. Om det framkommer misstanke om andra former av ärftlig cancer vid upptagning av familjeanamnes bör remiss till cancergenetisk mottagning övervägas.

Melanomfall inom familjer där ingen CDKN2A-mutation har påvisats kan bli aktuella för genetisk forskning. Svenska nätverket för familjärt melanom bedriver i samarbete med Karolinska Institutet forskningsverksamhet för att leta efter andra genetiska orsaker till melanomanhopning i familjer och det är av stort värde för denna forskning att familjer från hela landet deltar. Patientinformation, samtyckesblankett och blodprovsremisser finns i Bilaga 7.

Det ska alltid dokumenteras i patientjournalen på den enhet där person med melanomärftlighet kontrolleras om vederbörande är bärare eller icke bärare av en melanomassocierad mutation. Detta är viktigt klinisk information, då den kommer

att styra det kliniska handläggandet. CDKN2A-mutationstest bör i dag betraktas som ett kliniskt prov [5, 34]. Aktuella familjemedlemmar ska omhändertas av eller remitteras till klinik med onkogenetisk kompetens för testning och utredning (det varierar mellan regioner vilken klinik som håller i detta). Vid frågor kring handhavandet för testning hänvisas till regionala kontaktpersoner, se 6.1 eller www.cancercentrum.se.

Det förekommer regionala skillnader avseende vilka specialiteter ansvarar för utredning, genetisk testning, uppföljning och screening av familjära melanom. Därför har SweFaM gruppen valt att i detta dokument konsekvent rekommendera vad som skall göras utan att specificera vilka arbetsgrupper som utför varje moment (var god se även .

3. KONTROLLER OCH SCREENING

3.1 Kontroller och screening hos bärare av mutation i CDKN2A

I Sverige har vi i dag, utspridda över landet, drygt 100 levande kända bärare av CDKN2A-mutationer. Dessa rekommendationer rör därför relativt få individer i varje region. Alla kontroller rekommenderas livet ut eller så länge det bedöms vara meningsfullt.

Nybesök (CDKN2A-mutationsbärare)

- Vid nybesök bör patienten få en kontaktsjuksköterska.
- Information ska ges om betydelsen av hudcancerprevention och egenkontroller av huden (lista på patientinformation tillgänglig via Internet finns i kapitel 5).
- Information ska ges om att tobaksrökning ger kraftigt förhöjd risk hos CDKN2A-mutationsbärare för att drabbas av annan cancer. Till rökare skall rökavvänjningsprogram erbjudas.

Hudkontroller (CDKN2A-mutationsbärare)

- Årliga hudkontroller rekommenderas från 18 års ålder
- Ska utföras av läkare med kompetens inom dermatoskopi och tillgång till digital fotodokumentation
- Helkroppsfotoografering och, vid behov, dermatoskopifotografering av utvalda nevi ska ske senast sex månader från nybesök och vid behov uppdateras [35-37]
- Hudkontrollen ska omfatta undersökning av hela hudkostymen med dermatoskopisk bedömning av nevi, jämförelse med befintlig fotodokumentation och palpation av ärr samt lymfkörtelstationer.
- Kontinuerlig information om vikten av hälsosamma solvanor, att undvika solarier, egenkontroller av huden och tobaksabstinens
- Kontaktuppgifter till vederbörande kliniks kontaktsjuksköterska ges för att underlätta ett snabbt omhändertagande om de själva upptäcker misstänkta förändringar i huden.

Icke bärare inom CDKN2A-muterade familjer

- Personer tillhörande familjer där CDKN2A-mutation förekommer, men som själva ej är bärare, behöver inte ingå i riktade kontrollprogram (om inte andra riskfaktorer föreligger). De bör informeras om att det kan finnas en viss riskökning för melanom (dock mycket mindre riskökning än hos dem som bär mutationen) och uppmanas till hälsosamma solvanor och egenkontroller av huden. Otestade förstegradssläktingar till bärare skall erbjudas CDKN2A-mutationsanalys som styr om de ska ingå i ett kontrollprogram eller inte

Kontroller med inriktning på den ökade risken för annan cancer hos CDKN2A-mutationsbärare

- Från ca 30 års ålder rekommenderas årliga läkarundersökningar med syfte att förebygga, alternativt tidigare diagnostisera annan cancer
- Rökanamnes och information om vikten av att inte röka, rökare bör erbjudas hjälp med rökavvänjning.
- Anamnes tas om nytillkomna symtom som viktnedgång, smärta och andningspåverkan.
- Översiktlig hudundersökning och onkologisk undersökning med palpation av operationsärr, lymfkörtelstationer och buk samt lungauskultation
- Inspektion och palpation av munhåla och tunga p.g.a. riskökningen för tumörer i dessa vävnader hos bärare.
- Vid symtom från svalg, övre luftvägar, matstrupe, magsäck bör man ha en låg tröskel för att remittera för ÖNH-undersökning eller gastroskopi.
- Kvinnor skall uppmanas att delta i nationell screening för bröst och livmoderhalscancer.
- NIH (National Institute of Health) i USA rekommenderas numera lågdos CT screening på populationsnivå av storrökare då man sett en tydlig överlevnadsvinst i samband med screening [38]. Även ACS (American Cancer Society) samt ESR (European Society of Radiology) och ERS (European Respiratory Society) rekommenderar nu screening av storrökare. Då CDKN2A mutationsbärare som rökt måste betraktas som en speciell riskgrupp, rekommenderas för bärare som rökt åtminstone 10 paketår, lågdos CT screening för lungcancer vartannat år.
- Från ca 40 års rekommenderas screening för bukspottskörtelcancer. Vanligen utförs i första hand årliga kontroller med MR-bukspottskörtel. Vid onormala fynd ska patienten alltid dras på multidisciplinär bukspottskörtelkonferens där beslut fattas om fortsatt handläggning av fallet: expektans (om inga avvikande fynd kan bekräftas), endoskopiskt ultraljud med möjlighet till finnåls-biopsi (om oklara fynd) eller direkt operation (om misstanke finns om maligna/premaligna lesioner). För närvarande bedrivs bukspottskörtelscreening i Lund, Göteborg och Stockholm. Kontaktuppgifter finns i avsnitt 6.2 eller på www.cancercentrum.se. Andra regioner kan antingen remittera CDKN2A-mutationsbärare direkt till dessa centra eller utföra MR-bukspottskörtel på enhet inom hemregionen (om utrustning och kompetens finns). Fall med onormala fynd kan då remitteras till centra i Lund, Göteborg eller Stockholm.[39-41].

3.2 Kontroller och screening hos bärare av mutation i BAP1

I dag finns det enbart ett tiotal kända individer som bär på BAP1-mutation. Dessa individer bör från 18 års ålder (eller enligt individuell bedömning) göra årliga hud- och ögonkontroller. Det rekommenderas även att bärare av BAP1-mutation (som CDKN2A-mutationsbärare) gör årliga onkologiska kontroller med syfte att

förebygga, alternativt tidigare diagnostisera melanom och annan cancer. Uppföljning av dessa familjer är även värdefull för att öka kännedomen om den BAP1-specifika tumörfenotypen och på sikt bättre kunna rikta in preventiva åtgärder för denna grupp.

3.3 Familjer testade negativt för mutation i högriskgen samt familjer med okänt mutationsstatus

Individer i familjer som definieras som melanomfamiljer men som inte bär känd melanomassocierad högriskmutation (80- 90 % av alla melanomfamiljer), kontrolleras enligt följande (kontroller rekommenderas livet ut eller så länge det bedöms vara meningsfullt):

Hudkontroller hos familjemedlemmar som själva fått melanom

- Ska utföras av läkare med kompetens inom dermatoskopi och tillgång till digital fotodokumentation
- Helkroppsfotoografering och vid behov dermatoskopifotografering av utvalda nevi ska ske inom sex månader från nybesök och vid behov uppdateras [35, 36],
- Årliga hudkontroller hos läkare med kompetens inom dermatoskopi och tillgång till fotodokumentation.
- Hudkontrollen ska omfatta undersökning av hela hudkostymen med dermatoskopisk bedömning av nevi, jämförelse med befintlig fotodokumentation och palpation av ärr samt lymfkörtelstationer.
- Patienterna bör undersökas för och uppmärksammas på en ökad risk för melanom och även för skivepitelcancer i huden. Information ges om vikten av hudcancerprevention och egenkontroller av huden (se avsnitt 5).

Hudkontroller hos ej melanomdrabbade förstegradsläktingar till melanomfall

- Första hudkontroller vid 18 års ålder hos läkare med kompetens inom dermatoskopi och tillgång till digital fotodokumentation
- Vid komplicerat hudstatus (kliniskt atypiska nevi, många vanliga nevi eller andra hudförändringar), rekommenderas helkroppsfotoografering och vid behov dermatoskopi-fotografering av utvalda nevi samt fortsatta årliga hudkontroller.
- Vid avsaknad av komplicerat hudstatus ges råd om hudcancerprevention och egenkontroller av huden (se avsnitt 5). Kontaktuppgifter till vederbörande kliniks kontaktsjuksköterska ges för att underlätta ett snabbt omhändertagande om de själva upptäcker misstänkta förändringar i huden.

4. FORSKNING

Inom SweFaM förbereds för närvarande en studie på nationell nivå där familjemedlemmar kommer kunna lämna blodprov för en riktad sekvensering utav en panel med kända melanomassocierade gener. Svar om nedärvda mutationer i förbestämda etablerade högriskgener som CDKN2A kommer lämnas ut till ansvarig läkare som meddelar vederbörande familjmedlem medan fynd av genetiska varianter med oklar klinisk signifikans används enbart i forskningssyfte. För att utvärdera betydelsen av identifierade varianter kan flera individer i samma familj tillfrågas om deltagande. Som förebilder för den planerade studien inom familjärt melanom föreligger SWEA (inom familjär bröstcancer) och SWEN (inom familjär kolorektalcancer) studierna.

Nyttan av bukspottskörtelcancerscreening hos CDKN2A mutationsbärare är ännu ej avgjord. Därför planeras inom SweFAM för närvarande en prospektiv uppföljningsstudie på CDKN2A mutationsbärare som genomgår screening för denna cancerform.

5. REGISTRERING AV MELANOMFAMILJER

Inom SweFam och NOGA (Nationell Onkogenetisk Arbetsgrupp) bedrivs för närvarande arbete för att utreda hur registreringen av svenska familjer med melanomärftlighet ska utformas. NOGA är en arbetsgrupp med representanter från cancergenetiska mottagningar som arbetar med att ta fram ett nationellt cancergenetiskt kvalitetsregister med syfte att standardisera och kvalitetssäkra bedömningen och uppföljningen efter cancergenetisk diagnos. Arbetet är förankrat nationellt hos RCC. Tills beslut fattas och nationell registrering initieras rekommenderas fortsatt regional registrering samt att följande punkter alltid noteras i patientjournalen hos medlemmar av bekräftade melanomfamiljer. Denna information borde senare kunna föras över till register.

- Familjekodnummer (se nedan).
- Biologiska släktingar (specificera släktskap) med melanom eller annan cancer (verifierade diagnoser).
- Mutationstest; vilken gen (CDKN2A/BAP1/annan), när och var testet gjordes och om mutation hittats eller ej.
- Hudtyp/hårfärg, sol- och rökvanor
- Andra cancerdiagnoser

5.1 Familjekodnummer

Härnedan ses de familjekodnummer som för närvarande är vid bruk för att identifiera melanomfamiljer i de olika regionerna. Detta system har byggts upp utifrån de sjukhus där det funnits verksamheter med inriktning på familjära melanom. Samtliga RCC regioner och universitetssjukhus finns representerade men även vissa länssjukhus som självständigt drivit ärftlighetsmottagning för malignt melanom. Om vilja finns från ej listade sjukhus att erhålla eget sjukhusspecifikt nummer går det bra att kontakta Hildur Helgadóttir eller Kari Nielsen (se Kontaktpersoner för kontaktuppgifter).

--	--	--	--	--	--

Regions-
nummer
(001-013)

Familje-
nummer
(1-999)

0	0	7	0	2	1
----------	----------	----------	----------	----------	----------

Exempel: Familj nr. 21 från
Göteborg

Regions- nummer	Regionssjukhus/ Universitetsklinik	RCC-region
001	Umeå	Norr
002	Uppsala	Uppsala Örebro
003	Stockholm	Stockholm Gotland
004	Linköping	Sydöst
005	Örebro	Uppsala Örebro
006	Jönköping	Sydöst
007	Göteborg	Väst
008	Lund	Syd
009	Malmö	Syd
010	Karlstad	Uppsala Örebro
011	Uddevalla	Väst
012	Kalmar	Sydöst
013	Västervik	Sydöst
014	Skövde	Väst
015	Helsingborg	Syd

6. PATIENTINFORMATION TILLGÄNGLIG VIA INTERNET

Vårdguiden: Allmänt om melanom och egenkontroller av huden

<http://www.1177.se/Tema/Cancer/Cancerformer-och-fakta/Cancerformer/Hudcancer-malignt-melanom/>

Strålskyddsmyndigheten: Rekommendationer om solvanor

<http://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/start/Sol-och-solarier/>

Cancerfonden: Solskydd och egenkontroller av huden

<http://www.cancerfonden.se/sv/cancer/Forebygga-och-risker/Risker/Solens-paverkan/>

Cancerfonden: Allmänt om melanom och annan hudcancer

<http://www.cancerfonden.se/sv/cancer/Cancersjukdomar/Hudcancer/>

GenoMEL: Patientinformation på engelska till medlemmar av melanomfamiljer

http://www.genomel.org/patient_information.php#js_referral

Vårdguiden: Hjälp att sluta röka

<http://www.1177.se/Tema/Halsa/Alkohol-och-tobak/Hjalp-att-sluta-roka/>

7. KONTAKTPERSONER

7.1 SMSG: SweFam– regionala kontaktpersoner

Uppdaterad 160309

Norra sjukvårdsregionen:

Virginia Zazo, läk, Hudkliniken, Universitetssjukhuset i Umeå, Västerbottens läns landsting, virginia.zazo@vll.se

Gustav Silander, läk. Klinisk Genetik, Universitetssjukhuset i Umeå, gustav.silander@vll.se

Uppsala-Örebro sjukvårdsregion:

Ylva Naeser, läk, Onkologkliniken, Akademiska sjukhuset, ylva.naeser@akademiska.se

Susanne Vandell-Uddströmer, läk, Hudkliniken, Gävleborg, susanne.vandell.uddstromer@regiongavleborg.se

Katarina Odling, läk, Falu lasarett, katarina.odling@ltdalarna.se

Cristina Hendre, läk, Hudmottagningen, Centralsjukhuset i Karlstad, cristina.hendre@liv.se

Sara Rosengren, sjuksköterska, Hudmottagningen, Hudkliniken, Centralsjukhuset i Karlstad. sara.rosengren@liv.se

Anita Skoogh, sjuksköterska, Hudmottagningen, Hudkliniken på Centralsjukhuset i Karlstad. anita.skoogh@liv.se

Gunnel Särhammar, läk, Hudkliniken, Centralsjukhuset i Karlstad, gunnel.stenmark.sarhammar@liv.se

Stockholm sjukvårdsregion:

Hildur Helgadóttir, läk, Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, hildur.helgaddottir@karolinska.se

Veronica Höiom, genetisk forskare, Karolinska Universitetssjukhuset/Karolinska Institutet, veronica.hoiom@ki.se

Johan Hansson, läk, Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset johan.hansson@ki.se

Lena Westerberg, kontaktsjuksköterska för DNS-familjer, Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, lena.westerberg@karolinska.se

Eva Månsson-Brahme, läk, Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, eva.mansson-brahme@karolinska.se

Harry Beitner, läk, Hudkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset,
harry.beitner@karolinska.se

Hanna Eriksson, läk, Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset,
processledare hudtumörer SLL, hanna.eriksson@karolinska.se

Birgitta Kaneteg, kontaktsjuksköterska, Hudkliniken, Karolinska
Universitetssjukhuset, birgitta.kaneteg@karolinska.se

Charlotta All-Eriksson, ögonläk, St: Eriks ögonsjukhus, charlotta.all-eriksson@sankterik.se

Maritta Hellström-Pigg, läk, Klinisk Genetik, Karolinska Universitetssjukhuset,
maritta.hellstrom-pigg@karolinska.se

Västra sjukvårdsregionen:

Charlotte Sparring, läk, Hudkliniken, Skaraborgs sjukhus, Skövde,
charlotte.sparring@vgregion.se

Lisa Lilliedahl, sjuksköterska, Hudkliniken, Skaraborgs sjukhus, Skövde,
lisa.lilliedahl@vgregion.se

Helena Eriksson, sjuksköterska, Hudkliniken, Skaraborgs sjukhus Skövde,
helena.a.eriksson@vgregion.se

Karin Terstappen, läk, Hudkliniken, Skaraborgs sjukhus, Skövde,
karin.terstappen@vgregion.se

John Paoli, läk, Hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg,
john.paoli@vgregion.se

Frida Appelqvist, läk, Hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg,
frida.appelqvist@vgregion.se

Joanna Holm, läk, Hudkliniken, NU-sjukvården, Uddevalla,
joanna.holm@vgregion.se

Theofanis Zagoras, läk, Klinisk cancerogenetisk mottagning, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg, theofanis.zagoras@vgregion.se

Sara Oldberg Wagner, läk, Hud/STD-klin, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås,
sara.wagner@vgregion.se

Victoria Marmgren, läk, Hud/STD-klin, Hudkliniken, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg, victoria.marmgren@vgregion.se

Magnus Edegran, läk, Hud/STD-klin, Uddevalla, magnus.edegran@vgregion.se

Sydöstra sjukvårdsregionen:

Marianne Maroti, läk, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping
marianne.maroti@rjl.se

Jenny Pettersson, specialistsjuksköterska, Onkologiska kliniken, Ryhov, Jönköping
jenny.pettersson@rjl.se

Christina Sköldmark, läk, Hudkliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping
christina.berndes.skoldmark@rjl.se

Lise-Lott Görnasson, sjuksköterska, Hudkliniken, Länssjukhuset Ryhov,
Jönköping, lise-lott.goransson@rjl.se

Elin Klackensjö, sjuksköterska, Nässjö, elin.klackensjo@rjl.se

Maria Walton, kontaktsjuksköterska, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset Ryhov,
Jönköping, maria.walton@rjl.se

Ekaterina Kuchinskaya, läk, Klin genetik regionsmott, Onkogenetiska sektionen,
Universitetssjukhuset i Linköping, ekaterina.kuchinskaya@regionostergotland.se

Monica Rösliden, sjuksköterska, genetisk vägledare, Universitetssjukhuset
Linköping, monica.rosliden@regionostergotland.se

Chris Andersson, läk, Universitetssjukhuset Linköping,
chris.anderson@regionostergotland.se

Södra sjukvårdsregionen:

Kari Nielsen, Med dr, Öl, Hudkliniken, Helsingborgs Lasarett,
kari.nielsen@med.lu.se

Håkan Olsson, läk, Onkologiska kliniken, Lund, hakan.olsson@med.lu.se

Anita Schmidt Zander, sjuksköterska, Onkologiska kliniken, Lund
anita.schmidt_zander@med.lu.se

Kristina Karman, läk, Klinisk genetik, Lund, kristina.karrman@med.lu.se

Melanompatientföreningen:

Ny representant ska utses av föreningen

7.2 Kontaktpersoner på kirurgiska enheter som handlägger ärftlig pankreascancer

Lund:

Bobby Tingstedt, Verksamhet kirurgi, Skånes Universitetssjukhus, Lund,
bobby.tingstedt@med.lu.se

Göteborg:

Jan Persson, Sektionen för övre gastrointestinal kirurgi, Kirurgkliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, jan.persson@vgregion.se

Stockholm:

Marco Del Chiaro, Gastrocentrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge,
marco.del.chiaro@ki.se/marco.del-chiaro@karolinska.se

8. REFERENSER

1. OFFICIAL STATISTICS OF SWEDEN: Health and Medical Care. *Cancer Incidence in Sweden 2011*, <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18274/2011-3-26.pdf>
2. Greene MH, Fraumeni, J.F. . *The hereditary variant of malignant melanoma* New York: Grune & Stratton; 1979.
3. Lindelof B, Eklund G. Analysis of hereditary component of cancer by use of a familial index by site. *Lancet* 2001;358(9294):1696-8.
4. Hansson J, Bergenmar M, Hofer PA, *et al.* Monitoring of kindreds with hereditary predisposition for cutaneous melanoma and dysplastic nevus syndrome: results of a Swedish preventive program. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2819-24.
5. Helgadóttir H, Hoiom V, Tuominen R, *et al.* CDKN2a mutation-negative melanoma families have increased risk exclusively for skin cancers but not for other malignancies. *Int J Cancer* 2015; 10.1002/ijc.29595.
6. Goldstein AM, Chan M, Harland M, *et al.* Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet* 2007;44(2):99-106.
7. Nielsen K, Harbst K, Masback A, *et al.* Swedish CDKN2A mutation carriers do not present the atypical mole syndrome phenotype. *Melanoma Res* 2010;20(4):266-72.
8. Goldstein AM, Tucker MA. Dysplastic nevi and melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(4):528-32.
9. *The Melanoma Genetics Consortium (GenoMEL)*. 2015. <http://www.genomel.org/index.php>.
10. Nationell kvalitetsrapport för diagnosår 2010-2013. Från Nationella hudmelanomregistret. 2014, http://www.cancercentrum.se/PageFiles/546/20140929_Melanom_Rapport_2010-2013.pdf.
11. Helgadóttir H, Hoiom V, Jonsson G, *et al.* High risk of tobacco-related cancers in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Med Genet* 2014;51(8):545-52.
12. Platz A, Hansson J, Mansson-Brahme E, *et al.* Screening of germline mutations in the CDKN2A and CDKN2B genes in Swedish families with hereditary cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(10):697-702.
13. Borg A, Sandberg T, Nilsson K, *et al.* High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(15):1260-6.
14. de Snoo FA, Bishop DT, Bergman W, *et al.* Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. *Clin Cancer Res* 2008;14(21):7151-7.
15. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, *et al.* Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med* 1995;333(15):970-4.
16. Cabanillas R, Astudillo A, Valle M, *et al.* Novel germline CDKN2A mutation associated with head and neck squamous cell carcinomas and melanomas. *Head Neck* 2013;35(3):E80-4.

17. Oldenburg RA, de Vos tot Nederveen Cappel WH, van Puijenbroek M, *et al.* Extending the p16-Leiden tumour spectrum by respiratory tract tumours. *J Med Genet* 2004;41(3):e31.
18. Vinarsky V, Fine RL, Assaad A, *et al.* Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Famm Syndrome. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck* 2009;31(11):1524-1527.
19. van der Velden PA, Sandkuijl LA, Bergman W, *et al.* Melanocortin-1 receptor variant R151C modifies melanoma risk in Dutch families with melanoma. *Am J Hum Genet* 2001;69(4):774-9.
20. Demenais F, Mohamdi H, Chaudru V, *et al.* Association of MC1R variants and host phenotypes with melanoma risk in CDKN2A mutation carriers: a GenoMEL study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(20):1568-83.
21. van der Velden PA, Sandkuijl LA, Bergman W, *et al.* A locus linked to p16 modifies melanoma risk in Dutch familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome families. *Genome Res* 1999;9(6):575-80.
22. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, *et al.* TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science* 2013;339(6122):959-61.
23. Shi J, Yang XR, Ballew B, *et al.* Rare missense variants in POT1 predispose to familial cutaneous malignant melanoma. *Nat Genet* 2014;46(5):482-6.
24. Zuo L, Weger J, Yang Q, *et al.* Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat Genet* 1996;12(1):97-9.
25. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, *et al.* A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature* 2011;480(7375):94-8.
26. Breast Cancer Linkage C. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1310-6.
27. Fletcher O, Easton D, Anderson K, *et al.* Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(5):357-63.
28. Ruijs MW, Verhoef S, Wigbout G, *et al.* Late-onset common cancers in a kindred with an Arg213Gln TP53 germline mutation. *Fam Cancer* 2006;5(2):169-74.
29. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, *et al.* Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18(2):400-7.
30. Nan H, Kraft P, Hunter DJ, *et al.* Genetic variants in pigmentation genes, pigmentary phenotypes, and risk of skin cancer in Caucasians. *Int J Cancer* 2009;125(4):909-17.
31. Ward KA, Lazovich D, Hordinsky MK. Germline melanoma susceptibility and prognostic genes: a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(5):1055-67.
32. Hoim V, Tuominen R, Kaller M, *et al.* MC1R variation and melanoma risk in the Swedish population in relation to clinical and pathological parameters. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009;22(2):196-204.
33. Lindstrom LS, Yip B, Lichtenstein P, *et al.* Etiology of familial aggregation in melanoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(8):1639-43.
34. Hansen CB, Wadge LM, Lowstuter K, *et al.* Clinical germline genetic testing for melanoma. *Lancet Oncol* 2004;5(5):314-9.
35. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, *et al.* Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(1):e17-27.

36. Moloney FJ, Guitera P, Coates E, *et al.* Detection of primary melanoma in individuals at extreme high risk: a prospective 5-year follow-up study. *JAMA Dermatol* 2014;150(8):819-27.
37. Watts CG, Dieng M, Morton RL, *et al.* Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol* 2014; 10.1111/bjd.13403.
38. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, *et al.* Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
39. Andrén-Sandberg Å. Vilka grupper ska screenas för ärftlig pankreascancer. *Onkologi i Sverige* 2013;5:18-23.
40. Del Chiaro M, Verbeke CS, Kartalis N, *et al.* Short-term Results of a Magnetic Resonance Imaging-Based Swedish Screening Program for Individuals at Risk for Pancreatic Cancer. *JAMA Surg* 2015; 10.1001/jamasurg.2014.3852.
41. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, *et al.* International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013;62(3):339-47.