

Bilaga 1

Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom, tillhörande nationellt vårdprogram Malignt melanom

2025-11-04

Detta är en bilaga som tillhör nationellt vårdprogram Malignt melanom



Datum	Beskrivning av förändring
2015	Version 1, framtagen av Svenska nätverket för familjärt melanom (SweFaM) och Svenska Melanomstudiegruppen (SMSG)
Augusti 2016	Version 2, revision
Januari 2018	Version 3, ny mall med liten justering i flödesschemat
December 2019	Version 4 Mindre revision gjord av SweFaM
Juni 2022	Version 5, revision gjord av SweFaM
Juni 2024	Version 6, revision gjord av SweFaM
Oktober 2025	Version 7, revision gjord av SweFaM



Innehållsförteckning

Bilaga 1	4
Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom	4
Bakgrund	4
Syfte	4
Arbetsgrupp	4
Förekomst av familjärt melanom i Sverige	4
Definition av familjärt melanom.....	5
Kända melanomassocierade mutationer	6
Genomgång av svenska melanomfamiljer 2015–2020	10
Handläggning av melanomfamiljer	14
Familjeutredning och pedigree	14
Vilka bör erbjudas test för CDKN2A-mutationer eller mutationer i andra gener?	16
Kontroller och screening.....	19
Kontroller och screening hos bärare av mutation i CDKN2A	19
Kontroller och screening hos bärare av mutation i BAP1.....	21
Melanomfamiljer testade negativt för mutation samt familjer som inte uppfyller kriterierna för gentest.....	22
Registrering av melanomfamiljer	24
Familjekodnummer	24
Patientinformation på internet	26
Kontaktpersoner	27
SMSG: SweFaM – regionala kontaktpersoner.....	27
Referenser.....	31



BILAGA 1

Handläggning av individer inom familjer med familjärt melanom

Bakgrund

Syfte

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

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

Arbetsgrupp

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

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

Förekomst av familjärt melanom i Sverige

Hudcancer är den snabbast ökande cancerformen i Sverige, där incidensen av hudmelanom ökar med drygt 5 % årligen [1]. Nyligen har det dock observerats

en minskad incidens av melanom hos yngre vuxna (under 50 år) [2], vilket har relevans här då familjärt melanom är kopplat till yngre insjuknandeålder. I Sverige diagnostiseras årligen över 6 000 fall av hudmelanom [1]. Ärftlighet för hudmelanom förekommer hos ca 5% av dessa [3, 4]. Följaktligen diagnostiseras uppskattningsvis cirka 200 nya hudmelanomfall varje år inom melanomfamiljer. Dessutom blir nära biologiska släktingar till melanomfall inom melanomfamiljer ofta aktuella för utredning och uppföljning. Således rör det sig årligen om fler individer i Sverige som kan beröras av detta vårdprogram.

Definition av familjärt melanom

Fram tills 2015, då nya riktlinjer publicerades, var definitionen av en melanomfamilj relativt öppen. Det räckte med två biologiska släktingar med hudmelanom (invasivt eller in situ) i varje familj, oavsett släktskap. Kliniskt atypiska nevi skulle även finnas hos familjemedlemmarna och familjerna kallades för DNS-familjer (dysplastiskt nevus syndrom). På senare år har man infört mer stringenta kriterier för släktskap hos melanomfallen inom familjerna, och man tar inte längre hänsyn till förekomst av kliniskt atypiska eller histologiskt bekräftade dysplastiska nevi. Orsaken till detta är att forskning har visat att nya melanom oftast ses inom familjer där det finns minst två förstegradssläktingar med melanom, oavsett övrigt hudstatus [5]. Nya primära melanom ses också oftast hos familjemedlemmar som tidigare har diagnostiserats med melanom [5, 6]. Vad gäller DNS-begreppet, så vet man att kliniskt atypiska nevi ofta förekommer inom melanomfamiljer, men det har visat sig vara svårt att inkludera i definitionen av melanomfamiljer. Dels förekommer familjer med flera melanom där man inte ser kliniskt atypiska nevi, dels förekommer familjer med kliniskt atypiska nevi men utan association med melanom [7, 8].

Definition av familjärt melanom (observera att detta inte är samma kriterier som används för att avgöra om den genetiska testningen ska erbjudas, se [Vilka bör erbjudas test för CDKN2A-mutationer eller mutationer i andra gener?](#)):

1. Familj med melanom (invasiva eller in situ) hos minst två sinsemellan förstegradssläktingar* där minst en diagnostiserats före 55 års ålder.
2. Familj med tre eller fler melanom (invasiva eller in situ) hos två eller tre individer i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-*, andra-** eller tredjegrads släktingar***.
3. Individ med tre eller fler primära melanom (invasiva eller in situ) där första melanomet diagnostiserats före 55 års ålder (ålderskriterium enbart om inga melanom- eller bukspottkörteldiagnoser finns hos släktingar).



4. Familj med melanom (invasiva eller in situ) i kombination med bukspottkörtelcancer (adenokarcinom) (tre eller fler diagnoser krävs) hos individer i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-*, andra-** eller tredje gradssläktingar***.

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

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

*** **Tredjegrads släktingar:** *Biologiska kusiner, mor- eller farföräldrars föräldrar, mor- och farföräldrars syskon samt barnbarnsbarn.*

Definitionen av familjärt melanom enligt ovan är anpassad efter svenska förhållanden, men i övrigt baserad på rekommendationer från GenoMel (Melanoma Genetics Consortium), ett internationellt nätverk av forskare och vårdpersonal som arbetar med genetiska och ärftliga faktorer i melanom [9]. In situ-melanom är inkluderade i definitionen, dels för att de betraktas som premaligna lesioner med hög potential att bli invasiva, dels för att man i dag i stor utsträckning diagnostiserar melanom i tidigare stadier. Tidigare diagnos tros bero på ökat medvetande om hudcancer i befolkningen och bättre diagnostiska hjälpmedel. De senaste 20 åren har vi i Sverige sett mer än en fördubbling av incidensen av invasiva melanom, men en sjufaldig ökning av in situ-melanom [10]. Även andelen av dem som får fler än ett primärt melanom har ökat mycket. På 60-talet var det under 1 % som fick ytterligare melanom inom 10 år från första diagnosen, men nu är den siffran över 7 % [11].

En ökad risk för bukspottkörtelcancer förekommer ofta inom melanomfamiljer med CDKN2A- mutation, vilket motiverar att bukspottkörtelcancer är inkluderad i definitionen. Eftersom det kan finnas anamnestiska osäkerheter vad gäller cancerdiagnoser ska diagnoser (melanom/ bukspottkörtelcancer) alltid vara verifierade i patologiutlåtandet, eller i undantagsfall och i avsaknad av PAD, säkerställt i patientjournalen.

Kända melanomassocierade mutationer

Det finns nedärvda mutationer och varianter i kända gener som är associerade med ökad risk att insjukna i melanom. Dessa gener brukar indelas i så kallade hög- och lågpenetransgener, där penetrans innebär sannolikheten för att en individ med en viss genvariant ska insjukna. Bärare av nedärvda mutationer i högpenetransgener har hög risk för melanom och ofta även för annan cancer. Den högpenetransgen som i dag är bäst kartlagd är CDKN2A (Cyclin-dependent kinase 2A) som kodar för två olika proteiner (p16 och p14ARF) vilka fungerar som cellcykelregulatorer och tumörsuppressorer. I Sverige har



cirka 10 % av alla familjer med konstaterad melanomärfthet mutationer i CDKN2A, men det finns stora regionala skillnader [6, 12-14]. De flesta svenska bärarna har samma founder-mutation (p.Arg112dup), vilket innebär att de är avkomlingar till den individ i vilken mutationen en gång i tiden ägde rum. Den högsta frekvensen av familjer identifieras i den sydöstra regionen, vilket antyder att den gemensamma anfadern eller anmodern var därifrån [14].

Hittills har vi i Sverige identifierat CDKN2A-mutationer i över 100 familjer, där antalet kända bärare per familj varierar mellan ett fåtal individer och upp till 30–40 familjemedlemmar. Medianålder för första melanomdiagnos hos CDKN2A-mutationsbärare är 39 år, vilket är avsevärt lägre än medianåldern för melanomdiagnos i den svenska normalbefolkningen [14]. Inom de svenska CDKN2A-muterade familjerna har man dock inte haft några kända fall av melanom hos barn före tonåren och endast ett fåtal fall i sena tonåren. Risken för andra cancertyper verkar framför allt öka efter 30 års ålder [12].

I svenska studier på melanomfamiljer har man sett en sämre melanom-specifik överlevnad i familjer med CDKN2A-mutation [14-16]. Den försämrade överlevnaden ses hos patienter med melanom som diagnostiserats innan deras familj identifierats och därmed innan patienten kommit in i kontrollprogram [17]. Patienter med CDKN2A-mutation som diagnostiseras med melanom *efter* att deras familj identifieras, har däremot inte försämrad överlevnad jämfört med icke-muterade. Detta tyder på att den dermatologiska uppföljning som erbjuds när familjerna identifieras leder till förbättrad överlevnad. I dag finns flera nya onkologiska behandlingsalternativ för patienter med avancerat melanom. Publicerade retrospektiva genomgångar har visat att dessa nya behandlingar, både immuncheckpointhämmare och BRAF- och MEK-hämmare, har en bra effekt hos CDKN2A-bärare med spridd melanom [18, 19].

Bärare av den svenska CDKN2A-founder-mutationen (och även bärare av flera av de andra kända mutationerna i genen) har, utöver melanomrisken, hög risk för bukspottkörtelcancer [12, 20-22] och man har även sett en betydande riskökning för cancer i lunga, struphuvud, munhåla/svalg, matstrupe och magsäck [12, 21, 23-25]. Det har visat sig att det inte bara är CDKN2A-mutationen som bidrar till ökad cancerrisk. Bärare som har rökt har ytterligare ökade risker att insjukna i cancer i luftvägar och övre matsmältningsorgan jämfört med bärare som inte har rökt [12, 26]. Vid 80 års ålder har cirka 95 % av founder-mutationsbärarna diagnostiserats med någon form av cancer, 75 % med melanom och 75 % med andra cancerformer [12].



I en tidigare studie av cancerrisker hos bärare av den svenska founder-mutationen sågs höga risker för bröstcancer [20]. I den senaste svenska studien på cancerrisker hos mutationsbärare sågs endast en mindre (gränssignifikant) riskökning för bröstcancer och även en mindre ökning för livmoderhalscancer [12].

Individer tillhörande familjer där CDKN2A-mutation förekommer, men som själva inte är bärare, har visat sig ha en viss överrisk för melanom [27]. Jämfört med normalbefolkningen är denna riskökning cirka 5-faldig, medan mutationsbärare har en mer än 60-faldig riskökning för melanom [6]. Vad som orsakar denna riskökning hos icke-bärare är delvis oklart, men exempelvis selektionsbias (urvalsfel) tros spela in. Familjerna är inte identifierade populationsbaserat utan identifierade just för att det finns många melanomfall inom familjerna (där vissa melanom i själva verket är ”sporadiska”). Denna selektionsbias kan även leda till att de mutationsbärande familjer som identifieras har, jämfört med normalbefolkningen, andra modifierande gener, individer med ljusare hudtyper eller delade ogynnsamma solvanor [28], vilket ökar melanomrisken både hos mutationsbärare och hos icke-bärare inom familjerna. De CDKN2A-bärande familjer som identifieras kan även ha varianter i andra gener som ökar melanomrisken [28-30].

I Sverige och även i andra länder har det påvisats mutationer i genen BAP1 (BRCA1 associated protein 1) i familjer med fall av ögonmelanom och hudmelanom [31]. Även andra cancertyper som mesoteliom, meningiom och njurcancer förekommer oftare i dessa familjer [32]. Även ses ökad förekomst av andra hudtumörer, både basalcellscancer (BCC) och så kallade BAP1-inaktiverade melanomcytära hudtumörer (BIMT) [33]. I Sverige har det hittills identifierats ett tiotal familjer med denna typ av mutation [34]. Medan hudtumörer (melanom, BCC och BIMT), mesotheliom samt ögonmelanom förekommer i majoriteten av familjerna, så har meningiom och njurcellscancer inte lika starkt genomslag. BAP1-mutation identifieras i princip inte hos familjer med enbart hudmelanom, dvs. utan förekomst av de andra tumörerna som är typiska för BAP1 tumörpredispositions-syndromet. I familjerna har det förekommit fall av melanom och ögonmelanom hos tonåringar. Det har även visat sig att majoriteten av BAP1-mutationsbärare uppvisar specifika nagelproblem, ”multipla onychopapillom” som ofta ses på flera av varje bärarens finger- och tånaglar [35]. Det ses som långsgående sprickor, ojämnheter, förtjockningar och missfärgningar i naglarna. Onychopapillom i enstaka naglar förekommer ibland sporadiskt, men ovanligt att flera naglar är affekterade. Onychopapillom är inte maligna men är så pass vanliga hos bärare, att om de observeras i flera naglar, i kombination med BAP1-realterade



tumörer hos patienten och dess släktingar, så kan det vara något som kan hjälpa med att identifiera familjer och erbjuda BAP1-gentest.

Senaste åren har det kommit flera rapporter om melanomfamiljer som identifierats med mutation i genen för POT1 (Protection of telomeres protein 1), även i Sverige har bärare identifierats [36-43]. Hudmelanom med spitzoida drag ses i ökad utsträckning hos POT1- mutationsbärare och även flera andra tumörer inklusive, hjärntumörer, sarkom och mjukdelstumörer samt kronisk lymfatisk leukemi. TINF2 ((Telomeric repeat-binding factor 1)-interacting nuclear factor 2) är som POT1 en telomer-reglerande gen och har även liknande tumörspektrum hos bärare. TINF2 har nyligen identifierats hos familjer med flera hudmelanom och andra typer av cancer, i både danska och svenska familjer [44].

I ett fåtal (huvudsakligen icke-svenska) familjer har mutationer i CDK4, TERT-promotor och MTF1 associerats med ärftligt melanom [44-47]. I familjer med mutationer i andra kända tumörsuppressorgener som PTEN, BRCA2, RB1 och TP53 kan det även förekomma något ökade risker för melanom, men dessa cancersyndrom domineras av andra tumörformer [48-51]. I en metaanalys från 2025 som inkluderade flera tusen individer, inklusive patienter med melanom, bärare av BRCA1/2, samt kontroller, kunde man inte bekräfta någon tydligt ökad risk för melanom bland dylika bärare [52].

Det finns även kända så kallade lågpenetransgener som har varianter, single nucleotide polymorphisms (SNP), vilka ger en viss riskökning för melanom. De flesta kända lågpenetransgenerna är involverade i cellens pigmenteringsmekanismer. Exempel på lågpenetransgener är MC1R, ASIP, TYR och TYRP1 i vilka SNP som är kopplade till ökad melanomförekomst, ofta även associeras med blå/grå/grön ögonfärg, blond/röd hårfärg samt en ljusare hudfärg och fräknar [53]. Lägre grad av evidens finns även för en koppling mellan melanomförekomst och SNP i gener inom DNA-reparation, immunrespons, cellmetabolism och vitamin D-receptor samt förekomst av pigmentnevi [54]. En ökning av vissa SNP i t.ex. MC1R (Melanocortin 1 Receptor) ses inom melanomfamiljer och påverkar melanomrisken hos familjemedlemmarna [55]. Eftersom SNP i lågpenetransgener har låg penetrans och är relativt vanliga i normalbefolkningen, finns ännu inga kliniska rekommendationer för testning av dessa varianter hos individer eller familjer.

I majoriteten av alla melanomfamiljer identifieras ingen högpenetransmutation. I en analys av 154 svenska melanomfamiljer som inte har CDKN2A-mutationer, sågs ökad risk för melanom och skivepitelcancer i huden, men inte



ökad risk för annan cancer [6]. Medianåldern för första melanomdiagnos hos individer i familjer utan CDKN2A-mutation är cirka 50 år, vilket är tidigare än i normalbefolkningen, men cirka 10 år senare än hos fall i familjer med CDKN2A-mutation. Familjemedlemmar som själva hade melanom hade en ca 55-faldig riskökning för att få ytterligare melanom, medan melanomfallens förstegradssläktingar som inte haft melanom när familjen identifierades, hade jämfört med normalbefolkningen en ca 7-faldig prospektiv risk att få melanom. Denna grad av riskökning sågs både i familjer med två melanomfall när familjen identifierades och hos familjer med fler melanomfall.

Den faktor som i svenska melanomfamiljer var starkast kopplad till ökad melanomrisk, var förekomst av skivepitelcancer i huden [56]. Skivepitelcancer i huden är liksom melanom starkt associerad med hud-, ögon- och hårfärg. Det speglas i SNP i pigmentgener. Skivepitelcancer i huden är även associerad med kumulativ UV-exponering och förekommer främst i hög (över 70) ålder, samt med UV-exponering. Även i melanomfamiljer är skivepitelcancer i huden vanligast förekommande i högre åldrar [6]. Det är osäkert om basalcellscancer också förekommer i högre utsträckning i melanomfamiljer, men den kliniska erfarenheten är att basalcellscancer och skivepitelcancer i huden ofta går hand i hand. Eftersom de flesta kända mutationer i högpenetransgener och andra tumörsuppressorgener är associerade med ökad risk för andra tumörer är det troligt att majoriteten av melanomfamiljerna utan CDKN2A-mutation inte är bärare av andra högriskmutationer, utan mera sannolikt att det rör det sig om en ansamling av lågpenetransvarianter och/eller likheter i miljöexponering (solvanor) inom familjerna [6, 57]. Det föreligger således ofta en multifaktoriell bakomliggande genes, med flera olika lågpenetransvarianter, pigment- och nevusfenotyp samt UV-exponeringsmönster. Forskning pågår både i Sverige och internationellt för att identifiera ytterligare nedärvda mutationer och SNP associerade med ökade risker för melanom. Polygenetisk risk-score, då man viktat in flera olika kända lågpenetrans-varianter (SNPs), studeras även som en metod för att kunna stratifiera familjemedlemmar för deras risk att få melanom [58, 59].

Genomgång av svenska melanomfamiljer 2015–2020

SweFaM genomförde en utvärdering av CDKN2A-testningen i Sverige under åren 2015–2020, vilken inkluderade 403 familjer [14]. Specifikt undersöktes frekvens av CDKN2A-mutation i familjerna beroende på antal melanom, yngsta insjuknandeålder i familjen samt förekomst av bukspottkörtelcancer. Målet var även att denna genomgång skulle vara en grund för att se över de nationella riktlinjerna för CDKN2A-testning. Nedan sammanställs de



redovisade resultaten och argument för ändring i rutinerna kring CDKN2A-testning:

Familjer med två melanomdiagnoser: Sammanställningen visade att i familjer med enbart två diagnoser av melanom (det första diagnostiserat före 55 års ålder) hos förstagrads släktingar och ingen bukspottkörtelcancer ("rena" melanomfamiljer), var mutationsfrekvensen 1 av 113 (0,9 %). Den enda dylika mutationsbärande familjen hade två exceptionellt unga fall (båda före 30 års ålder). Slutsatsen av denna genomgång var att "rena" melanomfamiljer med enbart två melanomdiagnoser, inte regelmässigt ska testas för CDKN2A, om det inte finns andra faktorer, som mycket ungt insjuknande.

Sporadiska multipla primära melanom: Hos individer med sporadiska (icke-familjära) multipla primära melanom identifierades ingen med CDKN2A-mutation (0 av 30 testade). I en tidigare svensk studie som inkluderade 131 sporadiska multipla primära melanom var det ett fall (0,8 %) med en mutation, vilken inte var den vanliga svenska founder-mutationen [16]. Individer med sporadiska multipla primära melanom (utan anamnes på melanom eller bukspottkörtelcancer i släkten) bedöms således inte behöva genomgå CDKN2A-testning, eftersom risken för mutation bedöms som mycket låg.

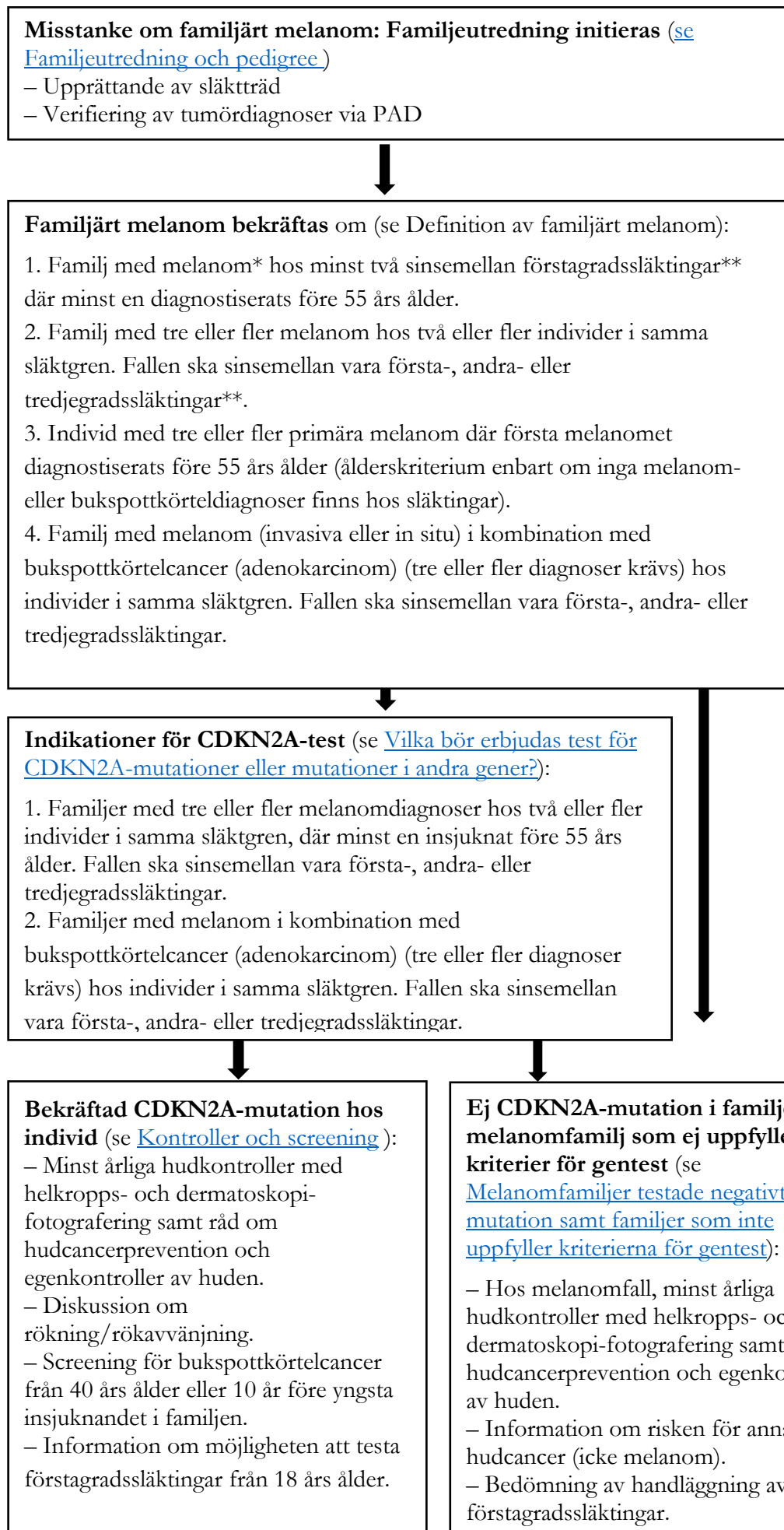
Insjuknandeålder: Tidigare har det inte varit något ålderskriterium för melanominsjuknandet om det varit minst tre melanomdiagnoser hos minst två familjemedlemmar. I genomgången material var det 193 dylika "rena" melanomfamiljer (utan bukspottkörtelcancer) med minst tre melanom. Av dessa var det 30 som hade sitt första melanominsjuknande vid 55 års ålder eller senare och 163 före 55 års ålder. I familjerna med äldre insjuknande var det ingen (0,0 %) med CDKN2A-mutation, medan det i familjerna med yngre insjuknande var tio (6,1 %) som hade mutationen. Utifrån detta bedöms det att "rena" melanomfamiljer som inte har någon som fått melanom före 55 års ålder, i regel inte ska behöva CDKN2A-testas.

Familjer med enbart bukspottkörtelcancer: I genomgången material fanns det fem familjer som hade CDKN2A-testats för att de hade minst tre fall av bukspottkörtelcancer men utan någon melanomdiagnos. Ingen av dessa hade CDKN2A-mutation. Slutsatsen är att familjer som har multipla fall av bukspottkörtelcancer (men ej melanom) inte primärt ska testas för enbart CDKN2A, utan i stället utredas för familjär bukspottkörtelcancer.

Genomgången av CDKN2A-testningen under åren 2015–2020 visar således att viss åtstramning i **indikation för genetisk testning** är berättigad. Riktlinjerna behöver dock beaktas i kombination med andra faktorer, som



insjuknandeålder, andra cancerdiagnoser, familjens storlek, död i ung ålder och tillgänglig information om de biologiska släktingarna. Även om rutinmässig CDKN2A-mutationstestning härefter inte längre rekommenderas i familjer med enbart två melanomdiagnoser, familjer med sent melanominsjuknande eller vid sporadiska multipla primära melanom, så är risken för hudcancer hos dessa familjemedlemmar hög, vilket motiverar **oförändrad rekommendation för dermatologisk uppföljning.**





*Melanom i detta flödesschema avser invasiva eller in situ.

Förstegradssläktingar: Biologiska föräldrar, syskon eller barn till indexpersonen.

Andragradssläktingar: Biologiska mor- eller farföräldrar, föräldrars syskon, syskonbarn och barnbarn till indexpersonen.

Tredjegrads släktingar: Biologiska kusiner, mor- eller farföräldrars föräldrar, mor- eller farföräldrars syskon samt barnbarnsbarn till indexpersonen.

Handläggning av melanomfamiljer

Familjeutredning och pedigree

Senast vid ett uppföljningsbesök efter melanomdiagnos ska patienten tillfrågas om det finns biologiska släktingar med melanom eller annan cancer.

Den person som har den första kontakten med vården vid familjeutredning kallas proband eller indexperson. Oftast har denna person själv haft melanom. I vissa fall kan dock personer som själva inte haft melanom kontakta sjukvården med önskemål om utredning av misstänkt melanomärfthet (t.ex. när släktingar som haft melanom är avlidna). Om probanden uppger att det finns släktingar som diagnostiserats med melanom och familjen ser ut att falla under definitionen för familjärt melanom, bör en familjeutredning erbjudas.

Många enheter har specialistsjuksköterskor eller genetiska vägledare som gör familjeutredningar tillsammans med ansvarig läkare. I samtliga sjukvårdsregioner finns även cancertenetiska mottagningar som utreder misstanke om ärftlig cancer. I utredningen ingår att probanden kontaktar släktingar med misstänkt melanom- eller bukspottkörtelcancerdiagnos, för att de ska ge tillstånd till att vården inhämtar journaler och patologirapporter för att verifiera diagnoser (se samtyckesblanketten [Godkännande att begära in journalhandling](#)). Nära släktingar kan ge tillstånd till att journalinformation från avlidna anhöriga inhämtas.

Om utredningen verifierar att det rör sig om familjärt melanom, ska probanden erbjudas att träffa vårdpersonal med specialkunskap om melanomärfthet för att upprätta pedigree (släkträd) och diskutera möjligheten till genetisk utredning. Släkträd kan ritas för hand men på en del ärftlighetsmottagningar används programvara, t.ex. Progeny®.

Vårdpersonalen får enligt gällande riktlinjer inte kontakta släktingar, utan probanden får informera sina släktingar som sedan själva väljer om de vill



kontakta vården för möjlighet till kontroller eller genetisk testning (se nedan). Om en släkting som vill utredas bor i en annan sjukvårdsregion, ska hen hänvisas (t.ex. via ett brev till probanden med uppgifter om aktuell klinik inom släktingens hemregion eller genom remiss) till motsvarande enhet i hens region. Se avsnittet [Kontaktpersoner](#) för respektive regionsjukhus eller universitetsklinik, eller www.cancercentrum.se. I avsnittet [Familjekodnummer](#) finns de orter listade med regionsjukhus och universitetskliniker som för närvarande håller i den regionala registreringen av melanomfamiljer. Där syns även vilken RCC-region orterna tillhör. Vårdpersonalen kan således utifrån denna lista se vilka regionsjukhus eller universitetskliniker de kan vända sig till inom sin egen RCC-region. Varje familj får ett unikt familjenummer.



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

Vid fastställt familjärt melanom bör testning för CDKN2A-mutation övervägas, eftersom detta har stor betydelse för uppföljningen av familjemedlemmar [6, 60].

Genetisk analys bör ske inom ramen för genetisk vägledning, där individer ges möjlighet att ta till sig information om risk samt utrymme att fatta egna beslut om utredningen och dess konsekvenser för individen och familjen. Detta kräver tid för individen och ett psykosocialt förhållningssätt från vårdgivarens sida.

CDKN2A-mutationstest ska främst erbjudas i:

1. Familjer med *tre eller fler* melanomdiagnoser (invasiva eller in situ) hos två eller fler individer i samma släktgren, där minst en insjuknat före 55 års ålder. Fallen ska sinsemellan vara första-, andra- eller tredje gradssläktingar.
2. Familjer med melanom (invasiva eller in situ) i kombination med bukspottkörtelcancer (adenokarcinom) (*tre eller fler* diagnoser krävs) hos individer i samma släktgren. Fallen ska sinsemellan vara första-, andra- eller tredje gradssläktingar.

Riktlinjerna ovan behöver beaktas i kombination med andra faktorer, som insjuknandeålder, andra cancerdiagnoser, familjens storlek, död i ung ålder och tillgänglig information om de biologiska släktingarna.

Observera att en del av familjerna uppfyller kriterierna för familjärt melanom utan att uppfylla kriterierna för CDKN2A-mutationstest. Detta gäller familjer eller individer med enbart två melanom i familjen, eller ingen i familjen som fått melanom före 55 års ålder, eller individer med multipla primära melanom utan andra släktingar med melanom eller bukspottkörtelcancer (se definition av familjärt melanom s. 5). I dessa bedöms risken för nya melanom och även annan hudcancer vara stor, medan sannolikheten för CDKN2A-mutation är låg. Ökad benägenhet för melanom är i stället ofta relaterad till pigment-associerade gener, och pigment- och nevusfenotyp i kombination med solvanor. Dermatologisk uppföljning är således motiverad hos dessa individer, men inte genetiskt test.

I första hand är det individer som diagnostiserats med melanom eller bukspottkörtelcancer, inom ovan definierade familjer, som ska erbjudas CDKN2A-mutationsanalys. Om probanden inte har en CDKN2A-mutation, kan det övervägas att ytterligare en person med melanomdiagnos inom samma



familj erbjuds CDKN2A-mutationsanalys. Detta eftersom så kallade fenokopior kan förekomma, d.v.s. att melanomfall förekommer även hos icke-muterade inom familjer med CDKN2A-mutation. Det kan övervägas att använda arkiverat, paraffinbäddat PAD-material från avlidna familjemedlemmar för mutationsanalys om inget melanomfall från familjen finns att tillgå för blodprovsanalys. Endast i undantagsfall kan en proband som själv inte fått melanom testas, t.ex. när släktträdet indikerar att det kan röra sig om en familj med CDKN2A-mutation men familjemedlemmar med melanom- eller bukspottkörtelcancer diagnoser är avlidna.

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

Hos melanomfamiljer där det, förutom hudmelanom, även förekommer flera andra fall av cancer kan man överväga testning för andra mutationer. Hos familjer med fall av ögon- och hudmelanom, BAP1-inaktiverade melanocytära hudtumörer (BIMT), mesoteliom och njurcancer rekommenderas BAP1-mutationstestning. Om dessa tumörtyper ses i kombination med multipla onychopapillom i naglarna, rekommenderas även BAP1-mutationstestning. BIMT-hudförändringar förekommer ibland i sporadisk form, dvs. utan att det finns några andra BAP1-tumörer hos affekterad individ eller släktingar, och i dylika fall rekommenderas ej germline BAP1-testning.

Hos familjer där det diagnostiserats flera hudmelanom i kombination med sarkom, hjärntumörer, thyroideacancer och lymfom, kan testning för telomergenerna POT1 och TINF2 övervägas, särskilt om det förekommer ungt insjuknade, samt hudmelanom med spitzoida drag.

Om det framkommer misstanke om andra former av ärftlig cancer vid upptagning av familjeanamnes bör remiss till cancergenetisk mottagning övervägas. Vissa av de cancergenetiska mottagningarna har implementerat paneltestning för familjärt melanom (i likhet med andra familjära cancertillstånd), där man för melanom svarar ut för generna CDKN2A, BAP1, CDK4, och vissa även för POT-1.

Melanomfall inom familjer med en slående familjeanamnes (multipla melanomfall, annan cancer, ung insjuknandeålder) där ingen CDKN2A-mutation har påvisats kan bli aktuella för genetisk forskning. Svenska nätverket för familjärt melanom bedriver i samarbete med Karolinska Institutet

forskning för att leta efter andra genetiska orsaker till melanomanhopning i familjer, och det är av stort värde för denna forskning att familjer från hela landet deltar. Patientinformation, samtyckesblankett och blodprovsremisser finns i sist i dokumentet.

Det ska alltid dokumenteras i patientjournalen på den enhet där en person med melanomärftlighet kontrolleras, om hen är bärare eller icke-bärare av en melanomassocierad mutation. Detta är kliniskt viktig information, eftersom den kommer att styra det kliniska handläggandet. CDKN2A-mutationstest bör i dag betraktas som ett kliniskt prov [6, 60].

Aktuella familjemedlemmar ska omhändertas av eller remitteras till en klinik med onkogenetisk kompetens för testning och utredning (det varierar mellan regioner vilken klinik som håller i detta). Vid frågor om handhavandet för testning hänvisas till regionala kontaktpersoner, se avsnittet [Kontaktpersoner](#) eller www.cancercentrum.se. Det förekommer regionala skillnader avseende vilka specialiteter som ansvarar för utredning, genetisk testning, uppföljning och screening av familjära melanom. Därför har SweFaM valt att i detta dokument konsekvent rekommendera vad som ska göras utan att specificera vilka arbetsgrupper som utför varje moment.



Kontroller och screening

Kontroller och screening hos bärare av mutation i CDKN2A

I Sverige har vi i dag, utspridda över landet, uppskattningsvis ca 300 levande kända bärare av CDKN2A-mutationer. Dessa rekommendationer rör därför relativt få individer i varje region. Alla kontroller rekommenderas livet ut eller så länge det bedöms vara meningsfullt.

Nybesök (CDKN2A-mutationsbärare):

- Vid nybesök bör patienten få en kontaktsjuksköterska.
- Information ska ges om betydelsen av hudcancerprevention och egenkontroller av huden (lista på patientinformation på internet finns längre bak i dokumentet).
- Information ska ges om att tobaksrökning ger kraftigt förhöjd risk hos CDKN2A- mutationsbärare att insjukna i annan cancer. Till rökare ska rökavvänjningsprogram erbjudas.

Hudkontroller (CDKN2A-mutationsbärare):

- Årliga hudkontroller rekommenderas från 18 års ålder.
- Kontrollerna ska utföras av läkare med kompetens inom dermatoskopi och tillgång till digital fotodokumentation.
- Helkroppsfotografering och, vid behov, dermatoskopifotografering av utvalda nevi ska ske senast 6 månader från nybesök och vid behov uppdateras [61-63].
- Hudkontrollen ska omfatta undersökning av hela hudkostymen med dermatoskopisk bedömning av nevi, jämförelse med befintlig fotodokumentation och palpation av ärr samt lymfkörtelstationer.
- Kontinuerlig information om vikten av hälsosamma solvanor, att undvika solarier, egenkontroller av huden och tobaksabstinens.
- Kontaktuppgifter till klinikens kontaktsjuksköterska ges för att underlätta ett snabbt omhändertagande om de själva upptäcker misstänkta förändringar i huden.

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

- Från cirka 30 års ålder rekommenderas årliga läkarbesök/undersökningar hos en specialist som har kännedom om riskspektrum som associeras till CDKN2A-mutationen. Syftet är att kontinuerligt ge information till bärare och förebygga, alternativt tidigare diagnostisera, annan cancer samt identifiera eventuella nya bärare i familjen.
- Rökanamnes och information om vikten av att inte röka. Rökare bör erbjudas hjälp med rökavvänjning.
- Anamnes tas om nytillkomna symtom som smärta, viktnedgång, obehag från munhåla eller svalg, symtom från luftvägar eller om de noterat några nya fläckar, knölar eller sår som inte läker på huden eller på andra ställen, som i munhålan.
- Översiktlig hudundersökning och onkologisk undersökning med palpation av operationsärr och lymfkörtelstationer.
- Vid symtom från svalg, övre luftvägar, matstrupe och magsäck bör man ha en låg tröskel för att remittera till ÖNH-undersökning eller gastroskopi.
- Kvinnor ska uppmanas att delta i nationell screening för bröst- och livmoderhalscancer.
- Från cirka 40 års ålder (eller 10 år tidigare än åldern för insjuknande hos familjens yngsta bukspottkörtelcancerfall) rekommenderas screening för bukspottkörtelcancer. Årliga kontroller med MR bukspottkörtel rekommenderas. Vid onormala fynd ska patienten alltid diskuteras på en multidisciplinär bukspottkörtelkonferens där beslut fattas om fortsatt handläggning: exspektans (om inga avvikande fynd kan bekräftas), endoskopiskt ultraljud med möjlighet till finnålsbiopsi (om oklara fynd) eller direkt operation (om misstanke finns om maligna/premaligna lesioner) [64, 65]. I en holländsk studie där man utvärderade dylik screening hos 178 CDKN2A-mutationsbärare som följdes upp i snitt 4,5 år, identifierades 13 bukspottkörtelcancer. Resektabiliteten på 74 % och 5-årsöverlevanden på 24 % i dessa screening-upptäckta cancer var signifikant bättre än hos sporadiska historiska fall där resektabiliteten var 20 % och 5-årsöverlevnaden 5 % [66].
- NIH (National Institute of Health) i USA rekommenderar lågdos DT-screening på populationsnivå av storrökare, eftersom man sett en tydlig överlevnadsvinst i samband med screening [67, 68]. Även ACS (American Cancer Society) samt ESR (European Society of Radiology) och ERS (European Respiratory Society) rekommenderar screening av storrökare (definieras som över 30 paketår vilket motsvarar rökning av ett cigarettpaket



om dagen i 30 år). Eftersom CDKN2A-bärare som rökt måste betraktas som en speciell riskgrupp, rekommenderas för bärare som rökt åtminstone 30 paketår, lågdos DT-screening för lungcancer vartannat år.

Icke-bärare inom CDKN2A-muterade familjer:

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

Kontroller och screening hos bärare av mutation i BAP1

I dag finns det minst 13 identifierade familjer i Sverige som bär på medfödd BAP1-mutation. Bärare bör från 18 års ålder (eller enligt individuell bedömning) göra årliga hud- och ögonkontroller. Om njurcancer finns i familjen (eller om det är känd koppling till njurcancer med den specifika BAP1-mutationen som bärs), så rekommenderas remiss till urolog, för årliga undersökningar, från 30 års ålder eller 10 år tidigare än familjens yngsta fall. [Se NVP njurcancer](#). Screening för mesotheliom rekommenderas inte då det inte finns några etablerade metoder för tidig diagnostik av mesotheliom. Dessa riktlinjer är i linje med internationella rekommendationer om uppföljning av BAP1-bärare [69]. Det rekommenderas även att bärare av BAP1-mutation (som CDKN2A-mutationsbärare) gör årliga läkarbesök/undersökningar hos en specialist som har kännedom om riskspektrum som associeras till BAP1-mutationen. Syftet är att kontinuerligt ge information till bärare och förebygga, alternativt tidigare diagnostisera, annan cancer samt identifiera eventuella nya bärare i familjen.

Uppföljning av dessa familjer är även värdefull för att öka kännedomen om den BAP1-specifika tumörfenotypen och på sikt bättre kunna rikta in preventiva åtgärder för denna grupp.



Kontroller och screening hos bärare av mutation i POT1 eller TINF2 (telomergenerna)

I Sverige har POT1- och TINF2-mutationer ännu bara identifierats hos enstaka familjer. Bärare bör från 18 års ålder (eller enligt individuell bedömning) göra minst årliga hudkontroller. Ännu har det inte utformats några internationella riktlinjer gällande kontroller för andra cancerformer. Screening för t.ex. sarkom eller hjärntumör som man sett i POT-1 familjers släkktred rekommenderas därför inte, då evidens saknas. Det rekommenderas även att bärare av POT1- eller TINF2-mutation gör årliga läkarbesök/undersökningar hos en specialist som har kännedom om riskspektrum som associeras till dessa mutationer. Syftet är att kontinuerligt ge information till bärare och förebygga, alternativt tidigare diagnostisera, annan cancer samt identifiera eventuella nya bärare i familjen.

Melanomfamiljer testade negativt för mutation samt familjer som inte uppfyller kriterierna för gentest

Individer i familjer som definieras som melanomfamiljer men som inte bär känd melanomassocierad högriskmutation (80–90 % av alla melanomfamiljer), kontrolleras enligt nedan. Hudkontroller hos familjemedlemmar som själva fått melanom:

- Kontrollerna ska utföras av läkare med kompetens inom dermatoskopi och tillgång till digital fotodokumentation.
- Helkroppsfotografering och vid behov dermatoskopifotografering av utvalda nevi ska ske inom 6 månader från nybesök och vid behov uppdateras [[61](#), [62](#)].
- Årliga hudkontroller hos läkare med kompetens inom dermatoskopi och tillgång till fotodokumentation, där kontroller rekommenderas livet ut eller så länge det bedöms vara meningsfullt.
- Hudkontrollen ska omfatta undersökning av hela hudkostymen med dermatoskopisk bedömning av nevi, jämförelse med befintlig fotodokumentation och palpation av ärr samt lymfkörtelstationer.
- Patienterna bör undersökas för och uppmärksammas på en ökad risk för melanom och även för skivepitelcancer i huden. Information ges om vikten av hudcancerprevention och egenkontroller av huden (se kapitel 14 i vårdprogrammet för malignt melanom).

Hudkontroller hos ej melanomdrabbade förstegradssläktingar till melanomfall:

- Första hudkontroller vid 18 års ålder hos läkare med kompetens inom dermatoskopi och tillgång till digital fotodokumentation.
- Vid komplicerat hudstatus (kliniskt atypiska nevi, många vanliga nevi eller andra hudförändringar), rekommenderas helkroppsfotografering och vid behov dermatoskopi- fotografering av utvalda nevi samt fortsatta årliga hudkontroller. Kontroller rekommenderas livet ut eller så länge det bedöms vara meningsfullt.
- Vid avsaknad av komplicerat hudstatus ges råd om hudcancerprevention och egenkontroller av huden (se kapitel om egenvård i vårdprogrammet för malignt melanom)



Registrering av melanomfamiljer

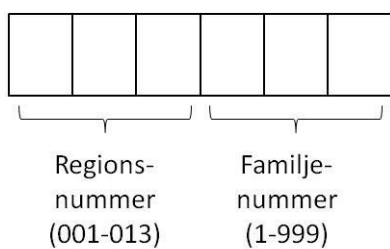
Registrering av melanomfamiljer sker i ett kliniskt register i den region där familjen identifieras eller följs upp. Följande punkter behöver noteras i patientjournalen hos medlemmar av bekräftade melanomfamiljer:

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

Familjekodnummer

Nedan ses de familjekodnummer som för närvarande är i bruk för att identifiera melanomfamiljer i de olika regionerna. Detta system har byggts upp utifrån de sjukhus där det funnits verksamheter med inriktning på familjära melanom. Samtliga RCC-regioner och universitetssjukhus finns representerade, men även vissa länssjukhus som självständigt drivit ärftlighetsmottagning för malignt melanom.

Om ej listade sjukhus vill ha ett eget nummer går det bra att kontakta Hildur Helgadóttir eller Kari Nielsen (se [Kontaktpersoner](#) för kontaktpuppgifter).



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

Exempel: Familj nr. 21 från Göteborg

Regionsnummer	Regionsjukhus/ universitetsklinik	RCC-region
001	Umeå	Norr
002	Uppsala	Mellansverige
003	Stockholm	Stockholm Gotland
004	Linköping	Sydöst
005	Örebro	Mellansverige
006	Jönköping	Sydöst
007	Göteborg	Väst



008	Lund	Syd
009	Malmö	Syd
010	Karlstad	Mellansverige
011	Uddevalla	Väst
012	Kalmar	Sydöst
013	Västervik	Sydöst
014	Skövde	Väst
015	Helsingborg	Syd
016	Gävle	Mellansverige



Patientinformation på internet

- 1177.se: [allmänt om melanom och egenkontroller av huden](#)
- Strålsäkerhetsmyndigheten: [rekommendationer om solvanor](#)
- Cancerfonden: [solskydd och egenkontroller av huden](#)
- Cancerfonden: [allmänt om melanom och annan hudcancer](#)
- GenoMEL: [patientinformation på engelska till medlemmar av melanomfamiljer](#)
- Patientförening: [Melanomföreningen](#)
- 1177.se: [hjälp att sluta röka](#).



Kontaktpersoner

SMSG: SweFaM – regionala kontaktpersoner

Uppdaterad 250901

Stockholm Gotlands sjukvårdsregion:

Hildur Helgadóttir, läkare, Medicinsk enhet Huvud-hals-lung- och hudcancer och Ärftlig cancermottagning, Karolinska Universitetssjukhuset.

hildur.helgadóttir@regionstockholm.se

Veronica Höiom, genetisk vägledare och genetikforskare, Karolinska Universitetssjukhuset/Karolinska Institutet.

veronica.hoiom@ki.se

Lena Westerberg, sjuksköterska, Tema Cancer Karolinska Universitetssjukhuset.

lena.westerberg@regionstockholm.se

Jan Lapins, läkare, Medicinsk enhet Gastro, Hud och Reuma, Karolinska Universitetssjukhuset.

jan.lapins@regionstockholm.se

Hanna Eriksson, läkare, Medicinsk enhet Huvud-hals-lung- och hudcancer, Karolinska Universitetssjukhuset.

hanna.eriksson@regionstockholm.se

Svetlana Bajalica Lagercrantz, läkare, Klinisk Genetik, Karolinska Universitetssjukhuset.

svetlana.bajalica-lagercrantz@regionstockholm.se

Maria Fili, läkare, St: Eriks ögonsjukhus.

maria.fili@regionstockholm.se

Norra sjukvårdsregionen:

Zinaida Bucharbajeva, läkare, Hudkliniken, Universitetssjukhus i Umeå,

zinaida.bucharbajeva@regionvasterbotten.se

Frida Idenfors, sjuksköterska, Hudkliniken, Universitetssjukhus i Umeå,

frida.idenfors@regionvasterbotten.se

Johan Dahlberg, Specialistläkare, Hud-och STD kliniken, Norrlands Universitetssjukhus.

johan.dahlberg@regionvasterbotten.se

Ylva Holmgren, Överläkare, Cancergenetiska mottagningen. Regionalt cancercentrum Norr.

ylva.holmgren@regionvasterbotten.se

Sjukvårdsregion Mellansverige:

Ylva Naeser, läkare, Onkologkliniken, Akademiska sjukhuset.

ylva.naeser@akademiska.se

Katarina Odling, läkare, Falu lasarett.

katarina.odling@regiondalarna.se

Cristina Hendre, läkare, Hudmottagningen, Centralsjukhuset i Karlstad,

cristina.hendre@regionvarmland.se

Sara Rosengren, sjuksköterska, Hudmottagningen, Hudkliniken, Centralsjukhuset i Karlstad.

sara.rosengren@regionvarmland.se

Usra Behjet Mohammad, läkare, Hudmottagningen, Mälarsjukhuset, Eskilstuna.

Usra.Behjet.Mohammad@regionsormland.se

Sara Prosen, läkare, Hudkliniken Universitetssjukhuset Örebro.

sara.prosen@regionorebrolan.se

Daniel Eriksson, läkare Klinisk genetik, Akademiska sjukhuset i Uppsala.

daniel.eriksson@akademiska.se

Hanna Velin, läkare, Hudmottagningen, Akademiska sjukhuset i Uppsala,

hanna.velin@akademiska.se

Anna Wahlsten sjuksköterska, Hudmottagningen, Akademiska sjukhuset i Uppsala.

anna.wahlsten@akademiska.se

Västra sjukvårdsregionen:

Lisa Lilliedahl, sjuksköterska, Hudkliniken, Skaraborgs sjukhus, Skövde.

lisa.lilliedahl@vgregion.se

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

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

Kristina Malmberg, sjuksköterska, Hudkliniken, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg.
kristina.malmberg@vgregion.se

Theofanis Zagoras, läkare, Klinisk genetik och genomik, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg
theofanis.zagoras@vgregion.se

Anna-lena Andersson, sjuksköterska, Hudkliniken Uddevalla.
anna-lena.k.andersson@vgregion.se

Sydöstra sjukvårdsregionen:

Jenny Pettersson, sjuksköterska, Onkologiska kliniken, Ryhov, Jönköping.
jenny.pettersson@rlj.se

Christina Sköldmark, läkare, Hudkliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping
christina.berndes.skoldmark@rlj.se

Lise-Lott Göransson, sjuksköterska, Hudkliniken, Länssjukhuset Ryhov.
jonkoping,lise-lott.goransson@rlj.se

Maria Walton, sjuksköterska, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset Ryhov,
Jönköping
maria.walton@rlj.se

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

Anna-Lotta Hallbeck, läkare, Klinisk genetik, Universitetssjukhuset Linköping.,
anna-lotta.hallbeck@regionostergotland.se



Södra sjukvårdsregionen:

Kari Nielsen, läkare, Hudkliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund & Helsingborgs Lasarett.

kari.nielsen@med.lu.se

Kristina Karman, läkare, Klinisk genetik, Lund.

kristina.karrman@med.lu.se

Marie Stenmark Askmalm, läkare, Klinisk genetik, Lund.,

marie.stenmarkaskmalm@skane.se

Teo Helkkula, läkare, Hudkliniken Skånes universitetssjukhus (SUS), Lund.

teo.helkkula@skane.se

Bertil Persson, läkare, Hudkliniken Skånes universitetssjukhus (SUS), Lund.

bertil.k.persson@skane.se



Referenser

1. Socialstyrelsen. Cancer i siffror 2018. Cancerfonden och Socialstyrelsen i samarbete Stockholm [Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikammen/cancer/>].
2. Helgadottir H, Mikiver R, Schultz K, Nielsen K, Portelli F, Lapins J, et al. Melanoma Incidence and Mortality Trends Among Patients Aged 59 Years or Younger in Sweden. *JAMA dermatology*. 2024.
3. Greene MH, Fraumeni JF. The hereditary variant of malignant melanoma. *Human Malignant Melanoma New York: Grune & Stratton*; 1979. p. 139.
4. Lindelof B, Eklund G. Analysis of hereditary component of cancer by use of a familial index by site. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9294):1696-8.
5. Hansson J, Bergenmar M, Hofer PA, Lundell G, Mansson-Brahme E, Ringborg U, et al. Monitoring of kindreds with hereditary predisposition for cutaneous melanoma and dysplastic nevus syndrome: results of a Swedish preventive program. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(19):2819-24.
6. Helgadottir H, Hoiom V, Tuominen R, Jonsson G, Mansson-Brahme E, Olsson H, Hansson J. CDKN2a mutation-negative melanoma families have increased risk exclusively for skin cancers but not for other malignancies. *International journal of cancer*. 2015;137(9):2220-6.
7. Nielsen K, Harbst K, Masback A, Jonsson G, Borg A, Olsson H, Ingvar C. Swedish CDKN2A mutation carriers do not present the atypical mole syndrome phenotype. *Melanoma research*. 2010;20(4):266-72.
8. Goldstein AM, Tucker MA. Dysplastic nevi and melanoma. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2013;22(4):528-32.
9. The Melanoma Genetics Consortium: GenoMEL, the Melanoma Genetics Consortium; 2015 [Available from: <http://genomel.org/>].
10. Melanomregistret S-S. Nationell årsrapport för hudmelanom. Diagnosår 1990-2023 Regionala cancercentrum i Samverkan2024 [2024-09]. Available from: <https://cancercentrum.se/download/18.3de350c219545ea25bd22999/1741083699568/arsrapport-swemr-1990-2023.pdf>.
11. Helgadottir H, Isaksson K, Fritz I, Ingvar C, Lapins J, Höiom V, et al. Multiple Primary Melanoma Incidence Trends Over Five Decades: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2021;113(3):318-28.
12. Helgadottir H, Hoiom V, Jonsson G, Tuominen R, Ingvar C, Borg A, et al. High risk of tobacco-related cancers in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *Journal of medical genetics*. 2014;51(8):545-52.
13. Platz A, Hansson J, Mansson-Brahme E, Lagerlof B, Linder S, Lundqvist E, et al. Screening of germline mutations in the CDKN2A and

- CDKN2B genes in Swedish families with hereditary cutaneous melanoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89(10):697-702.
14. Pissa M, Helkkula T, Appelqvist F, Silander G, Borg Å, Pettersson J, et al. CDKN2A genetic testing in melanoma-prone families in Sweden in the years 2015-2020: implications for novel national recommendations. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2021;60(7):888-96.
 15. Helgadóttir H, Höiom V, Tuominen R, Nielsen K, Jönsson G, Olsson H, Hansson J. Germline CDKN2A Mutation Status and Survival in Familial Melanoma Cases. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(11).
 16. Helgadóttir H, Tuominen R, Olsson H, Hansson J, Höiom V. Cancer risks and survival in patients with multiple primary melanomas: Association with family history of melanoma and germline CDKN2A mutation status. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(5):893-901.
 17. Pissa M, Lapins J, Sköldmark C, Helgadóttir H. Melanoma-specific survival before and after inclusion in a familial melanoma dermatologic surveillance program in CDKN2A mutation carriers and non-carriers. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2023;37(2):284-92.
 18. Helgadóttir H, Ghiorzo P, van Doorn R, Puig S, Levin M, Kefford R, et al. Efficacy of novel immunotherapy regimens in patients with metastatic melanoma with germline CDKN2A mutations. *Journal of medical genetics*. 2020;57(5):316-21.
 19. Spagnolo F, Dalmasso B, Tanda E, Potrony M, Puig S, van Doorn R, et al. Efficacy of BRAF and MEK Inhibition in Patients with BRAF-Mutant Advanced Melanoma and Germline CDKN2A Pathogenic Variants. *Cancers (Basel)*. 2021;13(10).
 20. Borg A, Sandberg T, Nilsson K, Johannsson O, Klinker M, Masback A, et al. High frequency of multiple melanomas and breast and pancreas carcinomas in CDKN2A mutation-positive melanoma families. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(15):1260-6.
 21. de Snoo FA, Bishop DT, Bergman W, van Leeuwen I, van der Drift C, van Nieuwpoort FA, et al. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(21):7151-7.
 22. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zamatkin DP, et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *The New England journal of medicine*. 1995;333(15):970-4.
 23. Cabanillas R, Astudillo A, Valle M, de la Rosa J, Alvarez R, Duran NS, Cadinanos J. Novel germline CDKN2A mutation associated with head and neck squamous cell carcinomas and melanomas. *Head & neck*. 2013;35(3):E80-4.
 24. Oldenburg RA, de Vos tot Nederveen Cappel WH, van Puijenbroek M, van den Ouweland A, Bakker E, Griffioen G, et al. Extending the p16-

- Leiden tumour spectrum by respiratory tract tumours. *Journal of medical genetics*. 2004;41(3):e31.
25. Vinarsky V, Fine RL, Assaad A, Qian Y, Chabot JA, Su GH, Frucht H. Head and neck squamous cell carcinoma in FAMMM syndrome. *Head & neck*. 2009;31(11):1524-7.
 26. Potjer TP, Kranenburg HE, Bergman W, de Vos tot Nederveen Cappel WH, van Monsjou HS, Barge-Schaapveld DQ, Vasen HF. Prospective risk of cancer and the influence of tobacco use in carriers of the p16-Leiden germline variant. *European journal of human genetics : EJHG*. 2015;23(5):711-4.
 27. Helgadóttir H, Olsson H, Tucker MA, Yang XR, Höiom V, Goldstein AM. Phenocopies in melanoma-prone families with germ-line CDKN2A mutations. *Genet Med*. 2018;20(9):1087-90.
 28. van der Velden PA, Sandkuijl LA, Bergman W, Pavel S, van Mourik L, Frants RR, Gruis NA. Melanocortin-1 receptor variant R151C modifies melanoma risk in Dutch families with melanoma. *American journal of human genetics*. 2001;69(4):774-9.
 29. Demenais F, Mohamdi H, Chaudru V, Goldstein AM, Newton Bishop JA, Bishop DT, et al. Association of MC1R variants and host phenotypes with melanoma risk in CDKN2A mutation carriers: a GenoMEL study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(20):1568-83.
 30. van der Velden PA, Sandkuijl LA, Bergman W, Hille ET, Frants RR, Gruis NA. A locus linked to p16 modifies melanoma risk in Dutch familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome families. *Genome research*. 1999;9(6):575-80.
 31. Höiom V, Edsgård D, Helgadóttir H, Eriksson H, All-Ericsson C, Tuominen R, et al. Hereditary uveal melanoma: a report of a germline mutation in BAP1. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013;52(4):378-84.
 32. Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM, Pilarski R, Stautberg M, Davidorf FH, et al. Comprehensive Study of the Clinical Phenotype of Germline BAP1 Variant-Carrying Families Worldwide. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(12):1328-41.
 33. Zhang AJ, Rush PS, Tsao H, Duncan LM. BRCA1-associated protein (BAP1)-inactivated melanocytic tumors. *Journal of cutaneous pathology*. 2019;46(12):965-72.
 34. Helgadóttir H, Schultz K, Lapins J, Vassilaki I, All-Eriksson C, Höiom V. BAP1 genetic testing among melanoma and cancer-prone families in Sweden. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2023;62(6):565-70.
 35. Lebensohn A, Ghafoor A, Bloomquist L, Royer MC, Castelo-Soccio L, Karacki K, et al. Multiple Onychopapillomas and BAP1 Tumor Predisposition Syndrome. *JAMA dermatology*. 2024;160(8):838-45.
 36. Papadakis K, Portelli F, Schultz K, Olsson Sterky H, Vassilaki I, Lapins J, et al. POT1 genetic testing in melanoma-prone families in Sweden: germline variant prevalence and tumor spectrum in identified carriers. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2025;64:1102-8.
 37. Abu Shtaya A, Kedar I, Bazak L, Basel-Salmon L, Barhom SF, Naftali M, et al. A POT1 Founder Variant Associated with Early Onset

- Recurrent Melanoma and Various Solid Malignancies. *Genes* (Basel). 2024;15(3).
38. Goldstein AM, Qin R, Chu EY, Elder DE, Massi D, Adams DJ, et al. Association of germline variants in telomere maintenance genes (POT1, TERF2IP, ACD, and TERT) with spitzoid morphology in familial melanoma: A multi-center case series. *JAAD Int.* 2023;11:43-51.
 39. Simonin-Wilmer I, Ossio R, Leddin EM, Harland M, Pooley KA, Martil de la Garza MG, et al. Population-based analysis of POT1 variants in a cutaneous melanoma case-control cohort. *Journal of medical genetics.* 2023;60(7):692-6.
 40. Sargen MR, Calista D, Elder DE, Massi D, Chu EY, Potrony M, et al. Histologic features of melanoma associated with germline mutations of CDKN2A, CDK4, and POT1 in melanoma-prone families from the United States, Italy, and Spain. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020;83(3):860-9.
 41. Potrony M, Puig-Butille JA, Ribera-Sola M, Iyer V, Robles-Espinoza CD, Aguilera P, et al. POT1 germline mutations but not TERT promoter mutations are implicated in melanoma susceptibility in a large cohort of Spanish melanoma families. *The British journal of dermatology.* 2019;181(1):105-13.
 42. Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ, Aoude LG, Quesada V, Ding Z, et al. POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma. *Nature genetics.* 2014;46(5):478-81.
 43. Shi J, Yang XR, Ballew B, Rotunno M, Calista D, Fargnoli MC, et al. Rare missense variants in POT1 predispose to familial cutaneous malignant melanoma. *Nature genetics.* 2014;46(5):482-6.
 44. Jensen MR, Jelsig AM, Gerdes AM, Hölmich LR, Kainu KH, Lorentzen HF, et al. TINF2 is a major susceptibility gene in Danish patients with multiple primary melanoma. *HGG Adv.* 2023;4(4):100225.
 45. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, Fischer C, Sucker A, Gast A, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science* (New York, NY). 2013;339(6122):959-61.
 46. Zuo L, Weger J, Yang Q, Goldstein AM, Tucker MA, Walker GJ, et al. Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nature genetics.* 1996;12(1):97-9.
 47. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, Strub T, de Lichy M, Bille K, et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature.* 2011;480(7375):94-8.
 48. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute.* 1999;91(15):1310-6.
 49. Fletcher O, Easton D, Anderson K, Gilham C, Jay M, Peto J. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *Journal of the National Cancer Institute.* 2004;96(5):357-63.
 50. Ruijs MW, Verhoef S, Wigbout G, Pruntel R, Floore AN, de Jong D, et al. Late-onset common cancers in a kindred with an Arg213Gln TP53 germline mutation. *Familial cancer.* 2006;5(2):169-74.
 51. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clinical*

- cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012;18(2):400-7.
52. Frontera NM, Ahsan MD, Chandler IR, Levi SR, Brewer JT, Weiss JM, et al. Risk of melanoma among people with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2025;201:223-34.
 53. Nan H, Kraft P, Hunter DJ, Han J. Genetic variants in pigmentation genes, pigmentary phenotypes, and risk of skin cancer in Caucasians. *International journal of cancer*. 2009;125(4):909-17.
 54. Ward KA, Lazovich D, Hordinsky MK. Germline melanoma susceptibility and prognostic genes: a review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(5):1055-67.
 55. Höiom V, Tuominen R, Kaller M, Linden D, Ahmadian A, Mansson-Brahme E, et al. MC1R variation and melanoma risk in the Swedish population in relation to clinical and pathological parameters. *Pigment cell & melanoma research*. 2009;22(2):196-204.
 56. Helgadóttir H, Schultz K, Lapins J, Höiom V. Familial features affecting the melanoma risk in CDKN2A-negative melanoma families: a study based on the Swedish Cancer Registry. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2023;62(12):1967-72.
 57. Lindstrom LS, Yip B, Lichtenstein P, Pawitan Y, Czene K. Etiology of familial aggregation in melanoma and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007;16(8):1639-43.
 58. Potjer TP, van der Grinten TWJ, Lakeman IMM, Bollen SH, Rodríguez-Gironde M, Iles MM, et al. Association between a 46-SNP Polygenic Risk Score and melanoma risk in Dutch patients with familial melanoma. *Journal of medical genetics*. 2021;58(11):760-6.
 59. Law MH, Aoude LG, Duffy DL, Long GV, Johansson PA, Pritchard AL, et al. Multiplex melanoma families are enriched for polygenic risk. *Hum Mol Genet*. 2020;29(17):2976-85.
 60. Hansen CB, Wadge LM, Lowstuter K, Boucher K, Leachman SA. Clinical germline genetic testing for melanoma. *The Lancet Oncology*. 2004;5(5):314-9.
 61. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Puig-Butille JA, Badenas C, Plana E, et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(1):e17-27.
 62. Moloney FJ, Guitera P, Coates E, Haass NK, Ho K, Khoury R, et al. Detection of primary melanoma in individuals at extreme high risk: a prospective 5-year follow-up study. *JAMA dermatology*. 2014;150(8):819-27.
 63. Watts CG, Dieng M, Morton RL, Mann GJ, Menzies SW, Cust AE. Clinical practice guidelines for identification, screening and follow-up of individuals at high risk of primary cutaneous melanoma: a systematic review. *The British journal of dermatology*. 2015;172(1):33-47.

64. Del Chiaro M, Verbeke CS, Kartalis N, Pozzi Mucelli R, Gustafsson P, Hansson J, et al. Short-term Results of a Magnetic Resonance Imaging-Based Swedish Screening Program for Individuals at Risk for Pancreatic Cancer. *JAMA surgery*. 2015;150(6):512-8.
65. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. 2020;69(1):7-17.
66. Vasen H, Ibrahim I, Ponce CG, Slater EP, Matthäi E, Carrato A, et al. Benefit of Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals: Outcome of Long-Term Prospective Follow-Up Studies From Three European Expert Centers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(17):2010-9.
67. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England journal of medicine*. 2011;365(5):395-409.
68. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(6):503-13.
69. Lalloo F, Kulkarni A, Chau C, Nielsen M, Sheaff M, Steele J, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and surveillance of BAP1 tumour predisposition syndrome. *European journal of human genetics : EJHG*. 2023;31(11):1261-9.

GODKÄNNANDE ATT BEGÄRA IN JOURNALHANDLING

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

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

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

Vänligen fyll i följande information om vederbörande patient:

Patient:

Fullständigt namn:

Personnummer:

Uppgift om cancertyp:

Diagnosår och sjukhus/klinik:

Om avliden, år:

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

Fullständigt namn:

Namnteckning:

Personnummer:



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