Arvelig disposition for melanom

- Genetisk udredning af patienter/familier med arvelig disposition for melanom – hvem skal screenes?

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
9. februar 2022 (DMG)
Administrativ godkendelse
21. februar 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. maj 2023

INDEKSERING
DMG, genetisk udredning, arveligt melanom

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Henvisning 2
Opfølgning 2
2. Introduktion 3
3. Grundlag 5
Henvisning 5
Opfølgning 9
4. Referencer 12
5. Metode 14
6. Monitorering 15
7. Bilag 16
8. Om denne kliniske retningslinje 17

1. Anbefalinger (Quick guide)

Henvisning

1. **Patienter med ophobning af melanom i familien anbefales henvist til klinisk genetisk afdeling mhp. genetisk vejledning og familieudredning (B).**

Opfølgning

2. **Højrisiko personer anbefales selvundersøgelse af huden en gang om måneden. Personen og evt. pårørende skal undervises i selvundersøgelse af risikopersonen. Årlig klinisk helkrops hudkontrol på specialafdeling (C).**

2. Introduktion

Melanom er en hyppig cancersygdom; 5. hyppigste for kvinder og 6. hyppigste for mænd, og incidensen stiger fortsat i Danmark med 4-5% om året. Denne stigning er primært blandt tynde melanomer. Godt 50% er T1a tumorer, som har en særdeles god prognose, og mortaliteten i Danmark er stort set ikke steget de sidste mange år, trods den vedvarende stigning i incidensen (1a). Der er således mange prævalente tilfælde; i 2018 formentlig ca. 33.000 individer. Melanom rammer alle aldersgrupper, er lidt hyppigere for kvinder end for mænd, og incidensen stiger med alderen (2a). Andelen af ældre stiger fortsat, og dette afspejler sig i sygdomsforekomsten. Sygdommen er påvirket af socioøkonomiske og helbredsmæssige forhold, idet kort uddannelse, lav indkomst og komorbiditet er associeret med mere fremskreden sygdom på diagnosetidspunktet, særligt blandt mænd, og mortaliteten ligeså, om end mindre udtalt. (3a).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
Retningslinjen skal være en hjælp for læger, som behandler patienter med melanom således, at man nemt kan skaffe sig overblik over, hvilke patientkategorier, som bør henvises til genetisk udredning, og som også bør følges tættere end øvrige melanompatienter, og som kan have øget risiko for andre kræftsygdomme. Førstegradsslægtninge (forældre, søskende, børn) til risiko-patienter er omfattet af retningslinjen ligesom familier med påvist sygdomsdisponerende genvariant, hvor gen-bærere også er omfattet af retningslinjen.

Patientgruppe

Hos 5-10 % af patienter med melanom er der familiær forekomst, og ofte ses ligeledes atypiske nævi (1). Hos hovedparten af familierne er der tale om få tilfælde af melanom, som typisk skyldes et samspil af genetiske og miljømæssige faktorer (2-5). I disse familier er der på baggrund af familieanamnesen alene en under 10 gange øget risiko for melanom, men ved hudfænotypiske træk hos individet, i form af 5 eller flere atypiske nævi, stiger risikoen for melanom betydeligt.

Der er flere højrisiko-gener (CDKN2A, CDK4, TERT, POT1, ACD, TERF2IP), hvor sygdomsdisponerende genvarianter i et af disse gener disponerer til udvikling af melanom. I internationale opgørelser findes forandring i et af disse gener i ca. 20-40 af% af familier med 3 eller flere tilfælde af melanom, hvorimod tallet i danske familier med forekomst af 3 eller flere individer med melanom er 12% (6). Således vil en del familier blive vurderet til øget risiko for melanom på baggrund af familieanamnesen alene, selvom der ikke er fundet patogene varianter i et af de kendte højrisiko gener. Såfremt nedarvningsmønsteret er foreneligt med autosomal dominant arvegang af ukendt højrisiko gen, vil 1. gradsslægtninge til melanompatienter blive vurderet til 10 x øget risiko for melanom i forhold til baggrundsbefolkningen. Der foreligger ikke opgørelser over livstidsrisikoen for melanom for denne gruppe, men epidemiologiske data, som viser betydeligt øget risiko ved flere afficerede nære slægtninge(7).

Derudover kan melanom indgå i andre cancersyndromer bl.a. arvelig mamma-ovariecancer (BRCA1/BRCA2), arveligt retinoblastom, Li-Fraumeni's syndrom og xeroderma pigmentosum (6). Uvealt melanom og kutant

melanom kan ses i et selvstændigt syndrom, BAP1 tumor syndrom, hvor der ligeledes er øget risiko for mesotheliom og renalcellecarcinom (7).

Ved sygdomsdisponerende genvarianter i CDKN2A kan der være øget risiko for pancreascancer, og ryge-relaterede kræftformer.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen; primært læger og sygeplejersker, som er involveret i diagnostik og behandling af patienter med modermærkekræft og opfølgning herefter. Det kan være plastikkirurger, dermatologer, klinisk genetikere eller onkologer både i primærsektor og i hospitalsregi.

3. Grundlag

Henvisning

1. Patienter med ophobning af melanom i familien anbefales henvist til klinisk genetisk afdeling mhp genetisk testning og familieudredning (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Retningslinjen bygger videre på den tidligere retningslinje for samme område, som blev udarbejdet i 2012, og som var baseret på litteratursøgning omfattende 535 artikler. Det herværende arbejde blev påbegyndt i maj 2019 og en litteratursøgning på søgetermen melanoma familial risk gav 1429 publikationer. Andre landes retningslinjer er også gennemlæst, og relevante referencer, ikke tidligere identificeret er tilføjet. Endelig er elementer fra Dansk Dermatologisk Selskabs *Kliniske guidelines vedrørende undersøgelse, diagnostik og behandling af kutane melanocytære nævi og kutant malignt melanom (MM)* inddraget (8).

Udredning af potentielle højrisiko personer/familier varetages af klinisk genetiske afdelinger. Herværende retningslinje redegør for risikoprofiler for udvikling af kutant melanom og gennemgår de kendte høj-risiko gen-profiler. Det gives anbefalinger om, hvilke patienter man bør (overveje) at henvise til genetisk udredning. Der kommer løbende ny viden, og generelt er de klinisk genetiske afdelinger meget åbne overfor vurdering af patienter, hvor den behandlende læge mistænker underliggende genetisk årsag.

Hos familier med ophobede tilfælde af melanom kan genetisk udredning, i form af verificering af familieoplysninger, gentestning og rådgivning anbefales. Kriterierne for genetisk udredning er bestemt af, om der er tale om en høj-/ moderat-risiko population eller en lavrisiko population (9).

Definitioner af risikogrupper for melanomudvikling:
Personer med høj risiko for melanomudvikling har over 10 x øget risiko herfor. Personer med moderat risiko for melanom udvikling har under 10 x øget risiko herfor, se tabel 1a og 1b (10, 11)

Arvelig disposition til melanom kan skyldes sygdomsdisponerende variant i høj-risiko gen, som ovenfor omtalt, eller forandringer i lav til moderat penetransgen(-er) kombineret med en øget polygen risiko score. Der udføres i Danmark ikke aktuelt genundersøgelser af lav til moderat risikogener, eller bestemmelse af polygen risiko score i den kliniske dagligdag, da disse genetiske forandringer er stærkt korreleret til hudfænotypen, hår- og øjenfarve og antal af nævi. Disse fænotypiske risikofaktorer kan vurderes klinisk hos voksne individer, og i praksis hos børn fra 15-års alderen. Nedenfor ses relativ risiko for fænotypiske risikofaktorer.

Førstegradsslægninge omfatter forældre, søskende og børn.
Andengradsslægninge omfatter bedsteforældre, *børnebørn, forældres søskende, og søskendes børn.*

Tabel 1a Fænotypiske risikofaktorer	Relativ risiko (95 % konfidensinterval)	Sammenlignet med	Referencer
5 eller flere atypiske nævi	10,5 (5,1-21,8)	Personer uden atypiske nævi	(3, 5)
Tidligere primært kutant MM	8,6 (8,3-8,9)	Ikke tidligere kutant MM	(2)
100 eller flere nævi	6,9 (4,6-10,3)	Personer med < 15 nævi	(3, 7)
Hudtype I*	2,1 (1,7-2,6)	Personer med hudtype IV*	(5)
Mange fregner	2,1 (1,8-2,5)	Personer med få fregner	(5)
Tidligere solskoldning med vabler	2,0 (1,7-2,4)	Personer, som ikke tidligere er solskoldet	(4)
Blå øjne	1,5 (1,3-1,7)	Personer med mørkebrune øjne	(5)

*Baseret på Fitzpatricks inddeling i hudtype I-VI på baggrund af hud-, hår-, øjenfarve og reaktion på sollys. Hudtype I: Hvid hud, fregner, ofte rødt hår, blå-grønne øjne, bliver altid solskoldet og aldrig brun. Hudtype IV: Lys brun hud, mørkt hår, brune øjne. Bliver sjældent solskoldet og altid brun (2).

Såfremt der er familiær anamnese med flere førstegradsslægtninge (forældre, søskende, børn) med melanom, har index-individet også en øget risiko for udvikling af melanom (tabel 1b).

Generelt er der i Danmark god overensstemmelse mellem de af patienten oplyste tilfælde af modermærkekræft i familien, og tilfælde, som efterfølgende kan valideres (12)

Tabel 1b Familiære risikofaktorer	Relativ risiko	Sammenlignet med	Referencer
En førstegradsslægtning med melanom	3,1	Intet melanom hos førstegradsslægtninge	(6)
Begge forældre med melanom	6,0	Intet melanom hos forældre	(13)
To førstegradsslægtninge fra samme gren af familien med melanom (fx søster og far)	8,9	Intet melanom hos førstegradsslægtninge	(6)

Definition: 1. gradsslægtning: Forældre, søskende, børn. 2. gradsslægtning: Bedsteforældre, forældres søskende, søskendes børn, børnebørn.

I tabel 2 angives kriterier for henvisning til klinisk genetisk afdeling. Kriterierne er dannet som en syntese af risikofaktorer, viden om arvegang og høj-risiko genvarianter, og er i overensstemmelse med international praksis (14). Personer med 3 eller flere tilfælde af melanom eller pancreas-cancer i familien skal tilbydes henvisning til klinisk genetisk afdeling mhp. genetisk udredning. Familier med to tilfælde, især hvis en person har multiple primære melanomer, har muligvis også gavn heraf (10, 13) (IIa).

Tabel 2	Henvisningskriterier til klinisk genetisk afdeling:
1.	Familie med 3 tilfælde af melanom eller pancreascancer blandt 1. eller 2. gradsslægtninge (index patienten tæller med).
2.	To tilfælde af melanom blandt 1. gradsslægtninge, hvor den ene enten er <40 år eller en af personerne har multiple primære melanomer, eller hvis der er påfaldende kliniske forhold (fx mørk hudtype og lav solekspositon).
3.	Personer med 3 eller flere primære melanomer
4.	Patienter med kutant melanom og enten hos patienten selv eller i nær familie forekomst af mesotheliom, renalcellecarcinom eller uvealt melanom
5.	Patienter med multiple BAP1 inaktiverede nævi (Wiesner nævi)
6.	Påfaldende ophobning af cancer hos patienten eller i familien

Tabel 3 Livstidsrisiko for melanom og andre kræftformer ved kendte sygdomsdisponerende gen-varianter:

Høj-risiko personer	Livstidsrisiko for udvikling af melanom	Risiko for andre former for kræft	Referencer
Sygdomsdisponerende gen-variant i *CDKN2A* eller *CDK4*	80% ved 70 års alderen i danske familier	Ved nogle varianter øget risiko for pancreas-cancer (se tekst)	(15, 16)
Sygdomsdisponerende variant i *BAP1* genet:	10-23%	Uvealt melanom (15-36%) Renalcellecarcinom (8-14%) Mesotheliom (17-25%)	(17)
Sygdomsdisponerende variant i sjældne melanom gener (*POT1*, *ACD*, *TERF2IP* og promotoren til *TERT*)	Høj	Ved *POT1* er der beskrevet forekomst af	(18, 19)

		sarkomer og oligodendrogliomer	
1.gradsslægtninge i højrisiko familier (3 tilfælde af melanom, blandt 1. eller 2. gradsslægtninge og uden fund af genvariant i høj-risiko gen)	≥10 x øget (ift. baggrundsbefolkningen)	basalcellecarcinom	(9, 10, 20)

Nedenfor er de hyppigste cancersyndromer med høj livstidsrisiko for udvikling af melanom uddybet yderligere:

CDKN2A:

Arvegang: Autosomal dominant

Genetik: CDKN2A koder via alternativ splicing for to transcripter (p14 og p16), og afhængig af hvor forandringen sidder, kan den påvirke isoleret p14 eller p16, eller både p14 og p16, hvilket har betydning for fænotypen, da forandringer, som kun påvirker p14 ikke giver øget forekomst af pancreascancer. De fleste danske familier har sygdomsdisponerende varianter i CDKN2A, som kun påvirker p14 (16).

Kræftforekomst:

Melanom: Gennemsnitsalderen for første melanom er 42 år i de danske familier, og der ses øget forekomst af multiple primære melanomer. Lys hud og anlæg for rødt hår øger risikoen for udvikling af melanom. Der er øget forekomst af atypiske nævi, men ikke alle CDKN2A variantbærere har atypiske nævi (21).

Pancreascancer: Der er yderligere ukendte faktorer, som har betydning for risikoen for pancreascancer i familier med forandringer, som påvirker p16, da der er observeret geografiske forskelle. I familier med CDKN2A genvarianter, som påvirker p16, skal tilbud om årlig MR-skanning af galdevejene (MRCP) eller endoskopisk ultralyd fra 45-års alderen overvejes, under hensyntagen til forekomst af pancreascancer i familien, og vurdering af risikoen for pancreascancer ved den pågældende genvariant. I høj-risiko populationer for pancreascancer har surveillance vist at nedsætte morbiditeten og mortaliteten (22).

BAP1 tumor syndrom:

Arvegang: Autosomal dominant

Genetik: Skyldes sygdomsdisponerende genforandringer i *BAP1*-genet. Der er stor forskel på kræftforekomsten i de enkelte familier, hvilket tyder på ukendte modificerende faktorer.

Kræftforekomst:

Melanom: livstidsrisiko: 10-23%	Observeret i alderen: 8-80 år (median 40 år)
Uvealt melanom: Livstidsrisiko: 15-36%	Observeret i alderen: 16-80 år (median 53 år)
Renalcellecarcinom: Livstidsrisiko: 8-14%	Observeret i alderen: 33-80 år (median 50 år)
Mesotheliom: Livstidsrisiko: 17-25%	Observeret i alderen: 34-80 år (median 55 år)

Sjældne kræftformer: Der er i sjældne tilfælde rapporteret forekomst af malignt meningeom og paragangliomer (17).

Rationale

Genetisk udredning af patienter, som er listet i tabel 2, giver mulighed for identifikation af høj-risiko gen-varianter. Det muliggør individuel rådgivning om skærpet opmærksomhed overfor uv-bestråling, selvkontrol af hud samt fokuseret specialistkontrol. Det giver også i visse tilfælde, når der påvises sygdomsdisponerende variant i høj-risiko gener, information om øget risiko hos individ og muligvis slægtninge for andre cancerformer, som man derved kan iværksætte surveillance overfor.

Bemærkninger og overvejelser

Der findes klinisk genetiske afdelinger i alle regioner. En del patienter henvises, men der er formentlig flere, som opfylder kriterierne og som kunne have gavn af yderligere udredning. Klinikere, som udreder, behandler og kontrollerer melanompatienter har formentlig behov for opdatering vedrørende henvisningskriterier. Dette vil blive sikret på nationale og regionale møder mv.

Opfølgning

2. **Højrisiko personer anbefales selvundersøgelse af huden en gang om måneden. Personen og pårørende skal undervises i selvundersøgelse. Årlig klinisk helkrops hudkontrol på specialafdeling (C) .**

Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturen er fælles med litteraturen om henvisningskriterier.

Patienter og pårørende med høj-risiko gen-varianter (omtalt i tabel 3) skal undervises i selvundersøgelse af huden og informeres om hensigtsmæssig soladfærd (23-25). Screening og landtidsopfølgning kan overvejes, idet flere prospektive studier har vist, at regelmæssig klinisk opfølgning af højrisiko individer medfører, at de fundne primære tumorer har en nedsat tumortykkelse, og dermed formentlig bedre prognose (26-28). (evidensniveau III) Der foreligger ikke evidens for hyppigheden af klinisk kontrol, eller hvilke undersøgelser der skal foretages.

Personer med høj risiko for melanomudvikling jf. tabel 3 henvises til specialafdeling mhp. årlig hudkontrol. Ved klinisk indikation kan kontrollen foregå hyppigere.
Patienten og 1. gradsslægtninge informeres om solprofylakse og månedlig selvundersøgelse af huden (28).
For personer med moderat øget risiko anbefales kontrol som anført i tabel 4.

Tabel 4. Klinisk anbefaling i familier, hvor der ikke påvises sygdomsdisponerende genvariant	
Moderat risiko familier:	Evidensgrad:

Patienter med multiple primære melanomer (2 eller derover) eller FAMMM*	Følges med jævnlig hudundersøgelse hos dermatolog livslangt	B
	1.gradsslægtninge: Vurdering efter 15-års alderen ved dermatolog om indikation for årlige kontroller afhængig af hudfænotype og tegn på solskade	C
Familier med to 1.gradsslægtninge med melanom	**Afficerede:** Klinisk vurdering ved dermatolog afhængig af hudfænotype om der er indikation for årlige kontroller ud over behandlingsforløb	C
	Raske 1.gradsslægtninge: Vurdering ved dermatolog efter 15-årsalderen, om der er indikation for årlige kontroller afhængig af hudfænotype, alder, og tegn på solskade	C
Høj-risiko familier uden genvariant:		Evidensgrad
Familier med tre 1. gradsslægtninge med melanom	Afficerede og 1. gradsslægtninge anbefales årlig hudundersøgelse fra 15-årsalderen (dermatolog), ved klinisk FAMMM følges patienten på en dermatologisk afdeling (regionsfunktion).	C

FAMMM: Er en klinisk diagnose, hvor der skal være familiær anamnese i form af mindst et tilfælde af melanom hos 1. gradsslægtning eller to eller flere tilfælde af melanom på samme side i familien, og patienten har multiple atypiske nævi og mindst 50 nævi primært på trunkus (29).

Familier med *CDKN2A* variant

Undersøgelse	Evidensgrad
Årlig hudundersøgelse fra 15-års alderen	C
Pancreassurveillance fra 45-års alderen med årlig MRCP/endoskopisk ultralyd i familier med p16 variant og evt. forekomst af pancreascancer	C

Familier med *BAP1* variant

Undersøgelse	Evidensgrad
Årlig hudundersøgelse fra 15-års alderen	C
Årlig øjenundersøgelse fra 12-års alderen	C
Ultralyd af nyrerne hvert 2. år fra 30-års alderen	C

Familier med sygdomsdisponerende genvarianter i sjældne høj penetrante melanomgener (*POT1, ACD, TERF2IP*, promotoren til *TERT*)

Undersøgelse	Evidensgrad
Årlig hudundersøgelse fra 15-års alderen	C

Patientværdier og – præferencer

Patientpræferencer er ikke undersøgt systematisk, og slet ikke i en dansk sammenhæng. Men mange høj-risiko patienter udtrykker, at det giver mindre angst og større tryghed at have en fast kontrol-aftale, og derved også en større viden om melanomudvikling og hvilke kliniske tegn, den enkelte skal reagere på. Derved har patienten også en direkte adgang til ekstra vurdering, såfremt denne selv får mistanke om nyt melanom, og man kan genopfriske teknik til selvundersøgelse (30).

Rationale

Genetisk udredning af patienter, som er listet i tabel 2, giver mulighed for identifikation af høj-risiko gen-varianter. Det muliggør individuel rådgivning om skærpet opmærksomhed overfor uv-bestråling, selvkontrol af hud samt fokuseret specialistkontrol. Det giver også i visse tilfælde, når der påvises mutation i høj-risiko gener information om øget risiko hos individ og muligvis slægtninge for andre cancerformer, som man derved kan iværksætte suveillance overfor.

Bemærkninger og overvejelser

Der er forskelle på speciallægebetjening i de forskellige regioner, og der kan også være forskelle i kapaciteten på både de klinisk genetiske og dermatologiske afdelinger. Disse forhold kan have betydning for, hvorledes opfølgning arrangeres i praksis.

4. Referencer

1. Newton JA, Bataille V, Griffiths K, Squire JM, Sasieni P, Cuzick J, et al. How common is the atypical mole syndrome phenotype in apparently sporadic melanoma? J Am Acad Dermatol. 1993;29(6):989-96.
2. Bradford PT, Freedman DM, Goldstein AM, Tucker MA. Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma. Arch Dermatol. 2010;146(3):265-72.
3. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. Eur J Cancer. 2005;41(1):28-44.
4. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer. 2005;41(1):45-60.
5. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur J Cancer. 2005;41(14):2040-59.
6. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: effects of proband and age. J Invest Dermatol. 2003;120(2):217-23.
7. Abdel-Rahman MH, Pilarski R, Cebulla CM, Massengill JB, Christopher BN, Boru G, et al. Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers. J Med Genet. 2011;48(12):856-9.
8. selskab Dd. Kliniske guidelines vedrørende undersøgelse, diagnostik og behandling af kutane melanocytonære nævi og kutant malignt melanom (MM). 2019.
9. Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, Banks KC, Asgari MM, Bergman W, et al. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. J Am Acad Dermatol. 2009;61(4):677 e1-14.
10. Bishop JN, Harland M, Randerson-Moor J, Bishop DT. Management of familial melanoma. Lancet Oncol. 2007;8(1):46-54.
11. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. Lancet. 2005;365(9460):687-701.
12. Wadt KA, Drzewiecki KT, Gerdes AM. High accuracy of family history of melanoma in Danish melanoma cases. Fam Cancer. 2015;14(4):609-13.
13. Kasparian NA, Meiser B, Butow PN, Simpson JM, Mann GJ. Genetic testing for melanoma risk: a prospective cohort study of uptake and outcomes among Australian families. Genet Med. 2009;11(4):265-78.
14. Goldstein AM, Chan M, Harland M, Hayward NK, Demenais F, Bishop DT, 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.
15. Begg CB, Orlow I, Hummer AJ, Armstrong BK, Kricker A, Marrett LD, et al. Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. J Natl Cancer Inst. 2005;97(20):1507-15.
16. Wadt KA, Aoude LG, Krogh L, Sunde L, Bojesen A, Gronskov K, et al. Molecular characterization of melanoma cases in Denmark suspected of genetic predisposition. PLoS One. 2015;10(3):e0122662.
17. Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM, Pilarski R, Stautberg M, Davidorf FH, et al. Comprehensive Study of the Clinical Phenotype of Germline BAP1 Variant-Carrying Families Worldwide. J Natl Cancer Inst. 2018;110(12):1328-41.
18. Aoude LG, Pritchard AL, Robles-Espinoza CD, Wadt K, Harland M, Choi J, et al. Nonsense mutations in the shelterin complex genes ACD and TERF2IP in familial melanoma. J Natl Cancer Inst. 2015;107(2).

19. Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ, Aoude LG, Quesada V, Ding Z, et al. POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma. Nat Genet. 2014;46(5):478-81.
20. Helgadottir H, Hoiom V, Tuominen R, Jonsson G, Mansson-Brahme E, Olsson H, et al. CDKN2a mutation-negative melanoma families have increased risk exclusively for skin cancers but not for other malignancies. Int J Cancer. 2015;137(9):2220-6.
21. Taylor NJ, Mitra N, Goldstein AM, Tucker MA, Avril MF, Azizi E, et al. Germline Variation at CDKN2A and Associations with Nevus Phenotypes among Members of Melanoma Families. J Invest Dermatol. 2017;137(12):2606-12.
22. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, Slater EP, Matthai E, Carrato A, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. J Clin Oncol. 2016;34(17):2010-9.
23. Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi A, Mulas P, Orlandi C, et al. Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. Arch Dermatol. 2003;139(5):607-12.
24. Hamidi R, Peng D, Cockburn M. Efficacy of skin self-examination for the early detection of melanoma. Int J Dermatol. 2010;49(2):126-34.
25. Berwick M, Begg CB, Fine JA, Roush GC, Barnhill RL. Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. J Natl Cancer Inst. 1996;88(1):17-23.
26. van der Rhee JI, de Snoo FA, Vasen HFA, Mooi WJ, Putter H, Gruis NA, et al. Effectiveness and causes for failure of surveillance of CDKN2A-mutated melanoma families. J Am Acad Dermatol. 2011;65(2):289-96.
27. Masri GD, Clark WH, Jr., Guerry Dt, Halpern A, Thompson CJ, Elder DE. Screening and surveillance of patients at high risk for malignant melanoma result in detection of earlier disease. J Am Acad Dermatol. 1990;22(6 Pt 1):1042-8.
28. Watts CG DM, Moron RL, Mann GJ, Menzies SW, Cust AE. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. British Journal of Dermatology. 2014.
29. Soura MD EB, Kristen MS, Alexander J. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. JAAD. 2015.
30. Aspinwall LG, Taber JM, Leaf SL, Kohlmann W, Leachman SA. Genetic testing for hereditary melanoma and pancreatic cancer: a longitudinal study of psychological outcome. Psychooncology. 2013;22(2):276-89.

5. Metode

Litteratursøgning

Retningslinjen bygger videre på den tidligere retningslinje for samme område, som blev udarbejdet i 2012, og som var baseret på litteratursøgning omfattende 535 artikler. Det herværende arbejde blev påbegyndt i maj 2019 og en litteratursøgning på søgetermen *melanoma familial risk* gav 1429 artikler. Andre landes retningslinjer er også gennemlæst, og relevante referencer, ikke tidligere identificeret er tilføjet. Endelig er elementer fra Dansk Dermatologisk Selskabs *Kliniske guidelines vedrørende undersøgelse, diagnostik og behandling af kutane melanocytære nævi og kutant malignt melanom (MM)* inddraget (8).

Litteraturgennemgang

Karin Wadt har udført litteratursøgningen som ovenfor beskrevet. Marianne Hald, Lisbet R. Hölmich og Anne Marie Axø Geres har deltaget i diskussion og vurdering af de vigtigste arbejder.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er udfærdiget af arbejdsgruppen i fællesskab, men Karin Wadt har været primært ansvarlig.

Interessentinvolvering

Der har ikke været patientinvolvering i udfærdigelse af denne retningslinje.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er godkendt i Dansk Melanom Gruppes videnskabelige udvalg, og efterfølgende i RKKPs retningslinjesekretariat.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der skønnes ikke at være betydelig merudgift forbundet med retningslinjen, idet anbefalingerne allerede er gældende praksis.

Behov for yderligere forskning

Er der ved gennemgang af litteraturen identificeret områder hvor der mangler forskning anføres disse her.

Forfattere

- Karin Wadt, klinisk genetik, overlæge, PhD. Klinisk Genetisk afdeling, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter
- Marianne Hald, dermatologi, tidl. overlæge, PhD. Hud og allergiafdelingen, Herlev og Gentofte Hospital, nu Hudklinikken i Rødovre, Roskildevej 264, 2610 Rødovre.
  Ingen interessekonflikter
- Lisbet Rosenkrantz Hölmich, professor, overlæge, dr.med. Plastikkirurgisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital

- Anne Marie Gerdes, klinisk genetik, professor, overlæge, dr.med. Klinisk Genetisk afdeling, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Vi kender ikke tal for antal henviste eller hvor mange, af de henviste, som får påvist arvelige gen-varianter. Det kunne være interessant at monitorere. Kunne formentlig gøres ved udtræk fra de klinisk genetiske afdelinger.

Plan for audit og feedback

Der planlægges revision efter 2 år (01.05.2023)

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Indsæt eksakt søgestrategi mhp. genbrug ved opdatering af retningslinjen
Vi opdaterede ved at søge referencer i PubMed med termen *melanoma familial risk* fra 2012 (hvor den gl. guideline er udarbejdet) til maj 2019; det gav 1429 referencer. Fokuseret søgning fra maj 2019 til nu gav få hits som er inddraget. Desuden tog vi afsæt i review fra 2015 + andre landes guidelines.

Bilag 2 - Søgeord: Familial melanoma risk

1aSteding-Jessen, M., et al., Regional and socioeconomic variation in survival of melanoma patients in Denmark. Dan Med J, 2019. 66(11).

2a. Helvind, N.M., et al., Incidence of In Situ and Invasive Melanoma in Denmark From 1985 Through 2012: A National Database Study of 24,059 Melanoma Cases. JAMA Dermatol, 2015. 151(10): p. 1087-95.

3.a Ibfelt, E.H., et al., Influence of socioeconomic factors and region of residence on cancer stage of malignant melanoma: a Danish nationwide population-based study. Clin Epidemiol, 2018. 10: p. 799- 807

/doi.org/10.1111/bjd.13403 Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneousmelanoma: a systematic review.

C.G. Watts, M. Dieng, R.L. Morton, G.J. Mann, S.W. Menzies, A.E. Cust, BDJ, Volume172, Issue1J anuary 2015, Pages 33-47

https://doi.org/10.1111/bjd.13403

38. Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. J Am Acad Dermatol. 2016 Mar;74(3):395-407; quiz 408-10. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.038.

Helgadottir H, Hoiom V, Tuominen R, Jonsson G, Mansson-Brahme E, Olsson H, et al. CDKN2a mutation-negative melanoma families have increased risk exclusively for skin cancers but not for other malignancies. International journal of cancer. 2015;137(9):2220-6.

https://www.cancer.dk/tjekmaerkerne/

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

.