

Ärftliga tumörrisksyndrom hos barn och vuxna

Nationellt vårdprogram

2026-01-13 Version: 1.0

Innehållsförteckning

Kapitel 1	
Sammanfattning.....	6
Kapitel 2	
Inledning.....	7
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde.....	7
2.2 Värdering av det vetenskapliga underlaget.....	7
Kapitel 3	
Mål med vårdprogrammet	9
Kapitel 4	
Ärftlighet.....	10
4.1 Monogen ärftlighet	10
4.2 Polygen ärftlighet	11
4.3 Ärftlig ökad risk för barncancer	12
Kapitel 5	
Genöversikt.....	13
Kapitel 6	
Utredningsgång	14
6.1 Utredning genom specialistvård	14
6.2 Utredning genom onkogenetisk mottagning	15
6.3 Utredning av barn.....	15
6.4 Utredning när alla släktingar som har haft cancer är avlidna	16
Kapitel 7	
Genetisk vägledning.....	17
7.1 Bakgrund.....	17
7.1.1 Innehållet i genetisk vägledning	18
7.2 Genetisk vägledning i livets olika skeden	19
7.3 Vägledningssamtal – råd och verktyg.....	20
7.3.1 Psykologiska reaktioner.....	20
Kapitel 8	
Diagnostik – genetisk analys och etiska överväganden.....	22
8.1 Generellt om genetisk diagnostik	22

8.2	Genetisk analys.....	23
8.2.1	Generellt om genetisk analys	23
8.2.2	Vävnad för genetisk analys	25
8.2.3	Metoder för genetisk analys	26
8.3	Etiska aspekter.....	27
8.3.1	Informerat samtycke	27
8.3.2	Utredningens betydelse för patient och släktingar.....	28
8.3.3	Genetisk analys av barn.....	28
8.3.4	Jämlig vård	28
8.4	Besked om testresultat.....	29
 Kapitel 9		
	Viktiga begrepp.....	30
9.1	Proband och index	30
9.2	Penetrans och expressivitet	30
 Kapitel 10		
	Multidisciplinär konferens	32
10.1	Vuxna med ärftlig cancer.....	32
10.2	Barn med ärftlig cancer	32
10.3	Anlagsbärare utan sjukdom.....	33
 Kapitel 11		
	Primär behandling	34
 Kapitel 12		
	Transition – övergång från barn- till vuxensjukvård	35
 Kapitel 13		
	Omvårdnad och rehabilitering	36
13.1	Kontaktsjuksköterska	36
13.2	Min vårdplan	36
13.3	Fast vårdkontakt.....	36
13.4	Rehabilitering	37
 Kapitel 14		
	Egenvård	38
14.1	Levnadsvanor	38
14.2	Komplementär och alternativ medicin.....	38
 Kapitel 15		
	Palliativ vård	39

Kapitel 16	
Nivåstrukturerings.....	40
Kapitel 17	
Uppföljning av vården	41
17.1 Kvalitetsregister.....	41
17.1.1 NOGA.....	41
17.1.2 RARASwed	42
17.2 Cancerregistret.....	42
Kapitel 18	
Förslag på fördjupning.....	44
Kapitel 19	
Vårdprogramgruppen	45
19.1 Vårdprogramgruppens sammansättning	45
19.2 Vårdprogramgruppens medlemmar	45
19.3 Adjungerade författare.....	46
19.4 Jäv och andra bindningar	46
19.5 Vårdprogrammets förankring.....	46
Kapitel 20	
Referenser.....	49
Bilaga 1	
PM: Rekommendationer för återrapportering av konstitutionella varianter från cancertenetiska utredningar inom klinisk patologi	51
Bakgrund	53
Parad eller icke-parad analys	53
Klassificering av konstitutionella genetiska varianter	54
Genetisk vägledning	55
"Clinical actionability"	55
Rekommendationer	56
Genetiska fynd som bör svaras ut vid samtliga cancerutredningar.....	56
Genetiska fynd vid bröstcancer	57
Genetiska fynd vid epitelial äggstockscancer	58
Genetiska fynd vid prostatacancer.....	58
Genetiska fynd vid tjock- och ändtarmscancer	59
Genetiska fynd vid livmoderkroppscancer	59
Genetiska fynd vid malignt melanom	59
Genetiska fynd vid magsäckscancer	60
Genetiska fynd vid bukspottkörtelcancer	60
Övriga gener och diagnoser	60
Dokumentversion och uppdateringar	60
Innehåll i tabellen.....	60
Medlemmar i arbetsgruppen	61



Referenser	61
Bilaga 1. Tabell med sammanfattning av rekommendationer i PM	64
Bilaga 2	
Ordlista.....	65

KAPITEL 1

Sammanfattning

Detta nationella vårdprogram för ärftliga tumörrisksyndrom är ett resultat av mångårigt nationellt kliniskt och forskningsmässigt samarbete mellan cancergenetiska mottagningar i landet samt mellan nationella vårdprogramgrupper, kliniska genetiker, onkologer, barnläkare, kirurger och andra specialister i sjukvården som kommer i kontakt med dessa patienter och deras familjer.

Vårdprogrammet belyser medfödda sjukdomsassocierade (patogena) varianter i gener, som är kopplade till ökad tumörrisk, och innehåller rekommendationer för uppföljning av barn och vuxna med dessa varianter. Det tar också upp behovet av andra kontroller och riktade uppföljningar än de som är associerade med tumörrisk. Behandlingen av manifest cancer hos dessa patienter med ärftligt tumörrisksyndrom omfattas inte här utan hänvisas till respektive vårdprogram.

Vårdprogrammet tar inte upp indikationer för genetisk analys eller kriterier för när olika tumörrisksyndrom ska misstänkas. Det omfattar inte heller uppföljning av patienter med familjär ökad risk för cancer utan påvisad patogen variant. Fokus är på omhändertagandet av individer med konstaterad patogen variant i gener som är associerade med ökad cancerrisk.

Arbetet med familjer och patienter med ärftligt ökad cancerrisk är en multidisciplinär utmaning. På samma sätt som man strävar efter en individanpassad cancerbehandling inom ramen för precisionsmedicin finns ett stort behov av precisionsprevention med ett livslångt perspektiv. Att ha kännedom om bakomliggande tumörrisksyndrom ger förutsättningar till att rekommendera rätt kontroller till rätt individer för att tidigt upptäcka, eller förebygga, cancer.

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet belyser tumörrisk hos personer med en påvisad ärftlig predisponering för tumör. Vårdprogrammet fokuserar på monogen ärftlighet, (se [Kapitel 4](#)). Det innehåller rekommendationer om uppföljning och omhändertagande av både barn och vuxna, inklusive kontrollmodaliteter och startålder för kontroller. Det tar även upp behovet av andra kontroller och riktade uppföljningar, utöver de som är associerade med risk för cancer. Vårdprogrammets syfte är att vara ett stöd i handläggningen för de som möter dessa patienter.

De flesta patienter med ärftlighet för cancer kontrolleras och tas omhand i specialistvården, men även i primärvården behövs kunskap om hur patienterna ska handläggas eller hänvisas vidare. Detsamma gäller specialistkliniker som kommer i kontakt med dessa patienter.

Den person som har en ärftligt ökad risk för cancer benämns här som *patient*, *person* eller *individ*, utan någon åtskillnad utifrån om hen har insjuknat i cancer eller inte. Se även [Kapitel 8](#) och [Bilaga 2](#) för förklaringar av ord och viktiga begrepp.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och version 1.0 är fastställd av Regionala cancercentrum i samverkan 2026-01-13. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Norr.

2.2 Värdering av det vetenskapliga underlaget

Det nationella cancergenetiska nätverk som tagit fram detta vårdprogram har länge arbetat med att ta fram rekommendationer för kontroller och omhändertagande av patienter med ärftliga tumörrisksyndrom. Många av dessa syndrom är sällsynta och nationella rekommendationer saknas. Arbetet har i första hand utgått från de nationella vårdprogram som finns, och i andra hand från riktlinjerna från svensk förening för medicinsk genetik och genomik (SFMG, sfmg.se). I tredje hand har vi utgått från europeiska riktlinjer från

European Reference Network Genetic Tumor Risk Syndromes (ERN GENTURIS, genturis.eu), och i fjärde hand från andra internationella och nationella kunskapsstöd och systematiska översikter inom området.

De riktlinjer som finns internationellt kan behöva anpassas till en svensk kontext, förslagsvis inom ramen för en multidisciplinär konferens (MDK), se [Kapitel 9](#). Diskussion på MDK rekommenderas även för att ta fram en individuell uppföljningsplan när vedertagna riktlinjer för omhändertagandet saknas.

Om GRADE:s klassificering har använts för något av underlagen har det lyfts in i vårdprogrammet. Arbetsgruppen har inte själv gjort en komplett GRADE-klassificering men använt principerna i diskussionerna om det vetenskapliga underlaget. Många av de nationella rekommendationerna är framtagna i enlighet med europeiska riktlinjer. När det saknas nationella riktlinjer, rekommenderas i första hand omhändertagande enligt GENTURIS och i andra hand enligt rekommendationer från europeiska nätverk, ACMG (American College of Medical Genetics) eller övriga internationella nätverk. När det saknas vedertagna riktlinjer för omhändertagande rekommenderas diskussion på MDK för att ta fram en individuell uppföljningsplan.

GRADE:s klassificering rör de sammanvägda resultatens tillförlitlighet och klassificeras i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet. (++++)
- Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet. (+++)
- Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet. (++)
- Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet (det går inte att bedöma om resultatet stämmer). (+)

Läs mer om systemet i [SBU:s metodbok](#).



KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Målet med vårdprogrammet är att definiera en standard för uppföljning och omhändertagande av personer med ärftliga cancerrisksyndrom, utifrån både ökad risk för cancer och övrigt omhändertagande.

Syftet är att bidra till nationellt likvärdig handläggning av dessa patienter, och att successivt förbättra deras behandlingsresultat och livskvalitet.

KAPITEL 4

Ärftlighet

Att främja hälsa och förebygga cancer är en del av sjukvårdens uppdrag, och det är centralt i omhändertagandet av patienter med ärftliga tumörrisksyndrom. Begreppet innefattar en mängd olika syndrom som innebär påtagligt ökad risk för vissa cancerformer men även för benigna tumörer och andra hälsoproblem. Många syndrommanifestationer kan försämra patientens hälsa och livskvalitet, och kräver regelbunden uppföljning inom sjukvården.

De flesta cancer uppstår sporadiskt, det vill säga de uppstår utan att det finns en tydlig ärftlig genetisk orsak som bidrar till insjuknandet. I andra fall ses en ansamling av cancer i en släkt, men denna familjära ansamling kan inte förklaras av någon genetisk förändring i en viss gen. Dock har cirka 5–10 % av alla cancerinsjuknande en medfödd förändring i en enda gen, så kallad monogen orsak. Detta vårdprogram fokuserar på monogen ärftlighet, men i detta kapitel nämns polygen ärftlighet och ärftlighet för barncancer kortfattat.

4.1 Monogen ärftlighet

Rekommendationer

- Vid monogen ärftlighet för cancer bör alla relevanta biologiska släktingar erbjudas genetisk vägledning.
- Minderåriga barn bör endast erbjudas anlagsbärartestning om ärftligheten kommer att ha betydelse för omhändertagandet redan under barnaåren.
- Alla patienter som har frågor och önskemål om cancergenetisk utredning, oavsett ålder, bör remitteras till en onkogenetisk mottagning.

Hos 5–10 % av alla cancerfall identifieras en monogen genförändring (förändring i en enskild gen). Dessa patienter insjuknar ofta vid betydligt lägre ålder än vad som är vanligt för varje enskild tumörform. Dessutom har de ökad risk för att utveckla flera cancersjukdomar, antingen samtidigt eller efter varandra.

Många patienter med monogen ärftlighet för cancer har också flera nära släktingar, i två eller flera generationer, som insjuknat i cancer, antingen samma

cancerform eller cancerformer som tillhör samma cancerrisksyndrom, vanligen i tidig ålder. Vid vissa cancerformer (t.ex. retinoblastom) finns ärftlighet i minst 50 % av fallen, medan ärftlighet är ytterst ovanligt vid andra (t.ex. cervixcancer). Vid påvisad monogen ärftlighet för cancer bör därför alla relevanta biologiska släktingar erbjudas genetisk vägledning, vilket inkluderar diskussion om möjlighet till genetisk testning och lämpliga uppföljningsprogram och omhändertagande. Vägledningen innebär även psykosocialt stöd (se [Kapitel 7 Genetisk vägledning](#)).

Arbetet med familjer och patienter med ärftligt ökad cancerrisk är en multidisciplinär utmaning. På samma sätt som man strävar efter en individanpassad cancerbehandling inom ramen för precisionsmedicin finns ett stort behov av precisionsprevention med ett livslångt perspektiv. Att ha kännedom om bakomliggande tumörrisksyndrom ger förutsättningar till att rekommendera rätt kontroller till rätt individer för att tidigt upptäcka, eller förebygga, cancer.

Många ärftliga tumörsyndrom innebär ökad risk för insjuknande endast i vuxen ålder. Minderåriga barn bör endast erbjudas anlagsbärartestning om ärftligheten kommer att ha betydelse för omhändertagandet redan under barnaåren (t.ex. profylaktiska kontroller och anpassad behandling) [1]. I annat fall bör man avvakta tills barnet är tillräckligt moget för att fatta ett eget informerat beslut.

Alla patienter som har frågor och önskemål om cancertgenetisk utredning, oavsett ålder, bör remitteras till en onkogenetisk mottagning för ålders- och situationsanpassad genetisk vägledning, även om genetisk analys inte anses vara aktuellt i nuläget. Se [Kapitel 7 Genetisk vägledning](#).

Uppföljningsrekommendationerna kan skilja sig åt mellan barn och vuxna. Se [Kapitel 5 Genöversikt](#) för rekommendationer för specifika syndrom.

4.2 Polygen ärftlighet

Polygen nedärvning innebär en genetisk variation i flera olika gener, som var för sig kan ha liten påverkan på fenotypen (exempelvis cancerrisken). Men om en individ bär på flera sådana varianter kan riskökningen bli påtaglig, genom en additiv effekt. Testning för polygen nedärvning kräver omfattande analyser och är sällan vare sig kliniskt meningsfull eller tillgänglig för enskilda patienter eller familjer.

4.3 Ärftlig ökad risk för barncancer

Cirka 10 % av alla barn med cancerdiagnos har en ärftlig ökad risk för barncancer, så kallad childhood cancer predisposition (ChiCaP) [1, 2]. Den ökande användningen av storskaliga diagnostiska analyser leder till upptäckten av nya ärftliga barncancersyndrom, och hela tiden upptäcks fler ärftliga cancersyndrom och nya gener som ökar risken för cancer. För många syndrom saknas fortfarande tillräcklig evidens för att rekommendera standarduppföljning. Informationen om dessa kommer att uppdateras kontinuerligt i samråd med den nationella arbetsgruppen för barncancer.

KAPITEL 5

Genöversikt

Se [Kapitel 5 Genöversikt på Kunskapsbanken](#) för att se en webbaserad översikt över gener med koppling till monogena tumörrisksyndrom.

För varje gen i översikten finns kortfattad information om livstidsrisk, organ som påverkas av cancer eller tumör, kontroll- och uppföljningsrekommendationer och startålder för kontroller. I vissa fall finns information om omhändertagande i andra nationella vårdprogram, och då finns även en länk till det dokumentet. Vidare finns information om källor som rekommendationerna bygger på (nationella och internationella) och eventuella behov av uppföljning av annat skäl än ökad cancerrisk samt om kontroller behöver påbörjas i barnålder. Den angivna livstidsrisken behöver tolkas med försiktighet eftersom den kan baseras på äldre studier eller starkt varierande resultat. Dessutom har många studier skev riskbedömning eftersom de inkluderar samtliga indexfall i beräkningarna.

Vissa gener är associerade med olika tumörrisksyndrom beroende på om patogena varianter förekommer på en allel eller på båda. För dessa gener anges ”monoallelisk” eller ”biallelisk” efter gennamnet. Inom ärftliga cancersyndrom är s.k. autosomalt dominant nedärvning vanligast. Det är ovanligt med cancerrisksyndrom som orsakas av autosomalt recessiva anlag (nedärvning från bägge föräldrarna), men då anges ”biallelisk” efter gennamnet.

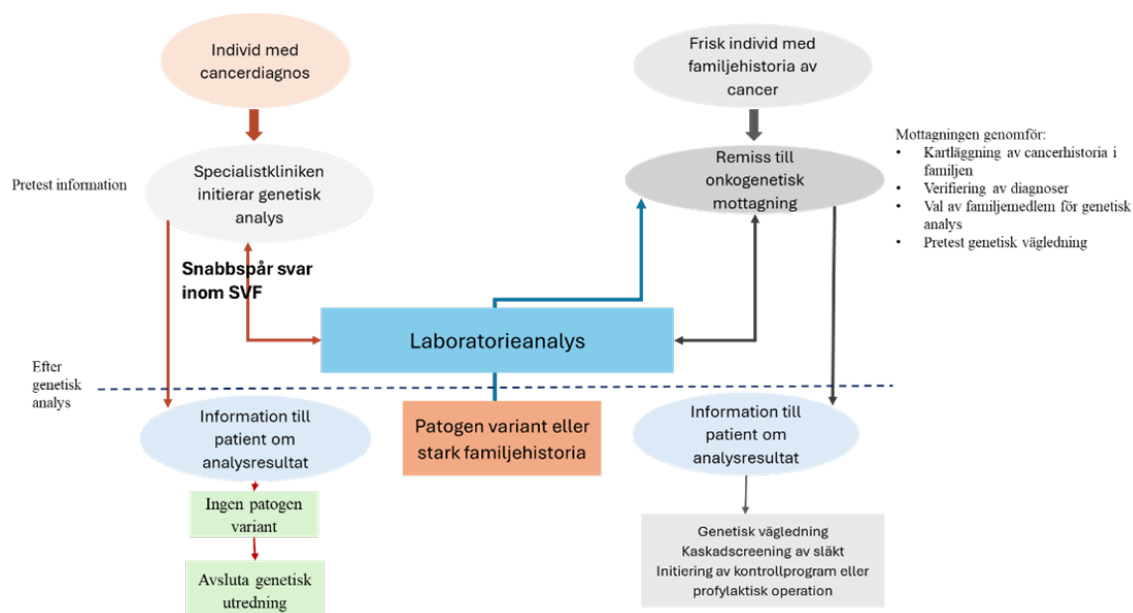
Nomenklaturen för ärftliga cancerrisksyndrom går från historiska namn (t.ex. Turcots syndrom) till gen- eller signalvägsspecifika namn. Därför rekommenderas att söka på gennamn i stället för syndromnamn.

KAPITEL 6

Utredningsgång

En genetisk utredning kan gälla en person med konstaterad cancer eller en frisk person med misstanke om ärftlighet. Se figur 1.

Figur 1. Schematisk presentation av utredningsgången av genetiska tester inom specialistvård och som en del av onkogenetisk utredning



Källa: Bilden är framtagen av vårdprogramgruppen.

6.1 Utredning genom specialistvård

En genetisk utredning görs om patienten har insjuknat i cancer eller har symptom som väcker misstanke om ärftligt tumörrisksyndrom och där kriterier för utredning av bakomliggande tumörrisksyndrom uppfylls, vilket vanligtvis preciseras inom ramen för diagnosspecifika nationella vårdprogram.

En genetisk utredning som inte utförs via en klinisk genetisk eller onkogenetisk mottagning kallas ofta mainstreamtestning. Den initieras av specialister inom annan vård. Den genetiska analysen ingår då i en diagnostisk eller behandlingsprediktiv utredning, oftast inom standardiserade vårdförlopp (SVF), och prioriteras i diagnostikflödet genom ett ”snabbspår”. Med mainstreamtestning är det oftast den behandlande kliniken som ger patienten

den första informationen om genetisk analys (genetisk vägledning inför testning), i stället för personal på en klinisk genetisk eller onkogenetisk mottagning. Det är också den behandlande läkaren som meddelar svaret på den genetiska analysen.

Vid påvisad patogen förändring bör patienten remitteras till en onkogenetisk mottagning för fördjupad genetisk vägledning, familjeutredning och initiering av uppföljningsprogram.

6.2 Utredning genom onkogenetisk mottagning

En onkogenetisk mottagning gör vanligen den genetiska utredningen om individen har behandlats för cancer tidigare eller är frisk men orolig för ärftlighet på grund av cancer i familjen. I vissa fall kan även patienter som har pågående cancerbehandling remitteras till en onkogenetisk mottagning för utredning, det beror på hur strukturen ser ut regionalt. Individen kan remitteras dit av specialistvården eller primärvården eller skriva en egen remiss.

Kaskadtestning innebär att släktingar till någon med en sjukdomsassocierad genvariant får möjlighet att, efter genetisk vägledning, genomgå testning för att undersöka om de också är anlagsbärare. Oftast har dessa släktingar inte haft någon cancersjukdom. Vid dessa familjeutredningar är det ofta genetiska vägledare på en onkogenetisk mottagning som ger vägledningen.

Kaskadtestning med uppföljningskontroller bidrar starkt till att göra cancergenetiska utredningar hälsoekonomiskt lönsamma. Detta då kaskadtestning identifierar individer med förhöjd risk och dessa individer får genom riktade kontrollprogram och förebyggande åtgärder möjlighet att förebygga eller upptäcka cancer i ett tidigare skede. Hälsoekonomiska beräkningar finns för de vanligaste ärftliga tumörrisksyndromen, t.ex. Lynchs syndrom [\[4\]](#).

6.3 Utredning av barn

En speciell situation gäller när en genetisk utredning har påvisat en patogen variant hos barn, vilket kan ske när barnet till exempel utreds för cancer.

6.4 Utredning när alla släktingar som har haft cancer är avlidna

Det går att genomföra en cancertgenetisk utredning även om alla släktingar med cancer är avlidna, genom en remiss eller egenremiss till en onkogenetisk mottagning. Utredningen avgör om det finns indikation samt möjlighet till genetisk analys och om det finns behov av kontroller. Genetisk analys, när indicerat, kan möjligen utföras på en tumör eller annan sparad vävnad från en avliden släkting.

I särskilda fall får probanden själv genomgå en genetisk analys (screeninganalys) för att se om hen bär på en genetisk förändring som kan förklara familjeanamnesen. Det kräver specifik genetisk vägledning som hjälper individen att förstå möjligheterna och begränsningarna med en sådan analys. Se [Kapitel 7 Genetisk vägledning](#).

KAPITEL 7

Genetisk vägledning

Rekommendationer

- Vid behandlingsprediktiv testning bör patienten få information om den genetiska testningens innehåll och betydelse för fortsatt handläggning av aktuell cancerdiagnos.
- Patienter som ska genomgå anlagsbärartestning, eller har en påvisad patogen variant, bör få genetisk vägledning på en onkogenetisk mottagning.
- För personer med patogen variant i gener som är associerade med tumörrisksyndrom bör den genetiska vägledningen integreras i samordningen av kontroller.
- En person som bär på en patogen variant och har funderingar som rör reproduktion bör erbjudas genetisk vägledning.

7.1 Bakgrund

Det har länge varit känt att vissa släkter har ökad risk för cancersjukdom. Den amerikanska genetikern Sheldon Reed hade på 1940-talet sett vilken påverkan ärftlighet hade för patienternas liv, familjer och familjeplanering. Han definierade en process för att hjälpa dessa familjer att hantera de medicinska och psykologiska effekterna av den genetiska sjukdomen, och kallade det för genetisk vägledning [11].

Den kanadensiska kliniska genetikern Clarke Fraser utvecklade vägledningen så att patienten och familjen ska förstå

- vad den medicinska informationen innebär
- hur ärftligheten bidrar till sjukdomsförekomst i familjen
- hur man kan minska risken för sjukdom.

Genetisk vägledning syftar till att skydda individens integritet och ge hen förutsättningar för att fatta autonoma beslut. Individen har rätt att få information, men också rätt att välja att inte ta del av genetisk information. Informationen kan ges muntligt eller skriftligt, eller på båda sätten.

Genetisk vägledning kan behöva ges vid flera tillfällen beroende på syftet, den aktuella sjukdomen och patientens livssituation och behov [12].

Genetisk vägledning bör vara integrerad i omhändertagandet för patienter som behöver en fast vårdkontakt för att samordna kontrollerna, och som följs upp på en mottagning med särskild kunskap inom onkogenetik.

7.1.1 Innehållet i genetisk vägledning

Genetisk vägledning ska vara personcentrerad och icke direktiv, dvs. individen ska själv få bestämma om hen vill genomgå testning eller avstå från testning. Individen ska få möjlighet att ställa frågor och uttrycka eventuella farhågor.

Samtalet bör handla om genetiska, medicinska och psykologiska frågeställningar som är associerade med risken för sjukdom i en familj eller släkt. I det ingår

- nedärvningsmönstret
- de organspecifika riskerna för cancer, som kan variera mellan olika åldrar
- möjliga förebyggande åtgärder och kontrollprogram
- familjeplanering och fosterdiagnostik.

7.1.1.1 Släkträd och släktanamnes

Om en klinisk genetisk mottagning initierar ärftlighetsutredningen upprättar man ett släkträd och tar en noggrann släktanamnes för att samla fakta om diagnoser och insjuknandeåldrar. Ibland behöver diagnoser verifieras via exempelvis cancerregistret. Släktanamnesen utgör sedan underlag för att bedöma om det finns indikation för en genetisk analys och vilken genpanel som kan vara aktuell. Den identifierar även vilken individ som kan erbjudas ett genetiskt test.

Ett släkträd behövs också för individer där en sjukdomsassocierad genförändring har påvisats via den kliniska sjukvården vid cancerdiagnos. Släkträdet gör det möjligt att identifiera vilka individer i familjen och släkten som är berörda och kan erbjudas att genomgå presymtomatisk testning.

I Sverige får sjukvården inte söka upp individer och informera om risk för ärftlighet. För att kunna hjälpa de familjer där det påvisats en sjukdomsassocierad genförändring som ger möjlighet till presymtomatisk testning bör den cancertgenetiska mottagningen skriva ett familjebrev med information om att en utredning gjorts där man påvisat ett ärftligt

tumörrisksyndrom. Detta brev kan probanden sedan lämna till berörda släktingar.

I [Kapitel 5](#) i detta vårdprogram samt i de diagnosspecifika nationella vårdprogrammen finns uppgifter om vilken risk för cancer en individ med en sjukdomsassocierad genförändring beräknas ha samt vilka kontroller som rekommenderas.

7.2 Genetisk vägledning i livets olika skeden

Den ökade risken för cancer eller tumörsjukdom följer individen genom livet, och det är viktigt att vården kan ge stöd och identifiera de olika behov som uppstår.

Presymtomatisk testning erbjuds oftast efter 18 års ålder, då patienten blivit myndig. Om det finns risk för cancer redan under barnaåren kan presymtomatisk testning erbjudas även till yngre barn och ungdomar.

Minderårigt barn: Ibland identifieras en ärftlig genetisk förändring hos ett barn som insjuknar i cancer. Det är viktigt att ge den genetiska vägledningen tillsammans med föräldrarna och barnets behandlande läkare.

Tonåring eller ung vuxen: Personen kan behöva genetisk vägledning även om det ännu inte är aktuellt med presymtomatisk testning. Vägledningen kan t.ex. handla om när och hur man berättar för en eventuell partner om den genetiska förändringen, och om familjebildning och fosterdiagnostik. Det kan också vara relevant att ta upp möjlighet att ingå i ett kontrollprogram och få riskreducerande åtgärder.

Vuxen med minderåriga barn: Vägledningen kan ta upp när det är lämpligt med eventuella riskreducerande åtgärder. Samtalet kan även handla om oro; en del är oroliga för att få cancer och kanske inte få se sina barn växa upp, eller oroliga för att barnen har ärvt den genetiska förändringen.

Vuxen med lite äldre barn: Vägledningen kan handla om hur man informerar tonårsbarn och unga vuxna om hur och när det är lämpligt för dem att få genetisk vägledning. Samtalet kan också ta upp de känslor som väcks om ens barn väljer att avstå från genetisk analys.

Vuxen med utflyttade eller vuxna barn: Vägledningen kan handla om att hantera oron för vuxna, mer självständiga barn, men även för eventuella barnbarns och andra släktingars hälsa.

7.3 Vägledningssamtal – råd och verktyg

Genetisk vägledning bygger på samtal och tillit. Syftet är att hjälpa personen att fatta ett beslut som känns rätt. Vägledaren behöver lyssna aktivt och anpassa vägledningen efter patientens behov. Det är värdefullt med grundläggande förståelse för samtalsmetodiska grepp såsom att ställa öppna frågor, men samtalsfärdigheten går också att träna upp.

Här är några råd för **vägledningssamtal**:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Efter besöket kan den närstående komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Fråga vad som är viktigt för patienten.
- Fråga vad patienten redan vet och vilka funderingar hen har.
- Erbjud skriftlig information, men tänk på att en del patienter kan behöva visuella hjälpmedel eller annat stöd.
- Informera om ärftligheten och om dess konsekvenser för behandlingen av en eventuell cancersjukdom, eller om möjligheten att följa ett uppföljningsprogram.
- Ge praktisk information, t.ex. rutiner för undersökningar.
- Bekräfta känslor.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på psykisk sjukdom.
- Om relevant, ta upp familjebildning, fosterdiagnostik och preimplantatorisk genetisk testning (PGT).
- Informera om patientföreningar.

Vid **uppföljande samtal**: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad hen vet om ärftlighetsdiagnosen och planerad behandling eller uppföljningsprogram. Komplettera därefter med ytterligare information.

7.3.1 Psykologiska reaktioner

Många som får besked om att de bär en sjukdomsassocierad genförändring reagerar med sorg över att de själva och/eller släktingar insjuknat i cancer, och funderar på hur läget varit om man känt till den genetiska förändringen i ett

tidigare skede. De kan också ha obearbetad sorg över sin egen eller någon familjemedlems sjukdom, som kommer upp till ytan i samband med en ärftlighetsutredning. Vidare är det vanligt att känna oro för sin egen och familjens hälsa, samtidigt som man kan känna skuld och kanske skam över att man fört över ett ”dåligt” anlag till barnen. Skuldkänslor kan också uppkomma om personen har syskon som bär på anlaget medan hen själv inte gör det – så kallad survivors guilt.

Samtidigt kan det vara en lättnad att förstå varför släkthistorian ser ut som den gör, och få veta att det ofta finns möjlighet att följa kontrollprogram och kanske göra riskminskande ingrepp.

Många stressbetingade reaktioner är övergående eller mildras med tiden, och det kan räcka långt med ett extra uppföljande samtal med den genetiska vägledaren. Den som behöver mer stöd hänvisas vidare till t.ex. en kurator, samtalsterapeut eller psykolog på den egna enheten eller inom primärvården [\[12-16\]](#).

KAPITEL 8

Diagnostik – genetisk analys och etiska överväganden

8.1 Generellt om genetisk diagnostik

Genetiska varianter bedöms enligt American College of Medical Genetics (ACMG:s) klassifikation på en skala som återspeglar sannolikheten för att varianten har en skadlig effekt på genfunktionen. Se figur 2.

Figur 2. Skala över sannolikhet för att en variant är sjukdomsassocierad



Källa: Bedömningsskala för genetiska varianter enligt American College of Medical Genetics. Bilden är framtagen av vårdprogramgruppen.

Varianter med 95–100 % sannolikhet för skadlig genförändring bedöms som sannolikt patogena (likely pathogenic) eller patogena (pathogenic). Om sannolikheten för skadlig effekt på genfunktionen är 5–95 % är klassificeringen variant med oklar signifikans (VUS). De allra flesta av dessa varianter, upp till 90 %, kommer senare att omklassificeras till benigna eller sannolikt benigna [5]. Varianter med under 5 % sannolikhet för att ha skadlig effekt på genfunktionen bedöms som benigna. Endast patogena och sannolikt patogena varianter rapporteras, och de är därför markerade i rött i figuren.

8.2 Genetisk analys

8.2.1 Generellt om genetisk analys

Kunskapen om tumörrisksyndrom ökar hela tiden, vilket utmanar sjukvården vad gäller att både genomföra genetiska tester och hantera dessa. Testresultaten kan påverka patientens hälsa och framtida behandling i resten av livet, och har även stor betydelse för släktingarna och de kommande generationerna.

Oftast bygger den genetiska analysen på en så kallad massiv parallell sekvensering (MPS) där man undersöker sekvensdata från flera gener i genomet, t.ex. helgenomanalys, helexomanalys eller analys av en genpanel. Därefter görs analys och tolkning av betydelse av varianter i de gener som är relaterade till frågeställningen. Dagens tekniker möjliggör identifiering av genetiska förändringar som tidigare inte var möjliga att hitta. Samtidigt som fler genförändringar påvisas är det en utmaning att tolkningen av genetiska varianter koppling till sjukdom blir mer nyanserad när kunskapen ökar.

Med MPS kan man även påvisa genetiska varianter som bedöms vara patogena för ett annat tillstånd än det som patienten utreds för. Utförande laboratorier brukar ha riktlinjer för hur dessa varianter ska rapporteras [7, 8]. Mer information finns i [SFMG:s rekommendationer för hantering av ”oväntade” genetiska fynd vid genomvida analyser](#).

Billigare tekniker och mer kunskap om genetik i behandlingsriktlinjer kräver att den genetiska vägledningen anpassas till patientens situation och sjukvårdens uppbyggnad.

Inför en genetisk analys är det viktigt att patienter

- samtycker till genetisk analys
- vet att DNA- och blodprov kommer att arkiveras vid det utförande laboratoriet
- förstår
 - vad analysresultatet kan innebära för de själva och deras familjer
 - att VUS kan bedömas på ett annat sätt längre fram, med nyttillkommen kunskap
 - att det finns risk för bifynd
- vet att de kan avstå från testning, och vad konsekvenserna i så fall kan bli.

8.2.1.1 Huvudsyften med genetisk analys vid ärftliga tumörrisksyndrom

Syftet med genetisk analys är att individualisera behandling och prevention.

Genetiska förändringar kan vara förvärvade eller ärftliga. Medfödda förändringar kan ha funnits i familjen i tidigare generationer eller ha uppstått *de novo*. Cancer är ett exempel på förvärvade genetiska förändringar. Ärftliga genetiska förändringar är sådana som vi ärvt från en eller båda föräldrarna. *De novo* är en genetisk förändring som fanns i ägget eller spermien när fostret blev till, eller uppkom under tidigt fosterstadium.

En genetisk analys av tumörceller kan förutom att påvisa genförändringar som uppstått i tumören också **identifiera en ärftlig genetisk förändring**.

Genetisk analys ingår i **diagnostiseringen** vid flera tumörtillstånd, som kan verka icke-ärftliga, och kan göras med flera olika metoder. Syftet kan vara att **hitta markörer** som förutsäger prognosen och effekten av olika behandlingar. Vissa genetiska förändringar kan också vara viktiga för att **avgöra cancertypen**. Inom diagnostiken används paneler med ett stort antal gener som undersöks, och därigenom **identifieras genetiska förändringar som är ärftliga**. För att säkerställa att en förändring är ärftlig bör tumöranalysen kompletteras med analys av normalvävnad, med antingen ett blodprov eller en hudbiopsi. Rutiner för vuxna patienter finns i [Bilaga 1](#).

8.2.1.2 Genetisk analys för ärftliga tillstånd

Genetisk analys för ärftliga tillstånd kan ske i olika situationer, till exempel:

- **Screeninganalys.** Patientens sjukdom gör att man misstänker en ärftlig genetisk förändring i släkten. I analysen undersöks ofta flera gener.
- **Presymtomatisk testning (även kallad prediktiv testning eller anlagsbärartestning).** Det finns en känd genetisk förändring i släkten, och analysen ska visa om en person som inte har haft cancer bär på den aktuella förändringen.
- **Fosterdiagnostik.** Det finns en känd genetisk förändring hos en blivande förälder, eller hos båda. Analysen görs i första hand på prov från moderkakan eller fostervattnet.
- **Preimplantatorisk genetisk testning (PGT).** Bygger på provrörsbefruktning. Den genetiska förändringen är känd och analysen görs på embryobiopsi. Ett embryo som bedöms vara friskt från den aktuella genetiska förändringen återförs.

8.2.1.3 Potentiella resultat av genetisk analys

Efter att en genetisk analys har utförts blir utfallet något av nedanstående:

- **Patogen eller sannolikt patogen variant.** Den funna varianten har påverkan på genens funktion och dess protein, och bedöms orsaka patientens symtom. Informationen kan då användas för att styra behandling och gör det möjligt att erbjuda anlagsbärartest till släktingar. Genetiska laboratorier i Sverige bör främst rapportera dessa kliniskt signifikanta varianter (patogena och sannolikt patogena), varav övriga nedan uppräknade fynd oftast inte rapporteras ut.
- **Normalfynd.** Varianten är benign eller sannolikt benign. Den bedöms ha obetydlig eller ingen påverkan på genens funktion och dess protein, och bedöms inte orsaka patientens symtom. Benigna och sannolikt benigna varianter rapporteras inte.
- **Oklar variant.** En del genetiska varianter bedöms ha oklar klinisk signifikans (VUS). Oftast rapporteras de inte, men detta kan variera mellan laboratorier. Kunskapen om dessa varianter betydelse ökar med tiden, och patienten eller den behandlande läkaren kan efterfråga en ny bedömning av varianten om 2–3 år, om varianten är rapporterad.
- **Bifynd.** Testet visar en patogen variant i en gen som inte är kopplad till den kliniska bilden (fenotypen). Man brukar rapportera bifynd som har klinisk betydelse för patienten och familjen genom möjligheten att vidta förebyggande åtgärder (t.ex. vid patogena varianter i gener som är associerade med långt QT-syndrom eller i vissa cancerriskgener).
- **Sekundärt fynd.** Testet visar en patogen variant i en gen som inte är relaterad till fenotypen, men som aktivt har analyserats under utredningen. Ett exempel är patogena varianter i gener som analyseras i tumörvävnad enligt [Bilaga 1 Rekommendationer för återrapportering av konstitutionella varianter från cancer genetiska utredningar inom klinisk patologi](#). Denna rekommendation fokuserar på att rapportera ut fynd som har klinisk betydelse.

8.2.2 Vävnad för genetisk analys

DNA kan extraheras från flera olika vävnader, men vanligtvis används blodprov där DNA extraheras från de vita blodkropparna. Det är dock inte lämpligt om patienten har neutropeni eftersom utbytet av DNA blir lågt. Om ett sådant prov ändå tas är det viktigt att den inremitterande läkaren skriver på remissen att provet tas under neutropeni (specifika krav kan förekomma, kontrollera lokala provtagningsanvisningar). Hud är en annan vävnad, och hudbiopsi kan nyttjas vid t.ex. blodmalignitet eller om patienten

fått en benmärgstransplantation. Vid fosterdiagnostik är vävnaden antingen fostervatten eller moderkaka.

Ibland behövs analys på mer än en vävnad för att bekräfta att en genetisk förändring är ärftlig. Detta kan vara aktuellt

- vid någon genetisk förändring i mindre än 50 % av DNA och man misstänker mosaicism
- vid påvisad förändring i TP53-genen i DNA extraherat från blod.

Vid påvisad förändring i TP53-genen behöver CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential) uteslutas. CHIP påvisas oftast med ökad ålder och efter behandling med cytostatika. För att utesluta CHIP bör annan vävnad undersökas, t.ex. fibroblaster. Om en variant i TP53-genen påvisas i fibroblaster talar fyndet för konstitutionell förändring i TP53, eventuellt i mosaisk form (vid låg variant allel frekvens, VAF). Om avvikelser endast finns i perifert blod bör en hematolog konsulteras, eftersom CHIP med en variant i TP53-genen innebär en klart ökad risk för progression till myelodysplastiskt syndrom eller akut myeloisk leukemi.

Arkiverad vävnad efter operation eller biopsi kan i vissa fall användas för screening av gener som är associerade med ärftliga tumörrisksyndrom. Men då är det viktigt att extrahera DNA från normalvävnad. Vid analys av tumörvävnad måste tumörcellshalt anges, och en uppföljande analys behövs för att bekräfta att förändringen är konstitutionell och inte enbart förvärvad.

8.2.3 Metoder för genetisk analys

Det analyserande laboratoriet väljer analysmetod utifrån frågeställning och analysutbud.

Vanligtvis utförs sekvensering av DNA. Vid screening utförs oftast analys med MPS (massive parallel sequencing) där laboratorierna har olika varianter. Vid anlagsbärartestning kan metoder för riktade analyser tillämpas. Analysen kan omfatta hela arvsmassan (whole genome sequencing, WGS), men vanligtvis undersöks ett visst antal gener (panel), allt från tio till flera hundra gener. Man kan även analysera kodande delar av arvsmassan (helexomsekvensering) eller en förvald panel av gener.

Helgenomsekvensering ger oftast möjlighet att påvisa både sekvensvarianter och deletioner eller duplikationer samt introniska varianter.

Helexomsekvensering och panelsekvensering är ofta anpassade till analys av

både sekvensvarianter och deletioner eller duplikationer, men kan ha lägre känslighet. Vissa gener som är associerade med ärftliga cancerrisksyndrom har pseudogener (till exempel PMS2-genen). Då blir det svårare att upptäcka varianter i dessa gener med ovannämnda metoder och det kan bli nödvändigt med en kompletterande Sangersekvensering eller MLPA-analys. Vid riktad analys kan olika analysmetoder tillämpas. Oftast använder man Sangersekvensering. För att undvika falskt negativa resultat vill man analysera provet i fråga tillsammans med prov från en annan familjemedlem som är bärare av genförändringen, helst med prov från index i familjen.

Ibland analyseras RNA, med antingen analys av en gen eller så kallad transkriptomanalys som möjliggör samtidig analys av all kodande RNA i arvsmassan. Detta kräver speciell provtagning och initieras av ett genetiskt laboratorium.

8.3 Etiska aspekter

Etiska frågeställningar är viktiga att lyfta i både planering av sjukvården och det enskilda mötet med patienten och hens familj. Här tar vi upp

- informerat samtycke till genetisk analys
- utredningens betydelse för patienten och släktingarna
- genetisk analys av barn
- jämlik vård.

8.3.1 Informerat samtycke

All information från vården bör anpassas till mottagarens ålder, mognad, erfarenhet, språkliga bakgrund och andra individuella förutsättningar (patientlagen 3 kap. 6 §). Detta gäller också vid genetiska utredningar samt genetisk analys. Resultatet av genetisk diagnostik kan dock ha betydelse även för patientens släktingar, vilket patienten bör informeras om. Patienten bör också få möjlighet att ställa frågor. Den som ger informationen ska också ”så långt som möjligt försäkra sig om att mottagaren har förstått innehållet i och betydelsen av den lämnade informationen” (patientlagen 3 kap. 7 §). Se [Kapitel 7 Genetisk vägledning](#).

8.3.2 Utredningens betydelse för patient och släktingar

Genetiska släktingar till en person med en sjukdomsorsakande genvariant kan erbjudas genetisk vägledning och anlagsbärartest. Både patienten och släktingarna har rätt att känna till sin risk, men också rätt att avstå från att veta.

8.3.3 Genetisk analys av barn

Barn med cancer eller tumör som utreds för ärftlighet kan ibland påvisas ha en patogen variant som inte har någon klinisk betydelse förrän barnet når vuxen ålder. Regioner bör ha en organisation för att fånga upp dessa patienter i sena tonåren för att informera om fynden och förbereda dem på de kontroller som rekommenderas under vuxenlivet.

8.3.4 Jämlik vård

Hälso- och sjukvårdslagen definierar hälso- och sjukvård som åtgärder för att medicinskt förebygga, utreda och behandla sjukdomar och skador. I 3 kap. 1 § anges också att den med störst behov ska ha företräde till vården. Detta är grunden för jämlikhet i vården, men det innebär också att hälso- och sjukvården behöver prioritera personer med manifest sjukdom före personer med risk för att utveckla sjukdom.

För genetiska förändringar i vissa högriskgener (t.ex. BRCA1, BRCA2 och Lynch-generna) finns evidens för nyttan av förebyggande åtgärder. För många tumörrisksyndrom är dock cancerrisken oklar, liksom värdet av kontrollprogram och andra förebyggande åtgärder. Vården har en etisk skyldighet att inkludera individer med sällsynta tumörrisksyndrom i studier och kvalitetsregister, så att man kan utvärdera effekten av att sätta in kontra inte sätta in åtgärder. För att undvika undanträngningseffekter och onödiga undersökningar är det viktigt att utgå från senaste evidens och säkerställa att rätt kontrollprogram erbjuds.

Vad gäller de etiska dilemman som beror på sjukvårdens uppbyggnad och begränsade resurser finns det utmaningar när det gäller tillgången till genetisk diagnostik, eftersom denna kan vara kostsam och det inte alltid är tydliggjort vilken enhet som ska bekosta den genetiska diagnostiken. I flera sjukvårdsregioner har man löst detta genom en så kallad solidarisk finansiering, vilket innebär att alla regioner bidrar till kostnaderna för onkogenetisk utredning inklusive genetisk diagnostik.

Det är eftersträvaransvärt att föra nationella diskussioner för att nå konsensus om användning av nya diagnostiska metoder, samt säkerställa tillgång till förebyggande åtgärder och kontrollprogram för att hantera eventuella fynd i sådana analyser.

8.4 Besked om testresultat

Patienten kan få svar på den genetiska analysen under olika skeden av sjukdom och behandling. För patienter som inte har haft cancer, se [Kapitel 7 Genetisk vägledning](#).

En del patienter har en **pågående cancerbehandling** när de får veta att de har ett ärftligt tumörriksyndrom, andra får beskedet senare långt efter att canceren är **färdigbehandlad**.

Mainstreamtestning eller testning inom ramen för ”snabbspår” görs i samband med att patienten diagnostiseras med en cancersjukdom. Se även avsnitt [6.1 Utredning genom specialistvård](#). Oftast undersöks flera gener.

En identifierad förändring ger information som har betydelse för patientens behandling och uppföljning, men även för släktingarna. Patienten får en kortare genetisk vägledning innan den genetiska analysen, då syftet i första hand är behandlingsstyrande för den aktuella cancersjukdomen. Om en genetisk förändring identifieras får patienten en utförlig genetisk vägledning om vad det genetiska fyndet innebär för både personen själv och hans släktingar. För detaljer och möjligt innehåll i det första samtalet, se [Kapitel 7 Genetisk vägledning](#).

KAPITEL 9

Viktiga begrepp

En genomgång av ett urval av termer, för övrigt se ordlistan i [Bilaga 2](#).

9.1 Proband och index

Index kallas den första individen i familjen som påvisats ha en genetisk förändring.

Proband kallas individen som initierar genetisk utredning i familjen.

9.2 Penetrans och expressivitet

Två viktiga begrepp som förekommer vid onkogenetiska utredningar och diskuteras vid genetisk vägledning avseende ärftliga cancerrisksyndrom är penetrans och expressivitet.

Penetrans avser andelen personer med en genetisk variant (genotyp) som uppvisar en manifestation (fenotyp) som associeras med den. Penetransen är således ett mått på hur sannolikt det är för en specifik genotyp att orsaka den associerade fenotypen. Om samtliga personer som bär på en genetisk variant uppvisar den associerade fenotypen talar man om fullständig eller komplett penetrans. Vid ärftliga cancerrisksyndrom handlar det dock ofta om nedsatt eller inkomplett penetrans då enbart en andel (men inte alla) personer med den genetiska varianten uppvisar de associerade manifestationerna (såsom cancer eller polyper) vid en angiven ålder [2]. Penetransen kan anges som en procentandel där exempelvis en 60-procentig penetrans innebär att 60 procent av personerna med genotypen uppvisar någon form av associerad fenotypisk manifestation.

Expressivitet avser de olika manifestationer som associeras med en genetisk variant som kan förekomma hos personer med denna variant. Om dessa manifestationer skiljer sig väsentligen i omfattning och/eller svårighetsgrad talar man om variabel expressivitet. Expressiviteten kopplad till en specifik genetisk avvikelse kan variera mellan olika familjer och ibland även mellan individer inom en och samma familj.



Såväl penetrans som expressivitet påverkas av ytterligare modifierande genetiska faktorer samt av miljö och variabler såsom ålder och kön [9]. Ett ärftligt cancerrisksyndrom kan uppvisa såväl nedsatt penetrans som variabel expressivitet. Sålunda kan flera individer i en familj bära på samma genetiska avvikelse associerad med ett dominant cancerrisksyndrom, men endast vissa av dessa anlagsbärande individer insjukna i cancer i ett eller flera organ medan andra förblir friska.

KAPITEL 10

Multidisciplinär konferens

När det saknas vedertagna riktlinjer för omhändertagande rekommenderas diskussion på en multidisciplinär konferens (MDK) för att ta fram en individuell uppföljningsplan.

Patientperspektivet är angeläget oavsett om patienten har en cancer- eller tumördiagnos eller ej, för att en multidisciplinär konferens (MDK) ska kunna göra bästa möjliga individanpassade behandlingsrekommendation som också går att implementera. Därför behöver utredningsgången och patientens status samt önskemål också inkluderas på MDK. Efter MDK återkopplar den behandlande läkaren behandlingsrekommendationen eller möjliga alternativ till patienten.

10.1 Vuxna med ärftlig cancer

Vuxna som diagnostiserats med cancer som har en ärftlig monogen orsak bör diskuteras på den diagnosspecifika MDK som är aktuell, eftersom ärftliga genförändringar kan påverka valet av behandling. Det är viktigt med tillgång till resultat från nyss utförd genetisk analys och en eventuell tidigare genetisk analys, som finns i patientens journal eller genom nationell patientöversikt (NPÖ). Det går också att kontakta den aktuella cancergenetiska mottagningen om patienten angett att hen har genomgått genetisk analys.

För hjälp med att tolka analysresultatet kan man konsultera en specialist i klinisk genetik.

10.2 Barn med ärftlig cancer

Ärftliga genförändringar och dess koppling till barncancer är relativt ny kunskap i sjukvården. Resultat av genetisk analys brukar alltid diskuteras på barnonkologiska MDK:er. Även frågan om kontroller för barnet och eventuella syskon bör diskuteras, eftersom många rekommendationer om uppföljning av barn baseras på enskilda studier och kräver nationell konsensus.



10.3 Anlagsbärare utan sjukdom

I vissa regioner finns MDK för anlagsbärare som inte har haft någon cancer eller tumörsjukdom. Patienter som gör riskreducerande operationer utan tidigare cancerdiagnos behöver också specialiserad vård och ett multidisciplinärt omhändertagande.



KAPITEL 11

Primär behandling

Övergripande riktlinjer för cancerbehandling presenteras i varje organspecifikt nationellt vårdprogram på [Kunskapsbanken](#). Valet av behandling kan dock påverkas av förekomst av en ärftlig genförändring, och det är viktigt att kontrollera de specifika riktlinjer som anges i de diagnosspecifika nationella vårdprogrammen.

KAPITEL 12

Transition – övergång från barn- till vuxensjukvård

Rekommendationer

- Patienter som övergår från barn till vuxensjukvård bör få:
 - individanpassad information om sin ärftligt ökade cancerrisk
 - individanpassad genetisk vägledning, även om föräldrarna tidigare har erbjudits genetisk vägledning, om bland annat nedärvningsmönster och risker för eventuella barn
 - information om eventuell fortsatt uppföljning i vuxen ålder
 - information om vilka vårdkontakter som kommer att initieras (varje sjukvårdsregion bör ha en enhet dit barnsjukvården remitterar patienter)
 - information om egenansvaret när det gäller sjukdom och uppföljning.
- Vid transitionsbesök bör sjukvårdspersonal från både barnsjukvård och klinisk genetik vara närvarande.

De flesta som under barn- och ungdomsåren konstaterats ha en ärftligt ökad risk för cancer övergår vid 18 års ålder till vuxensjukvården för fortsatt uppföljning. Övergången kallas för transition, och den varierar mellan specialiteter och sjukvårdsregioner eftersom det saknas nationella riktlinjer för hur transitionen ska se ut. Det är dock viktigt att patienten förbereds på övergången eftersom det finns stora skillnader mellan barnsjukvård och vuxensjukvård, bland annat när det gäller patientens egenansvar och sjukvårdens samordning.

Uppföljningsrekommendationer kan skilja sig åt för barn och vuxna med tumörrisksyndrom, och många av tillstånden kräver multidisciplinär uppföljning. Därför bör varje region ha en mottagning för ärftlig cancer dit patienter kan remitteras för fortsatt samordning av uppföljningen.

KAPITEL 13

Omvårdnad och rehabilitering

13.1 Kontaktsjuksköterska

Kontaktsjuksköterskan ska förbättra informationen och kommunikationen mellan patient och vårdenhet, skapa tillgänglighet, kontinuitet och trygghet och stärka patientens möjligheter till att vara delaktig i den egna vården ([SOU 2009:11](#)). Det bör anges i journalen att patienten har en kontaktsjuksköterska.

Det finns en nationell uppdragsbeskrivning för uppdraget. Kontaktsjuksköterskans uppdrag behöver också beskrivas utifrån varje vårdprocess där diagnosspecifika aspekter lyfts. Läs mer om kontaktsjuksköterskans uppdrag och om den nationella uppdragsbeskrivningen på sidan [Kontaktsjuksköterska på cancercentrum.se](#).

Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt i patientlagen ([2014:821](#)). Kontaktsjuksköterskan kan vara den lagstadgade fasta vårdkontakten. Läs mer om fast vårdkontakt på sidan [Om fast vårdkontakt på kunskapsguiden.se](#).

13.2 Min vårdplan

En färdig Min vårdplan för ärftlig cancer finns ännu inte, men vissa diagnosspecifika Min vårdplan innehåller särskild information om ärftlig cancer.

13.3 Fast vårdkontakt

Patientens behov av vård avgör om hen behöver en fast vårdkontakt, och behovet kan omprövas efter en tid. Att en patient själv kan begära och får en fast vårdkontakt innebär att patientens delaktighet i vården tillgodoses [[17](#)].

En fast vårdkontakt bör hjälpa patienten att samordna vårdinsatser, informera om vårdsituationen och förmedla kontakt med andra inom hälso- och

sjukvården samt vara kontaktperson för andra delar av hälso- och sjukvården och för socialtjänsten och andra berörda myndigheter såsom Försäkringskassan [18].

Vid cancertgenetiska mottagningar och mottagningar för klinisk genetik finns ytterligare information om hur uppföljningsenheterna och sjukvården är organiserade i varje sjukvårdsregion så att varje patient får veta var hen kan få sin fasta vårdkontakt.

13.4 Rehabilitering

Rehabilitering efter cancerbehandling är densamma oavsett om patienterna har ärftlighet för cancer eller inte. Rekommendationer finns i diagnosspecifika nationella vårdprogram och i det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

Friska patienter som har genomgått riskreducerande operationer kan behöva rehabiliteringsinsatser, beroende på ingreppets natur.

Friska patienter som går på uppföljningskontroller kan ha psykologiska reaktioner. I nuläget finns inget specifikt omhändertagande förutom den genetiska vägledningen (se [Kapitel 7](#)).

KAPITEL 14

Egenvård

Rekommendationer

- Patienten bör erbjudas allmänna egenvårdsråd för att förebygga cancer, t.ex. att ha normal kroppsvikt, att inte röka, att vara måttlig avseende alkoholbruk och följa solskyddsråd.
- Patienten bör få stöd för att följa rekommenderat uppföljningsprogram.

14.1 Levnadsvanor

I samtal med patienten är det naturligt att diskutera hens levnadsvanor (tobaksbruk, alkoholbruk, fysisk aktivitet och matvanor). Både hälsofrämjande friskfaktorer och ohälsosamma levnadsvanor (riskfaktorer) bör identifieras och bedömas som en del av den personcentrerade vården.

Man bör bedöma om patientens ohälsosamma levnadsvanor har betydelse för behandlingen, exempelvis negativ effekt på kirurgisk behandling, och om de kan innebära en risk för insjuknande i andra sjukdomar. Man bör också se om stöd för att förändra levnadsvanorna bör ingå i patientens behandling och rehabilitering. Levnadsvanor och eventuella åtgärder bör dokumenteras i journalen enligt regionens rutiner.

Patienter med ärftligt ökad risk för cancer bör erbjudas att delta i studier som undersöker livsstilsfaktorerens betydelse [19] samt få information om den europeiska kodexen mot cancer.

Se även [det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) och RCC:s [webbutbildning om levnadsvanor](#).

14.2 Komplementär och alternativ medicin

Komplementär och alternativ medicin har oklar betydelse för insjuknande i ärftlig cancer. Rekommendationen är att följa de organspecifika uppföljningsprogram som finns vid ärftlighet för cancer [20, 21].

KAPITEL 15

Palliativ vård

När det gäller palliativ vård hänvisar vi till de två nationella vårdprogrammen [Palliativ vård](#) och [Palliativ vård av barn](#).

Oavsett om det gäller barn eller vuxen är det viktigt att bemöta de frågor om ärftlighet som patienten och de närstående kan ha.

Vid misstanke om att patienten kan ha en ärftligt ökad risk för cancer bör patienten och närstående informeras om möjligheten att lämna ett blodprov som arkiveras för eventuell framtida analys. Detta blodprov skickas till närmaste klinisk genetiskt laboratorium med önskemål och DNA-extraktion och bankning, för eventuell framtida analys. Det kan vara lugnande för både patienten och de närstående att veta att det finns ett blodprov arkiverat och att detta möjliggör att en ärftlighetsutredning kan göras även efter det att patienten avlidit om indikation för detta skulle föreligga. För vissa sjukvårdsregioner finns information och remisser för arkivering publicerade på RCC. Kontakta er regionala processledare för ärftlig cancer alternativt klinisk genetik för ytterligare information.

När en patient har diagnostiserats med en ärftlighet för cancer är det angeläget att denna information kan delas med släktingar. För en person som har palliativ vård och dennes anhörig kan det vara svårt att orka eller veta hur man ska kunna dela denna information. I samtalet med patienten och dennes anhörig kan ett alternativ vara att efterhöra om man erhållit ett “familjebrev”, vilket är ett sammanfattande brev på den ärftlighetutredning som är gjord. I samtalet med patienten, efterhör om denne tillsammans med anhöriga har möjlighet att vidarebefordra detta brev till berörda släktingar.

Det pågår studier i hur släktingar kan få ta del av ärftlighetsutredningar som har genomförts. Framöver kan det finnas andra möjligheter för ärftlighetsmottagningarna att ge extra stöd för att kunna informera släktingar.

KAPITEL 16

Nivåstrukturering

Vissa ärftliga cancerrisksyndrom är sällsynta, och även de vanligare är relativt ovanliga, såsom ärftligt bröst- och äggstockscancerrisksyndrom och Lynchs syndrom. Många gånger kompliceras ärftliga cancerrisksyndrom av att de innebär ökad risk för cancer i flera organ. Sjukvården utmanas även av att de som har ett tumörrisksyndrom insjuknar i yngre ålder, även i en så låg ålder att man vanligtvis inte misstänker cancer.

Därtill är det utmanande att koordinera uppföljningsprogram och riskreducerande operationer. Vid onkogenetisk vägledning och uppföljning krävs ofta specialistvård och ibland nationell högspecialiserad vård. Eftersom många olika vårdgivare är involverade i omhändertagandet behövs samordning.

Kunskapen om tumörrisksyndrom ökar snabbt och det finns behov av att utveckla och utvärdera vården samt erbjuda forskningsstudier. Detta ställer krav på spårbarhet så att individer med tumörrisksyndrom kan återkontakts när riktlinjer förändras. Ett sätt att göra detta är att erbjuda alla individer deltagande i nationella kvalitetsregister. Likaså ställer det krav på utbildningsinsatser för både vårdgivare, tjänstemän, patienter och allmänhet så att kunskapen omkring tumörrisksyndrom ökar hos alla.

KAPITEL 17

Uppföljning av vården

17.1 Kvalitetsregister

Personer med ärftliga cancerrisksyndrom anmäls till NOGA (Nationellt onkogenetiskt kvalitetsregister) och RARASwed (nationellt kvalitetsregister för sällsynta diagnoser).

17.1.1 NOGA

Data från genetiska utredningar av personer med ärftliga cancerrisksyndrom samlas i det nationella cancertgenetiska kvalitetsregistret NOGA, vars övergripande syfte är att förbättra uppföljningen och omhändertagandet av patienter med ärftligt ökad cancerrisk.

Alla cancertgenetiska mottagningar som genomför genetiska analyser i Sverige ska ha behörighet att registrera

- individer med egen påvisad patogen variant i en cancerrisk gen
- individer med släkthistoria som påvisat ökad cancerrisk, för vilken minst 2 utvidgade kontroller rekommenderas.

NOGA är uppbyggt av två moduler och ligger på INCA-plattformen:

- I modul 1 registreras information om den genetiska utredningen, vilken cancerrisk gen som identifierats samt vilka kontroller som rekommenderas.
- Modul 2 är ännu inte färdigutvecklad men ska vara en plattform för att registrera när de rekommenderade kontrollerna utförts och dess utfall.

Kvalitetsregistret ska användas för att

- förbättra och kvalitetssäkra utredningen av ärftlig cancer
- förbättra och kvalitetssäkra uppföljningen av ärftlig cancer
- jämföra ledtiderna för cancertgenetiska utredningar på olika kliniker
- undersöka i vilken utsträckning vården följer vårdprogram och riktlinjer för ärftlig cancer
- forska och skapa ny kunskap om ärftlig cancer.

Blankett för ansökan om användarkonto för INCA finns på cancercentrum.se. Efter att ansökan om INCA-konto har fyllts i måste dokumentet skrivas ut och skickas till RCC.

Länkar till instruktionsvideor från INCA:

- [Inloggning](#)
- [Inrapportering](#)
- [Ärendehantering](#)

Se även [INCA:s användarhandbok](#).

17.1.1.1 Kvalitetsindikatorer och målnivåer

I nuläget finns inga etablerade kvalitetsindikatorer eller målnivåer.

17.1.2 RARASwed

Det nationella kvalitetsregistret RARASwed utvecklas och förvaltas av Centrum för sällsynta diagnoser, i nära samverkan med Nationella programområdet för sällsynta diagnoser. Alla med en sällsynt diagnos, dvs. en som drabbar färre än 5 av 10 000 invånare, bör få möjlighet att delta i RARASwed. Mer information om registret, patientinformation och statistik och resultat finns på [RaraSwed - Nationellt kvalitetsregister \(csdsamverkan.se\)](https://csdsamverkan.se).

Syftet med RARASwed är att främja jämlik vård och jämlikt omhändertagande. Målet är en sammanhållen vård och ökad livskvalitet för personer med sällsynta diagnoser. Den diagnostiska delen av registret färdigställdes hösten 2023. Arbete med den patientrapporterade delen pågår, och det finns även planer på en behandlings- och uppföljningsdel.

17.2 Cancerregistret

Det svenska cancerregistret startade redan 1958 och ger underlag för planering och utvärdering av sjukvård samt forskning.

Alla vårdgivare är skyldiga att rapportera till registret, se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36. I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadier till cancer, misstänkta cancerfall och vissa godartade tumörformer.



Canceranmälan ska skickas till RCC i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen.

För ytterligare information, se sidan [Cancerregistret på cancercentrum.se](https://cancerregistret.på.cancercentrum.se).

KAPITEL 18

Förslag på fördjupning

[Ärftlig cancer – RCC \(cancercentrum.se\)](#): Information om ärftlig cancer för vårdgivare.

[Riktlinjer för utredning av patienter med misstänkt ärftlig cancer – RCC](#): Kapitel om ärftlighet i diagnosspecifika nationella vårdprogram.

www.sfmge.se: Svensk förening för medicinsk genetik.

www.genturis.eu: Riktlinjer om diagnostik och uppföljning från det europeiska referensnätverket GENTURIS.

www.siope.eu: Den europeiska föreningen för barncancer.

[InSiGHT \(insight-group.org\)](http://insight-group.org): Den internationella föreningen för ärftliga gastrointestinala tumörer.

[Orphanet: Diseases](#): Databas för sällsynta sjukdomar.

[Cancersjukdomar](#): Bok för läkarstudenter och vårdpersonal.

KAPITEL 19

Vårdprogramgruppen

19.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av representanter för varje regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

19.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Anna Poluha, överläkare, klinisk genetik, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Anna Rosén, docent i klinisk genetik, överläkare Cancergenetiska mottagningen, RCC Norr, Norrlands universitetssjukhus, Umeå (fr.o.m. 2025-01-01).

Christina Edwinsdotter Ardnor, överläkare, onkolog, Cancergenetiska mottagningen, Norrlands universitetssjukhus, Umeå.

Didrik von Porat, patientrepresentant.

Ekaterina Kuchinskaya, ordförande, med.dr, PhD, överläkare, Klinisk genetik, Linköpings universitetssjukhus, Linköping.

Gustav Silander, onkogenetiker, Cancergenetiska mottagningen, Norrlands universitetssjukhus, Umeå, t.o.m. 2024-12-31.

Joakim Wille, biträdande överläkare, Barncancercentrum, Skånes universitetssjukhus, Lund.

Marie Stenmark Askmalm, docent, överläkare, VO hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus, Lund.

Svetlana Bajalica Lagercrantz, professor, överläkare, mottagningen för ärftlig cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.

Theofanis Zagoras, överläkare, Klinisk genetik och genomik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

19.3 Adjungerade författare

Aniruddh Kashyap, med.dr, överläkare, Klinisk patologi och genetik, VO laboratoriemedicin, Universitetssjukhuset Örebro.

Anna-Lotta Hallbeck, överläkare, PhD, klinisk genetik, Universitetssjukhuset i Linköping.

Emma Tham, docent, överläkare, klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.

Fredrik Persson, överläkare, Cancergenetiska mottagningen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Karin Svensson, specialistsjuksköterska, genetisk vägledare, Mottagning ärftlig cancer Malmö, Skånes universitetssjukhus.

Madelene Larsson, specialistsjuksköterska, genetisk vägledare, Klinisk genetikmottagning, Universitetssjukhuset Örebro.

Stefanos Tsiaprazis, med.dr, specialist i onkologi och klinisk genetik, Institutionen för immunologi, genetik och patologi, Rudbecklaboratoriet, Uppsala universitet.

19.4 Jäv och andra bindningar

Medlemmarna i den nationella vårdprogramgruppen har inga pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Norr.

19.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Ekaterina Kushinskaya till vårdprogramgruppens ordförande.

Remissversionen av vårdprogrammet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av

vårdprogrammet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet.

Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll. Utöver dessa har svar inkommit från enskilda kliniker.

- Anhörigas Riksförbund
- NAG Cancergenomik och molekylär patologi
- NAG Cancerprevention
- Nationella primärvårdsrådet
- Nationell vårdprogramgrupp för bukspottkörtelcancer
- Nationell vårdprogramgrupp för cancerrehabilitering
- Nationell vårdprogramgrupp för peniscancer
- NPO Barns och ungdomars hälsa
- NPO Sällsynta sjukdomar
- Nätverket mot gynekologisk cancer
- PHO, SALUB, SAREB och referensgrupp Ärftlig cancer barn
- Patient- och närstående råd RCC Väst
- RCC Norr
- RCC Väst
- Region Blekinge
- Region Halland
- Region Skåne
- Region Stockholm
- Region Uppsala
- Svensk förening för hematologi (SFH), AML-gruppen
- Region Värmland
- Region Västmanland
- Region Örebro län
- RPO barns och ungdomars hälsa, Region Stockholm
- Samordningsråd geriatrik i Västra Götalandsregionen
- Samordningsråd rehabilitering
- Svenska sällskapet för dermatologisk kirurgi och onkologi (SDKO)
- Svensk sjuksköterskeförening och Sjuksköterskor i cancervård
- Sydöstra sjukvårdsregionen
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)
- Ung Cancer



- Västra Götalandsregionen

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

KAPITEL 20

Referenser

1. Tesi B, Robinson KL, Abel F, Díaz de Ståhl T, Orrsjö S, Poluha A, et al. Diagnostic yield and clinical impact of germline sequencing in children with CNS and extracranial solid tumors-a nationwide, prospective Swedish study. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;39:100881.
2. Rossini L, Durante C, Bresolin S, Opocher E, Marzollo A, Biffi A. Diagnostic Strategies and Algorithms for Investigating Cancer Predisposition Syndromes in Children Presenting with Malignancy. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15).
3. Forrest IS, Chaudhary K, Vy HMT, Petrizzini BO, Bafna S, Jordan DM, et al. Population-Based Penetrance of Deleterious Clinical Variants. *Jama*. 2022;327(4):350-9.
4. Snowsill T, Huxley N, Hoyle M, Jones-Hughes T, Coelho H, Cooper C, et al. A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome. *Health Technol Assess*. 2014;18(58):1-406.
5. Mersch J, Brown N, Pirzadeh-Miller S, Mundt E, Cox HC, Brown K, et al. Prevalence of Variant Reclassification Following Hereditary Cancer Genetic Testing. *Jama*. 2018;320(12):1266-74.
6. Carrieri D, Howard HC, Benjamin C, Clarke AJ, Dheensa S, Doheny S, et al. Recontacting patients in clinical genetics services: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(2):169-82.
7. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2023;25(8):100866.
8. Hehir-Kwa JY, Claustres M, Hastings RJ, van Ravenswaaij-Arts C, Christenhusz G, Genuardi M, et al. Towards a European consensus for reporting incidental findings during clinical NGS testing. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(12):1601-6.
9. Kingdom R, Wright CF. Incomplete Penetrance and Variable Expressivity: From Clinical Studies to Population Cohorts. *Front Genet*. 2022;13:920390.
10. Lappalainen T, Li YI, Ramachandran S, Gusev A. Genetic and molecular architecture of complex traits. *Cell*. 2024;187(5):1059-75.
11. Anderson VE. Sheldon C. Reed, Ph.D. (November 7, 1910-February 1, 2003): genetic counseling, behavioral genetics. *Am J Hum Genet*. 2003;73(1):1-4.
12. Skirton H PC. Genetics for the Health Sciences - A handbook for clinical healthcare: Scion Publishing Ltd; 2009.

13. Resta RG. The Historical Perspective: Sheldon Reed and 50 Years of Genetic Counseling. *J Genet Couns.* 1997;6(4):375-7.
14. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, et al. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns.* 2006;15(2):77-83.
15. Hösterey Ugander U KU. Genetisk vägledning: BoD - Books on Demand; 2022.
16. Witt MM, Jankowska KA. Breaking bad news in genetic counseling-problems and communication tools. *J Appl Genet.* 2018;59(4):449-52.
17. Sveriges riksdag. Samverkan vid utskrivning från slutna hälso- och sjukvård. In: Socialdepartementet, editor. Stockholm2017.
18. Sveriges riksdag. Stärkt ställning för patienten - vårdgaranti, fast vårdkontakt och förnyad medicinsk bedömning. In: Socialdepartementet, editor. Stockholm2009.
19. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut.* 2020;69(3):411-44.
20. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. *Lakartidningen.* 2005;102(44):3200-1.
21. Malekzadeh F, Rose C, Ingvar C, Jernström H. [Natural remedies and hormone preparations--potential risk for breast cancer patients. A study surveys the use of agents which possibly counteract with the treatment]. *Lakartidningen.* 2005;102(44):3226-8, 30-1.

BILAGA 1

PM: Rekommendationer för återrapportering av konstitutionella varianter från cancergenetiska utredningar inom klinisk patologi

Detta PM är framtaget av den nationella arbetsgruppen för ärftlig cancer vid RCC i samverkan (hädanefter "NAG"). NAG har uppmärksammat att ett ökande antal analyser utförda inom klinisk patologi på vuxna patienter kan ge information om ärftligt ökad risk för cancersjukdom, och att det efterfrågas stöd om i vilka situationer och för vilka genetiska varianter som återrapportering kan anses vara kliniskt relevant för onkogenetisk uppföljning.

NAG har särskilt granskat det nationella arbetet inom Genomic Medicine Sweden, där man inom arbetsgruppen för solida tumörer (GMS-ST) har tagit fram en genpanel benämnd GMS560 avsedd att användas som ett diagnostiskt verktyg vid ett flertal cancerdiagnoser. En mellan orterna varierande andel av analyserna kommer utföras som så kallade parade analyser, vilket innebär att tumör- och normalvävnad (typiskt DNA från blodprov) analyseras parallellt. Vid en sådan analys kan man omedelbart få kännedom om konstitutionella (medfödda, oftast ärftliga) genetiska varianter som kan ha betydelse för riskprediktion, uppföljning, riskreducerande åtgärder och testning av familjemedlemmar.

Detta PM är indelat i två delar, en bakgrund med allmänna överväganden inför återrapportering av konstitutionella varianter, följt av en konkret rekommendation avseende vilka gener som är aktuella att återrapportera vid olika vanligt förekommande tumörformer. Sist i PM:et finns en tabell med en översikt över NAG:s rekommendationer. Ett viktigt syfte med tabellen är avgränsning, dvs att medfödda varianter i gener som inte återfinns i tabellen inte ska återrapporteras rutinmässigt.

Kort sammanfattning av NAG:s rekommendationer

- Detta PM ska inte tolkas som att NAG rekommenderar någon specifik utredning, syftet är endast att beskriva principer för hur fynd som uppkommer vid utredning av vuxna patienter med cancersjukdom inom klinisk patologi bör hanteras ur ett ärftlighetsperspektiv.
- Ur ärftlighetsperspektiv rekommenderas parad analys.
- Om endast tumöranalys utförts så bör status som konstitutionell variant fastställas innan återrapportering som ett potentiellt relevant ärftligt fynd. NAG rekommenderar laboratorier att följa rekommendationer från ESMO:s arbetsgrupp avseende vilka somatiskt detekterade varianter som (i avsaknad av parad analys) bör leda till kompletterande konstitutionell utredning, med viss modifiering enligt detta PM.
- Endast sannolikt patogena (klass 4) och patogena (klass 5) varianter bör svaras ut. Varianter av oklar klinisk signifikans (VUS, klass 3) bör i typfallet registreras i laboratoriets databas men inte rapporteras kliniskt.
- Principer för genetisk vägledning inför bred diagnostisk testning behöver etableras på regional nivå. NAG har erfarenhet av liknande processer och deltar gärna i sådana diskussioner.
- Utöver formell klassificering av genetiska varianter så har NAG även övervägt den kliniska relevansen ("clinical actionability") av fynd i olika gener och vid olika diagnoser. Utgående från detta rekommenderar NAG att för vuxna patienter med cancersjukdom så "bör" eller "kan" fastställda konstitutionella patogena eller sannolikt patogena varianter i definierade gener rapporteras ut antingen vid samtliga cancerutredningar, alternativt med specifikationer för olika tumörtyper. Dessa rekommendationer sammanfattas i en tabell i slutet av detta PM.

Bakgrund

Parad eller icke-parad analys

I det följande diskuteras endast fastställda konstitutionella varianter, något som kan erhållas vid parad genetisk analys. Även om NAG ur ett ärftlighetsperspektiv rekommenderar parad analys så förutses att diagnostiska analyser inom klinisk patologi initialt kommer att ske som icke-parad analys vid flera orter (d.v.s. endast tumören analyseras). Tumörfynd bör *inte* återrapporteras som ett potentiellt relevant ärftligt fynd för klinisk handläggning, utan i dessa fall bör status som konstitutionell variant först verifieras (diskutera gärna med kliniskt genetiskt laboratorium vid behov).

För att minimera merarbetet efter icke-parad analys rekommenderar NAG att laboratorier vid klinisk patologi övergripande förhåller sig till principer som publicerats av European Society of Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Working Group (PMWG) år 2023, baserat på data från Memorial Sloan Kettering [1]. NAG anser dock att en något mer konservativ hållning än ESMO PMWG är aktuell, och att därför endast varianter i gener som diskuteras senare i detta PM rutinmässigt bör återrapporteras. Specifikt menar NAG till skillnad från ESMO PMWG att det är prematurt att rutinmässigt eftersöka konstitutionella varianter i *RET*-genen. Dels är sådana fynd förhållandevis ovanliga (0,6 promille i aktuell publikation [1]), dels föreligger delvis osäkra siffror avseende cancerrisk (penetrans), se tex Loveday et al, 2018 [2].

Vidare bör nämnas att man vid icke-parad analys behöver ta hänsyn till det som ESMO PMWG benämner ”germline conversion rate” (GCR), vilket kan uttydas som sannolikheten att en tumörpåvisad variant visar sig vara av konstitutionellt ursprung. Vid mycket låg GCR är NAG enig med ESMO PMWG om att det inte är rimligt att gå vidare med kompletterande blodprov inom rutindiagnostik. Av gener som diskuteras i detta PM har följande en GCR <5% enligt ESMO:s publikation och bör därför inte leda till rutinmässig ärftlighetsutredning efter tumörfynd vid icke-parad analys: *APC*, *CDH1*, *CDKN2A*, *PTEN*, *STK11* och *TP53*. ESMO PMWG anser dock att uppföljande ärftlighetsanalys bör ske efter tumörfynd av *APC*, *PTEN* och *TP53* om patienten insjuknat före 30 års ålder.

Klassificering av konstitutionella genetiska varianter

När man vid ett laboratorium har identifierat en konstitutionell variant i en gen som är kliniskt relevant ur ärftlighetshänseende så måste varianten klassificeras enligt internationellt överenskomna principer. Det klassificeringssystem som utgör grunden för bedömning av konstitutionella varianter är riktlinjer utformade av American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) och Association for Molecular Pathology (AMP) [3]. Dessa riktlinjer är allmänt hållna, och man bör notera att ett flertal specifikationer för olika gener och diagnoser har tillkommit inom Clinical Genome Resource (ClinGen), inklusive för gener kopplade till cancerpredisposition [4].

Konstitutionella varianter klassificeras enligt en femgradig skala (1 = benign, 2 = sannolikt benign, 3 = variant av oklar signifikans, 4 = sannolikt patogen, 5 = patogen). Endast sannolikt patogena (klass 4) eller patogena (klass 5) varianter bör svaras ut i ett diagnostiskt rutinflöde. I det följande avser begreppet ”patogen variant” såväl klass 4 som klass 5. Observera också att för vissa gener förknippade med lägre penetrans så bör endast patogena proteintrunkerande varianter svaras ut rutinmässigt (se under diagnosspecifika rekommendationer nedan).

Särskilt vid kommersiella laboratorier svaras ofta även varianter av oklar signifikans (VUS) ut rutinmässigt, men NAG avråder starkt från detta förfarande. NAG:s hållning baseras bland annat på insikten att frekvensen VUS är betydligt högre än frekvensen patogena varianter [5] (och detta kommer vara än mer uttalat vid diagnostiska utredningar inom klinisk patologi som görs utan misstanke om ärftlighet, p.g.a. lägre a priori sannolikhet för patogent fynd). Då inga kliniska beslut ska fattas baserat på en utrapporterad VUS betyder detta att man riskerar att göra betydligt mer skada än nytta [6], och det finns dessvärre skäl att misstänka att utsvarade VUS ibland felaktigt leder till samma kliniska beslut som för patogena varianter [7, 8]. Där man systematiskt kunnat omklassificera VUS så är det också viktigt att notera att de flesta VUS kan nedgraderas till benigna varianter [8, 9, 10], vilket innebär att VUS betydligt oftare är oförklarad normalvariation än motsatsen.

Sammantaget anser NAG att ansvarsfull hantering av VUS innebär att laboratoriet bör lagra information om den oklara varianten i sin interna databas, så att det fåtal patienter där en VUS senare uppklassificeras till en patogen variant kan återkontakts, men att VUS i typfallet *inte* utrapporteras kliniskt. I undantagsfall (t.ex. vid fynd av stark VUS i MMR-gen där immunhistokemi av tumören stöder fyndets relevans) rekommenderas diskussion med klinisk genetik innan eventuell utrapportering. NAG vill också

uppmuntra till datadelning av varianter inklusive VUS till forskningsnätverk och till publikt tillgängliga databaser som ClinVar.

Genetisk vägledning

En patient har rätt till information innan en genetisk utredning, rätt att få ställa frågor till vårdpersonal, och även rätt att avstå från en planerad utredning. Vid rutinutredning i samband med cancerdiagnos måste systemet för genetisk vägledning vara så enkelt som möjligt, men frågan får inte glömmas bort. NAG har varit delaktig i arbetet i några regioner där så kallade ”snabbspår” för utredning av ärftlighet för cancer hos vuxna har upprättats med stöd av respektive RCC, och kan rekommendera att en liknande struktur införs för den breda cancerdiagnostiska genetiska utredningen.

En erfarenhet från snabbspåren är att det är viktigt med förankring och utbildningsinsatser i de lokala teamen som praktiskt handlägger patienterna, där samtliga i teamet bör involveras i processen och skriftliga riktlinjer för hur handläggningen skall ske utformas. Erfarenheten är också att det räcker med kortare muntlig information kompletterad med skriftlig information till patienten där patienten hänvisas till kontaktsjuksköterska vid frågor, samt att det finns genetisk expertis tillgänglig i de fåtal fall där ytterligare diskussion önskas innan analysen utförs. Efter analys hanteras normalsvar av behandlande läkare, och patienter med påvisad konstitutionell patogen variant i relevant gen remitteras till onkogenetisk mottagning för fortsatt omhändertagande.

Fynd vid pediatrika cancerformer (barn) kräver särskild omsorg och behandlas inte i detta PM.

”Clinical actionability”

I arbetet kring att definiera vilka konstitutionella genetiska varianter som är relevanta att återrapportera i olika kontext så har det svåröversatta begreppet ”clinical actionability” lanserats, främst inom ClinGen-nätverket [11, 12]. Begreppet innefattar en flerdimensionell matris som leder till en samlad bedömning av klinisk relevans, där faktorer som måste beaktas inkluderar hur allvarligt hälsotillstånd som är kopplat till det genetiska fyndet, hur hög sannolikheten är för sjukdom (penetrans, expressivitet), hur effektiva medicinska interventioner bedöms vara, vilka hälsorisker som är kopplade till aktuella interventioner, och avslutningsvis evidensgraden för de olika delbedömningarna. Sådana genomgångar utgör bland annat grunden för den lista av ”sekundära fynd” som ACMG har upprättat [13], ett antal gener som

man inom amerikansk sjukvård anser bör svaras ut oavsett vilken klinisk indikation som har föranlett genetisk analys.

I europeiska sammanhang har man förhållit sig avvaktande till att rapportera sekundära fynd [14], och NAG avser inte att här ta ställning till denna fråga. Vi vill emellertid påstå att resonemanget kring sekundära fynd inte är helt relevant i kontexten av diagnostiska cancergenetiska analyser, då samtliga utvalda gener har koppling till den kliniska frågeställningen om cancersjukdom. Det generella resonemanget kring ”clinical actionability” är dock applicerbart, då evidensen för klinisk nytta avgör hur ofta och i vilka specifika kliniska situationer som en variant bör rapporteras.

Utgående från dessa allmänna resonemang, samt från den erfarenhet som NAG har inhämtat genom att vara delaktig i utformningen av de olika nationella vårdprogrammen för cancersjukdom (särskilt kapitlen kring ärftlighet), vill NAG lämna följande konkreta rekommendationer avseende återrapportering av konstitutionella patogena varianter för onkogenetisk handläggning. Baserat på kunskap och erfarenhet inom NAG graderas rekommendationerna i två nivåer, varianter som *bör* utrapporteras och varianter som *kan* utrapporteras.

Rekommendationer

Observera att i det följande diskuteras endast handläggning av påvisade konstitutionella varianter. Vid icke-parad tumöranalys, se resonemang ovan avseende fynd i generna *APC*, *CDH1*, *CDKN2A*, *PTEN*, *STK11* och *TP53*.

Genetiska fynd som bör svaras ut vid samtliga cancerutredningar

För ett fåtal välbeskrivna gener anser NAG att det finns så god evidens för uppenbar klinisk nytta mätt som reducerad mortalitet och morbiditet att fynd av konstitutionella patogena varianter i dessa gener *bör* utrapporteras till beslutsförmögna vuxna individer vid samtliga diagnostiska cancerutredningar.

Inom ClinGens ”clinical actionability”-arbete har följande cancerassocierade gener vid PM:ets färdigställande i september 2024 den högsta konsensusklassificeringen ”Definitive Actionability” [16]: *APC*, *BRCA1*, *BRCA2*, *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2* och *MSH6*. För *EPCAM* bör förtydligas att endast 3’ deletionen (som påverkar *MSH2*) är kliniskt relevant vid onkogenetisk utredning. Utöver dessa gener anser NAG att även fynd av två varianter i genen *MUTYH* (ClinGen ”Strong Actionability”) kan svaras ut vid

alla cancerutredningar, då även *MUTYH*-relaterad autosomalt recessivt ärftlig polypos har god evidens för nyttan av förebyggande åtgärder. Detta utgör en konservativ lista, och samtliga åtta gener rekommenderas att svaras ut som sekundära fynd enligt ACMG [13], Genomics England [16, 17] och French Society of Predictive and Personalized Medicine (SFMPP) [18].

Som tillägg till ovanstående kliniska argument så visar även hälsoekonomiska modeller att germline-testning av bland annat generna *BRC1*, *BRC2*, *MLH1* och *MSH2* i en oselektad (yngre) population kan vara mer kostnadseffektivt än den nuvarande kriteriebaserade testningen [19, 20]. Även om situationen med tumörtestning inte är direkt jämförbar med populationstestning så bedömer NAG att det sannolikt skulle vara hälsoekonomiskt försvarbart att rapportera ut fynd i dessa gener vid samtliga diagnostiska cancerutredningar.

Genetiska fynd vid bröstcancer

Vid bröstcancer *bör* konstitutionella patogena varianter i generna *BRC1*, *BRC2* och *PALB2* svaras ut (se även det nationella vårdprogrammet).

TP53 utgör ett specialfall. Genen är den mest frekvent somatiskt muterade genen i ett flertal cancerformer och konstitutionella patogena varianter är mycket ovanliga (se resonemang ovan om handläggning efter icke-parad analys och fynd i tumörvävnad). Dessutom är det välbeskrivet att fynd av *TP53*-varianter i blodprov kan utgöras av så kallade CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential), ofta subklonalt men CHIP har även påvisats som orsak i en förhållandevis hög andel vid en variantallelfrekvens som talar för heterozygot förekomst [21]. Slutsatsen av detta är att i avsaknad av påvisad segregation i en familj så bör fynd av en patogen *TP53*-variant i ett blodprov alltid bekräftas i en annan vävnad, t.ex. uppodlade fibroblaster, innan varianten hanteras kliniskt som ett konstitutionellt fynd [22]. På grund av dessa omständigheter rekommenderar också det europeiska referensnätverket GENTURIS att för kvinnor utan familjehistoria bör *TP53*-analys begränsas till bröstcancer vid 45 år eller yngre [23]. Sammantaget anser NAG därför vid parad analys att konstitutionella patogena varianter i *TP53* *bör* eftersökas endast vid bröstcancer ≤ 45 år och endast rapporteras efter att fyndet bekräftats i annan vävnad än blodprov.

Vid bröstcancer *kan* även proteintrunkerande konstitutionella patogena varianter i generna *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51C* och *RAD51D* svaras ut. Skälet till den svagare rekommendationen är att bröstcancerrisken vid patogena varianter i dessa gener är lägre (särskilt vid rutinanalys utan misstänkt ärftlighet)

och att effekten av förebyggande åtgärder inte har lika hög evidensgrad som för de gener som har *bör*-rekommendationen. Den huvudsakliga patogena mekanismen för dessa gener är funktionsförlust ("loss of function", LOF) och enligt nuvarande kunskapsläge är proteintrunkerande varianter som grupp associerade med en högre cancerrisk än missensevarianter [24]. Därför rekommenderas tills vidare att endast konstitutionella patogena trunkerande varianter (frameshift, nonsense, splicepåverkande varianter eller större strukturella varianter) rapporteras vidare.

Notera att *RAD51C* och *RAD51D* har den högre klassningen *bör* vid äggstockscancer nedan.

Genetiska fynd vid epitelial äggstockscancer

Vid epitelial äggstockscancer *bör* konstitutionella patogena varianter i generna *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *EPCAM* (endast 3' deletionen), *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *RAD51C* och *RAD51D* svaras ut (se även det nationella vårdprogrammet). Avseende *BRIP1*, *RAD51C* och *RAD51D* så gäller detta endast för proteintrunkerande varianter (se resonemang under bröstcancer ovan).

Vid epitelial äggstockscancer *kan* även konstitutionella patogena varianter i genen *PMS2* svaras ut. Skälet till den svagare rekommendationen för *PMS2* är dels att cancerrisken är lägre än för andra Lynchs syndrom-associerade gener (särskilt vid rutinanalys utan misstänkt ärftlighet), dels att analys av *PMS2* försvåras på grund av pseudogensproblematik, vilket kräver särskild kompetens av utförande laboratorium.

Genetiska fynd vid prostatacancer

Vid prostatacancer *bör* konstitutionella patogena varianter i genen *BRCA2* svaras ut (se även det nationella vårdprogrammet).

NAG menar att det inte finns tillräcklig evidens för att rutinmässigt svara ut konstitutionella patogena varianter i andra gener än *BRCA2* av ärftlighetsskäl vid prostatacancerutredning. I vårdprogrammet rekommenderas också testning av *BRCA1* av behandlingsprediktiva skäl. NAG tar inte i detta PM upp behandlingsprediktiva aspekter, och prostatacancerrisken vid *BRCA1* bedöms för låg för att motivera onkogenetisk rekommendation specifikt vid denna diagnos. Notera dock att *BRCA1* ingår i den grupp av gener som NAG anser *bör* svaras ut vid samtliga cancerdiagnoser.

Genetiska fynd vid tjock- och ändtarmscancer

Vid kolorektalcancer *bör* konstitutionella patogena varianter i generna *APC*, *BMPR1A*, *EPCAM* (endast 3' deletionen), *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *POLD1*, *POLE*, *PTEN*, *SMAD4* och *STK11* svaras ut (se även det nationella vårdprogrammet).

Fynd av **två** konstitutionella patogena varianter (homozygota eller sammansatt heterozygota) i genen *MUTYH* *bör* också svaras ut, då *MUTYH* associeras med ett autosomalt recessivt ärftligt polypostillstånd. Man bör fastställa att varianterna är belägna på varsin kromosom (i *trans*), men det kan inte anses vara ett krav inom rutinpatologin utan kan utföras via onkogenetisk mottagning. Observera dock att heterozygot bärarskap (fynd av endast **en** patogen variant) inte bör rapporteras ut rutinmässigt.

Vid kolorektalcancer *kan* även konstitutionella patogena varianter i genen *PMS2* svaras ut. Skälet till den svagare rekommendationen för *PMS2* är dels att cancerrisken är lägre än för andra Lynchs syndrom-associerade gener (särskilt vid rutinanalys utan misstänkt ärftlighet), dels att analys av *PMS2* försvåras på grund av pseudogensproblematik, vilket kräver särskild kompetens av utförande laboratorium.

Genetiska fynd vid livmoderkroppscancer

Vid livmoderkroppscancer *bör* konstitutionella patogena varianter i generna *EPCAM* (endast 3' deletionen), *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, och *PTEN* svaras ut (se även det nationella vårdprogrammet).

Vid livmoderkroppscancer *kan* även konstitutionella patogena varianter i genen *PMS2* svaras ut. Skälet till den svagare rekommendationen för *PMS2* är dels att cancerrisken är lägre än för andra Lynchs syndrom-associerade gener (särskilt vid rutinanalys utan misstänkt ärftlighet), dels att analys av *PMS2* försvåras på grund av pseudogensproblematik, vilket kräver särskild kompetens av utförande laboratorium.

Genetiska fynd vid malignt melanom

Vid melanom *bör* konstitutionella patogena varianter i genen *CDKN2A* svaras ut (se även det nationella vårdprogrammet).

Vid melanom *kan* även konstitutionella patogena varianter i generna *BAP1* och *CDK4* svaras ut (se fördjupat resonemang i bilaga 1 till det nationella vårdprogrammet).

Genetiska fynd vid magsäckscancer

Vid diffus ventrikelcancer *bör* konstitutionella patogena varianter i generna *CDH1* och *CTNNA1* svaras ut (se även det nationella vårdprogrammet samt PM på sfmg.se). NAG har noterat att *CTNNA1* inte är med på nuvarande design för genpanelen GMS560.

Genetiska fynd vid bukspottkörtelcancer

Vid pankreascancer *kan* konstitutionella patogena varianter i generna *CDKN2A*, *PRSS1*, och *STK11* svaras ut (se även det nationella vårdprogrammet). Patogena varianter i dessa tre gener är förknippade med en tydligt förhöjd risk för bukspottkörtelcancer, men anledningen till att NAG anger den svagare rekommendationen *kan* är att evidensen för tydlig nytta av kontrollprogram och profylaktisk kirurgi fortfarande är förhållandevis svaga. Observera också att analys av *PRSS1* försvåras på grund av pseudogensproblematik, vilket kräver särskild kompetens av utförande laboratorium.

Övriga gener och diagnoser

NAG har inga rekommendationer om rutinmässig rapportering av konstitutionella fynd utöver för de gener och diagnoser som beskrivs ovan. I individuella fall där det bedöms relevant att rapportera andra resultat bör fynd diskuteras med klinisk genetik eller annan onkogenetisk expertis innan konstitutionella fynd svaras ut.

Dokumentversion och uppdateringar

Detta PM utgör version 2.0, daterat 2024-09-10. NAG planerar att revidera dokumentet återkommande vid behov, och kolleger inom svensk sjukvård är välkomna att kontakta NAG om man önskar att särskilda diagnoser och/eller gener belyses ytterligare.

Innehåll i tabellen

Sist i detta PM finns en tabell som sammanfattar de rekommendationer som ges i PM:et. Diagnosspecifika fynd av patogen variant i gener som *bör* rapporteras ut är markerade med grön färg, diagnosspecifika fynd som *kan* rapporteras ut är markerade med grå färg, och fynd i gen som *bör* rapporteras ut vid samtliga cancerformer hos vuxen individ är markerade med blå färg.

Medlemmar i arbetsgruppen

För aktuella medlemmar i NAG ärftlig cancer, se sidan [Cancergenetik på sfmg.se](https://cancergenetik.påsfmg.se).

Vid publiceringen av detta PM utgjordes NAG ärftlig cancer av följande personer:

Umeå: Anna Rosén, Christina Edwinsdotter Ardnor

Uppsala: Ylva Paulsson-Karlsson, Anna Poluha, Stefanos Tsiaprazis

Örebro: Aniruddh Kashyap

Stockholm: Emma Tham, Svetlana Lagercrantz

Linköping: Anna-Lotta Hallbeck, Ekaterina Kuchinskaya

Göteborg: Fredrik Persson, Sara Orrsjö, Theofanis Zagoras

Lund: Marie Stenmark-Askmalin, Hans Ehrencrona

Referenser

1. Kuzbari Z, et al. Germline-focused analysis of tumour-detected variants in 49,264 cancer patients: ESMO Precision Medicine Working Group recommendations. *Ann Oncol*. 2023 Mar;34(3):215-227. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.003.
2. Loveday C, et al. p.Val804Met, the Most Frequent Pathogenic Mutation in RET, Confers a Very Low Lifetime Risk of Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 1;103(11):4275-4282. doi: 10.1210/jc.2017-02529.
3. Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
4. <https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/>
5. Zion TN, et al. Clinical validity assessment of genes for inclusion in multi-gene panel testing: A systematic approach. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 May;7(5):e630. doi: 10.1002/mgg3.630.

6. Eccles DM, et al. BRCA1 and BRCA2 genetic testing-pitfalls and recommendations for managing variants of uncertain clinical significance. *Ann Oncol.* 2015 Oct;26(10):2057-65. doi: 10.1093/annonc/mdv278.
7. Macklin SK, et al. Physician interpretation of variants of uncertain significance. *Fam Cancer.* 2019 Jan;18(1):121-126. doi: 10.1007/s10689-018-0086-2.
8. Welsh JL, et al. Clinical Decision-Making in Patients with Variant of Uncertain Significance in BRCA1 or BRCA2 Genes. *Ann Surg Oncol.* 2017 Oct;24(10):3067-3072. doi: 10.1245/s10434-017-5959-3.
9. Mersch J, et al. Prevalence of Variant Reclassification Following Hereditary Cancer Genetic Testing. *JAMA.* 2018 Sep 25;320(12):1266-1274. doi: 10.1001/jama.2018.13152.
10. Esterling L, et al. Impact of a Cancer Gene Variant Reclassification Program Over a 20-Year Period. *JCO Precis Oncol.* 2020 Aug 27;4:PO.20.00020. doi: 10.1200/PO.20.00020.
11. Hunter JE, et al. A standardized, evidence-based protocol to assess clinical actionability of genetic disorders associated with genomic variation. *Genet Med.* 2016 Dec;18(12):1258-1268. doi: 10.1038/gim.2016.40.
12. Berg JS, et al. A semiquantitative metric for evaluating clinical actionability of incidental or secondary findings from genome-scale sequencing. *Genet Med.* 2016 May;18(5):467-75. doi: 10.1038/gim.2015.104.
13. Miller DT, et al. ACMG SF v3.1 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2022 Jul;24(7):1407-1414. doi: 10.1016/j.gim.2022.04.006.
14. de Wert G, et al. Opportunistic genomic screening. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2021 Mar;29(3):365-377. doi: 10.1038/s41431-020-00758-w.
15. https://search.clinicalgenome.org/kb/downloads#section_actionability
16. Turnbull C, et al. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nat Genet.* 2018 Sep;50(9):1212-1218. doi: 10.1038/s41588-018-0202-0. Epub 2018 Aug 29. Erratum in: *Nat Genet.* 2019 Jan;51(1):196.
17. <https://www.genomicsengland.co.uk/initiatives/100000-genomes-project/additional-findings>
18. Pujol P, et al. Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations. *Eur J Hum Genet.* 2018 Dec;26(12):1732-1742. doi: 10.1038/s41431-018-0224-1.
19. Manchanda R, et al. Cost-effectiveness of Population-Based BRCA1, BRCA2, RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 Mutation Testing in

- Unselected General Population Women. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Jul 1;110(7):714-725. doi: 10.1093/jnci/djx265.
20. Zhang L, et al. Population genomic screening of all young adults in a health-care system: a cost-effectiveness analysis. *Genet Med.* 2019 Sep;21(9):1958-1968. doi: 10.1038/s41436-019-0457-6.
 21. Coffee B, et al. A substantial proportion of apparently heterozygous TP53 pathogenic variants detected with a next-generation sequencing hereditary pan-cancer panel are acquired somatically. *Hum Mutat.* 2020 Jan;41(1):203-211. doi: 10.1002/humu.23910.
 22. Daly MB, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, version 1.2023. Available for download from NCCN.org.
 23. Frebourg T, et al; European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet.* 2020 Oct;28(10):1379-1386. doi: 10.1038/s41431-020-0638-4.
 24. Breast Cancer Association Consortium, et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):428-439. doi: 10.1056/NEJMoa19113

Bilaga 1. Tabell med sammanfattning av rekommendationer i PM

Diagnosspecifika fynd av patogen variant i gener som *bör* rapporteras ut är markerade med grön färg, diagnosspecifika fynd som *kan* rapporteras är markerade med grå färg, och fynd i gen som bör rapporteras ut vid samtliga cancerformer hos vuxen individ är markerade med blå färg. Se PM för detaljer.

Gen	Samtliga cancerformer hos vuxna	Bröstcancer	Äggstockscancer	Prostatacancer	Kolorektalcancer	Livmoderkroppscancer	Melanom	Magsäckscancer	Pankreascancer
APC*	APC	APC	APC	APC	APC	APC	APC	APC	APC
ATM (endast trunkerande)		ATM (endast trunk)					BAP1		
BAP1									
BARD1 (endast trunkerande)		BARD1 (endast trunk)							
BMPR1A					BMPR1A				
BRCA1	BRCA1	BRCA1	BRCA1	BRCA1	BRCA1	BRCA1	BRCA1	BRCA1	BRCA1
BRCA2	BRCA2	BRCA2	BRCA2	BRCA2	BRCA2	BRCA2	BRCA2	BRCA2	BRCA2
BRIP1 (endast trunkerande)			BRIP1 (endast trunk)						
CDH1*								CDH1	
CDK4							CDK4		
CDKN2A*							CDKN2A		CDKN2A
CHEK2 (endast trunkerande)		CHEK2 (endast trunk)							
CTNNA1								CTNNA1	
EPCAM (endast 3' deletionen)	EPCAM (endast 3' del)	EPCAM (endast 3' del)	EPCAM (endast 3' del)	EPCAM (endast 3' del)	EPCAM (endast 3' del)	EPCAM (endast 3' del)	EPCAM (endast 3' del)	EPCAM (endast 3' del)	EPCAM (endast 3' del)
MLH1	MLH1	MLH1	MLH1	MLH1	MLH1	MLH1	MLH1	MLH1	MLH1
MSH2	MSH2	MSH2	MSH2	MSH2	MSH2	MSH2	MSH2	MSH2	MSH2
MSH6	MSH6	MSH6	MSH6	MSH6	MSH6	MSH6	MSH6	MSH6	MSH6
MUTYH (endast bialleliska)	MUTYH (endast biallel.)	MUTYH (endast biallel.)	MUTYH (endast biallel.)	MUTYH (endast biallel.)	MUTYH (endast biallel.)	MUTYH (endast biallel.)	MUTYH (endast biallel.)	MUTYH (endast biallel.)	MUTYH (endast biallel.)
PALB2		PALB2	PALB2						
PMS2			PMS2		PMS2	PMS2			
POLD1					POLD1				
POLE					POLE				
PRSS1									PRSS1
PTEN*					PTEN	PTEN			
RAD51C (endast trunkerande)		RAD51C (endast trunk)	RAD51C (endast trunk)						
RAD51D (endast trunkerande)		RAD51D (endast trunk)	RAD51D (endast trunk)						
SMAD4					SMAD4				
STK11*					STK11				STK11
TP53* (endast verifierade fynd vid bröstcancer ≤ 45 år, se PM)		TP53 (endast verif ≤ 45 år, se PM)							

* Vid icke-parad tumöranalys bör noteras att APC, CDH1, CDKN2A, PTEN, STK11 och TP53 har en mycket låg "germline conversion rate", se fördjupad diskussion i PM.

BILAGA 2

Ordlista

ACMG-klassificering – internationellt accepterat sätt att bedöma patogenicitet av genetiska varianter (ACMG = American College of Medical Genetics).

Anlag – genomisk variant.

Anlagsbärare – vardagligt uttryck för en individ som har eller ”bär på” en genvariant som är associerad med sjukdom. I detta vårdprogram är *patient* den vanligaste benämningen, men även *individ* och *person* förekommer.

Expressivitet – i vilken utsträckning de olika manifestationer associeras med en genetisk variant. Expressiviteten kan variera mellan familjer och ibland även mellan individer i en och samma familj.

Fenotyp – den kliniska bild som en genetisk förändring ger hos patienten.

Genetisk vägledning – individanpassad process där en person får information om de genetiska risker och hälsoproblem som är associerade med en patogen genvariant. Vägledningen kan ges inför genetisk analys, för att individen ska kunna fatta ett informerat beslut om sådan testning.

Index – den första individ i familjen som påvisats ha en genetisk förändring.

Kaskadtestning – testning av släktingar till den individ i en familj som först påvisas med en ärftlig genvariant.

Mainstreamtestning – syftar oftast på den genetiska testning som görs på en person med symtom som ger misstanke om ärftlig orsak. Kallas även snabbspår, behandlingsprediktiv testning, klinisk testning och behandlingsnära genetisk analys.

Monogen – ärftliga egenskaper som påverkas av en enda gen eller haplotyp (en samling av alleler på en kromosom som nedärvs tillsammans).

Monogen sjukdom – ärftlig sjukdom som uppstår på grund av medfödd förändring i en enda gen.

Onkogenetisk mottagning – mottagning som utreder ärftlig cancer, ger genetisk vägledning, erbjuder presymtomatisk testning med mera. Är oftast, men inte alltid, en del av verksamheten inom klinisk genetik. Kallas också cancertgenetisk mottagning.

Patogen variant – genvariant som klassificeras som patogen eller sannolikt patogen enligt ACMG-klassificeringen. Kallas även *sjukdomsassocierad variant*.

Penetrans – andelen personer med en genetisk variant (genotyp) som uppvisar en manifestation (fenotyp) som associeras med varianten ifråga, t.ex. cancer.

Presymtomatisk testning – testning av friska individer i en familj med påvisad patogen genvariant för att se om de bär anlaget som medför en ökad risk för cancer. Kallas även prediktiv testning, anlagsbärartestning eller anlagstestning.

Proband – den individ i en familj som påbörjar onkogenetisk utredning.

Variant – en genetisk sekvensvariant som avviker från referenssekvensen.

Ärftlighet – egenskaper och genetiska anlag överförs från föräldrar till barn.



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se