

## 6.5 Udredning af familiære forhold

Karin Wadt, Anne-Marie Gerdes, Krzysztof T. Drzewiecki

Ansvarlig: Anne-Marie Gerdes. Opdateret: 26-03-2012

Hos 5-10 % af patienter med melanom er der familiær forekomst og ofte ses ligeledes dysplastiske nævi.[1]

Hos hovedparten af familierne er der tale om få tilfælde af melanom, som typisk skyldes et samspil af genetiske og miljømæssige faktorer.[2-5] I disse familier er der øget risiko for melanom (under 10 gange øget risiko).

Der er 2 højrisiko-gener (CDKN2A og CDK4), hvor mutation i et af disse gener disponerer til udvikling af melanom. I internationale opgørelser findes forandring i et af disse gener i ca. 20-40 % af familier med 3 eller flere tilfælde af melanom. Således vil en del familier blive vurderet til øget risiko for melanom på baggrund af familieanamnesen, selvom der ikke er fundet forandringer i et af de kendte højrisiko gener. Såfremt nedarvningsmønsteret er foreneligt med autosomal dominant arvegang af ukendt højrisiko-gen, vil 1. gradsslægtninge til melanom patienter blive vurderet til en 10 gange øget risiko for melanom i forhold til baggrundsbefolkningen. Der foreligger ikke opgørelser over livstidsrisikoen for melanom for denne gruppe. Derudover kan melanom indgå i andre cancersyndromer bl.a. arvelig mamma-ovariecancer, arveligt retinoblastom, Li-Fraumeni's syndrom og xeroderma pigmentosum.[6] Uvealt melanom og kutant melanom kan ses i et selvstændigt syndrom eller i forbindelse med arvelig mamma-ovariecancer og mutationer i BRCA1 eller BRCA2 generne.[7]

Ved mutation i CDKN2A er det uafklaret, om der er øget risiko for andre cancers, som f.eks. pancreascancer.

<b>Tabel 6.5a. Fænotypiske risikofaktorer</b>	Relativ risiko (95 % konfidensinterval)	Relativ til	Referencer
5 eller flere atypiske nævi	10,5(5,1-21,8)	Personer med ingen atypiske nævi	2, 3
Tidligere primært kutant melanom	8,6 (8,3-8,9)	Ikke tidligere kutant melanom	4
100 eller flere nævi	6,9 (4,6-10,3)	Personer med < 15 nævi	3,7
Hud type I*	2,1 (1,7-2,6)	Personer med hudtype IV*	2
Mange fregner	2,1 (1,8-2,5)	Personer med få fregner	2
Tidligere solskoldning med vabler	2,0 (1,7-2,4)	Personer, som ikke tidligere er solskoldet	5
Blå øjne	1,5 (1,3-1,7)	Personer med mørke øjne	2

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

<b>Tabel 6.5b. Familiære risikofaktorer</b>	Relativ risiko	Relativ til	Referencer
En førstegradsslægtning med melanom	3,1	Intet melanom hos førstegradsslægtning	6
To førstegradsslægtninge med melanom	8,9	Intet melanom hos førstegradsslægtning	6

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

<b>Tabel 6.5c. Højrisiko personer</b>	Livstidsrisiko for udvikling af melanom	Referencer
Mutation i CDKN2A eller CDK4	30-75 %	8
1.gradsslægtninge i højrisiko-familier (3 tilfælde af melanom, blandt 1. eller 2. gradsslægtninge og uden fund af mutation i CDKN2A eller CDK4)	10 x øget (ift baggrundsbefolkningen)	1, 9

Hos familier med ophobede tilfælde af melanom, kan genetisk udredning, i form af verificering af familieoplysninger, gentestning og rådgivning anbefales. Kriterierne for genetisk udredning er bestemt af om der er tale om en høj-/ moderat-risiko population eller en lavrisiko population.[10]

Udredning af potentielle højrisiko personer/familier varetages af Klinisk Genetiske afdelinger.

Nedenstående ses vejledende kriterier for henvisning til Klinisk Genetisk afdeling:

1. Familier med 3 tilfælde af melanom eller pancreascancer blandt 1. eller 2. gradsslægtninge
2. 2 tilfælde af melanom blandt 1.gradsslægtninge, hvor den ene enten er <40 år eller har multiple primære melanomer
3. Personer med multiple primære melanomer
4. Påfaldende ophobning af cancer

Personer med høj risiko for melanomudvikling henvises til specialafdeling mhp årlig hudkontrol. Ved klinisk indikation kan kontrollen foregå hyppigere.

Definitioner af risikogrupper for melanomudvikling:

Personer med høj risiko for melanomudvikling har over 10 x øget risiko herfor.[9, 11]

Personer med moderat risiko for melanomudvikling har under 10x øget risiko herfor, se tabel 6.5a og 6.5b.

Ovennævnte personer skal undervises i selvundersøgning af huden og informeres om hensigtsmæssig soladfærd.[12-14] Screening og landtidsfollow-up kan overvejes idet flere prospektive studier har vist, at regelmæssig klinisk follow-up af højrisiko individer medfører at de fundne primære tumorer har en nedsat tumortykkelse, og derved bedre prognose.[15, 16] Der foreligger ikke evidens for hyppigheden af klinisk kontrol eller hvilke undersøgelser der skal foretages.

De endelige kriterier for genetisk testning og rådgivning i Danmark er under udarbejdelse.

<b>Tabel 6.5d. Evidens for højrisiko individer</b>	Evidensniveau	Referencer
Regelmæssig klinisk follow-up af højrisiko individer medfører at de fundne primære tumorer har nedsat tykkelse, og derved bedre prognose. Der foreligger ikke evidens for hyppigheden af klinisk kontrol eller hvilke undersøgelser der skal foretages	III	12-6
Personer med 3 eller flere tilfælde af melanom eller pancreas-cancer skal tilbydes henvisning til Klinisk Genetisk afdeling mhp genetisk udredning. Familier med to tilfælde, især hvis en person har multiple primære har muligvis også gavn heraf	II	10, 17

<b>Tabel 6.5e. Anbefaling for højrisiko personer</b>	Anbefalingsgrad
Højrisiko personer anbefales selvundersøgelse af huden en gang om måneden. Personen og pårørende skal undervises i undersøgelse af huden. Årlig klinisk helkrops hudkontrol på special-afdeling	C
Udredning ved Klinisk Genetisk afdeling anbefales ved familier med 3 tilfælde af melanom eller pancreascancer blandt 1. eller 2. gradsslægtninge eller ved 2 tilfælde af melanom blandt 1.gradsslægtninge, hvor den ene enten er < 40 år eller har multiple primære melanomer. Derudover anbefales udredning hos personer med multiple primære melanomer eller hos familier med påfaldende ophobning af cancer	B - D

#### Reference List

1. Newton JA, Bataille V, Griffiths K, Squire JM, Sasieni P, Cuzick J *et al.* How common is the atypical mole syndrome phenotype in apparently sporadic melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1993; **29**(6): 989-996.
2. Bradford PT, Freedman DM, Goldstein AM, Tucker MA. Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma. *Arch Dermatol* 2010; **146**(3): 265-272.

3. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005; **41**(1): 45-60.
4. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005; **41**(14): 2040-2059.
5. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005; **41**(1): 28-44.
6. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: effects of proband and age. *J Invest Dermatol* 2003; **120**(2): 217-223.
7. Abdel-Rahman M, , Pilarski R, Cebulla CM, Massengill JB, Christopher BN *et al.* Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers. *J Med Genet* 2011; **48**(12): 856-859.
8. Begg CB, Orlow I, Hummer AJ, Armstrong BK, Krickler A, Marrett LD *et al.* Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**(20): 1507-1515.
9. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005; **365**(9460): 687-701.
10. Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, Banks KC, Asgari MM, Bergman W *et al.* Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2009; **61**(4): 677-14.
11. Bishop JN, Harland M, Randerson-Moor J, Bishop DT. Management of familial melanoma. *Lancet Oncol* 2007; **8**(1): 46-54.
12. Berwick M, Begg CB, Fine JA, Roush GC, Barnhill RL. Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. *J Natl Cancer Inst* 1996; **88**(1): 17-23.
13. Carli P, de G, V, Palli D, Maurichi A, Mulas P, Orlandi C *et al.* Dermatologist detection and skin self-examination are associated with thinner melanomas: results from a survey of the Italian Multidisciplinary Group on Melanoma. *Arch Dermatol* 2003; **139**(5): 607-612.
14. Hamidi R, Peng D, Cockburn M. Efficacy of skin self-examination for the early detection of melanoma. *Int J Dermatol* 2010; **49**(2): 126-134.
15. Masri GD, Clark WH, Jr., Guerry D, Halpern A, Thompson CJ, Elder DE. Screening and surveillance of patients at high risk for malignant melanoma result in detection of earlier disease. *J Am Acad Dermatol* 1990; **22**(6 Pt 1): 1042-1048.
16. van der Rhee JI, de Snoo FA, Vasen HF, Mooi WJ, Putter H, Gruis NA *et al.* Effectiveness and causes for failure of surveillance of CDKN2A-mutated melanoma families. *J Am Acad Dermatol* 2011; **65**(2): 289-296.

17. Kasparian NA, Meiser B, Butow PN, Simpson JM, Mann GJ. Genetic testing for melanoma risk: a prospective cohort study of uptake and outcomes among Australian families. *Genet Med* 2009; **11**(4): 265-278.