

Genetiske fund giver nye muligheder for udredning af arveligt malignt melanom

Karin Anna Wallentin Wadt¹, Krzysztof Tadeusz Drzewiecki² & Anne-Marie Axø Gerdes¹

RESUME

Danmark er et højrisikoland for malignt melanom (MM), og igennem de seneste ti år er MM den kræftform, hvis incidens er steget mest i Danmark. Hos 5-10% af patienterne med MM forekommer der tilfælde af MM i familien, hvilket både kan skyldes genetiske og miljømæssige faktorer. Der findes to kendte højrisikogener, som nedarves med autosomal dominant arvegang og hovedsageligt disponerer for MM. De genetiske faktorer, som medfører øget risiko for MM, beskrives i denne oversigtsartikel, og problemstillingen om genetisk rådgivning i familier, der er i højrisiko for MM, belyses.

I Danmark var der i 2009 registreret 1.818 tilfælde af malignt melanom (MM). Dette svarer til en alderstandardiseret incidens på over 30 pr. 100.000 indbyggere. I perioden 2000-2009 steg incidensen med over 55%. Det er den største stigning blandt alle kræftformer, der var registreret i Danmark i denne periode [1]. Danmark er et højrisikoland for MM, og til sammenligning var den alderstandardiserede incidens i f.eks. Storbritannien i 2008 henholdsvis 15,9 for mænd og 16,6 for kvinder [2]. Den betydelige øgning af forekomsten af MM skyldes formentlig øget soleksposering, solskoldninger og brug af solarier. Især intermitterende soleksposering menes at medføre større risiko for kutant MM end mere kronisk soleksposering [3, 4]. Der er hypoteser om forskellig patogenese til MM afhængig af den anatomiske placering, f.eks. ses der hyppigt mutationer i *BRAF*-genet i MM-tumorer, som udvikles på områder, der har været udsat for intermitterende soleksposering [5]. *BRAF*-genet koder for en serin-threonin-specifik proteinkinase, som sammen med andre proteiner er med til at regulere *mitogen-activated protein-kinase/extracellular signal-regulated kinase-signal pathway*. Denne *pathway* har betydning for celledeling, differentiering, senescens og apoptose/overlevelse [5]. Ved MM er *BRAF* muteret i 20-80% af tilfældene, og 90% skyldes en bestemt mutation, V600E [5]. P.t. er der fase III-studier i gang vedrørende behandling af metastaserende MM med medicin rettet mod V600E-mutationen (vemurafenib) [6].

En foreløbig opgørelse fra Dansk Melanom Gruppens register har vist, at ca. 6% af patienterne har

anført andre tilfælde af MM i familien. Dette er i overensstemmelse med internationale publikationer, hvor man har fundet familiær forekomst af MM hos 5-10% af patienter og ofte i kombination med dysplastiske naevi [7]. Ophobning af MM i familier kan skyldes både genetiske og miljømæssige faktorer. I familier, hvor der er mange personer med MM og tilfælde af multiple MM, er arvegangen oftest forenelig med autosomal dominant arvegang med nedsat penetrans. I en stor del af de familier, hvor der er få tilfælde af MM, er der tale om multifaktoriel arvegang, hvor både genetiske og miljømæssige faktorer spiller ind. I tvillingestudier har man påvist, at antallet af naevi formentlig er genetisk bestemt [8], og et højt antal af naevi er en potent risikofaktor for MM [9]. Personer, der har en førstegradsslægtning med MM, har en relativ risiko (RR) på 3,1, og med to førstegradsslægtninge er RR 8,9. Personer, der har en andengradsslægtning med MM, har en RR på 1,6 [10, 11]. I **Tabel 1** vises risikofaktorer for MM.

Arveligt MM er karakteriseret ved yngre alder på diagnosetidspunktet, tyndere MM-tumorer og en højere frekvens af multiple læsioner [12, 13] end ikke-arveligt MM, og endvidere kan MM forekomme ved

OVERSIGTSARTIKEL

1) Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet
2) Klinik for Plastikkirurgi, Brystkirurgi & Brandsårsbehandling, Rigshospitalet

TABEL 1

Risikofaktorer for malignt melanom. Kilde: GenoMEL.

Reference	Relativ til	Risikofaktor	Relativ risiko (95% konfidens-interval)
<i>Gandini et al</i> , 2005 [9]	Ingen atypiske naevi	≥ 5 atypiske naevi	10,5 (5,1-21,8)
<i>Bradford et al</i> , 2010	Ikke tidligere kutant MM	Tidligere primært kutant MM	8,6 (8,3-8,9)
<i>Gandini et al</i> , 2005 [9]	< 15 naevi	≥ 100 naevi	6,9 (4,6-10,3)
<i>Gandini et al</i> , 2005 [3]	Hudtype IV ^a	Hudtype I ^a	2,1 (1,7-2,6)
<i>Gandini et al</i> , 2005 [3]	Få fregner	Mange fregner	2,1 (1,8-2,5)
<i>Gandini et al</i> , 2005	Ingen tidligere solskoldning	Tidligere solskoldning med vabler	2,0 (1,7-2,4)
<i>Gandini et al</i> , 2005 [3]	Mørke øjne	Blå øjne	1,5 (1,3-1,7)

MM = malignt melanom.

a) Baseret på *Fitzpatrick's* inddeling i hudtype I-VI på baggrund af hud-, hår- og øjenfarve, fregner samt hudreaktion på sollys. Kaukasider har typisk hudtype I-IV. Hudtype V er mørk brun og hudtype VI er sort. Hudtype I: bleg hud, fregner, ofte rødt hår, blågrønne øjne; bliver altid solskoldet og aldrig brun. Hudtype IV: mørk hud, mørkt hår, brune øjne; bliver sjældent solskoldet og altid brun. Forfatter kan kontaktes mhp. fuldstændig referenceliste til ovenstående tabel.



FAKTABOKS

Arveligt malignt melanom i forhold til andre melanomer er karakteriseret ved:

Familieanamnese

Yngre alder ved diagnose

Tyndere tumorer

Hyppigere multiple tumorer

To højrisikogener: *CDKN2A* (ca. 40%) og *CDK4*

Autosomal dominant arvegang med nedsat penetrans

Øget risiko for pancreascancer ved bestemte *CDKN2A*-mutationer

visse cancersyndromer. Derudover er der fundet to højrisikogener (*CDKN2A* og *CDK4*), hvor mutation disponerer for udvikling af MM. Der er øget risiko for MM ved følgende cancersyndromer: arveligt retinoblastom, Li-Fraumenis syndrom og xeroderma pigmentosum. I sjældne tilfælde kan MM ses ved arvelig mamma-ovarie-cancer med *BRCA2*-mutationer.

MATERIALE OG METODER

Der blev gennemført en systematisk litteraturnemgang frem til maj 2011 ved søgning i PubMed, *all fields* med søgeordene: *hereditary melanoma*, *inherited melanoma*, *CDKN2A hereditary*, *CDKN2A inherited*, *CDK4 melanoma* (860 artikler). Ikke-relevante artikler, der blev fundet ved søgningen, blev frasorteret. Referencerne i den relevante litteratur blev gennemgået for at opspore yderligere artikler. Der blev ikke fundet relevante Cochraneanalyser. Kun engelsk- og dansksproget litteratur blev medtaget. Oversigten er baseret på en kritisk udvælgelse af de væsentligste referencer. Der er lagt vægt på artikler, der er baseret på det største antal patienter.

GENER

Der er fundet høj- og lavpenetrante gener, som disponerer for MM. Højpenetrante gener er gener, hvor en sygdomsfremkaldende mutation hos en person medfører en høj livstidsrisiko for MM, hvorimod en mutation i et lavpenetrant gen medfører en beskedent øget livstidsrisiko for MM.

Højpenetrante gener

I omkring 2% af tilfældene af MM findes der forandringer i et af to højrisikogener [14], som disponerer for MM, *CDKN2A* (9p21) og *CDK4* (12q14).

Mutationer i *CDKN2A* (9p21) er hyppigst forekommende. *CDKN2A*-genet har to *splice*-varianter og koder for to proteiner, dels for en cyklinafhængig kinaseinhibitor p16 og dels for p14ARF (Figur 1).

p16 og p14ARF regulerer to kritiske checkpoints i cellecyklus: retinoblastom og p53 (Figur 2). Retinoblastomproteinet kodes af *RB1*-genet, hvor *germline*-mutationer forårsager arveligt retinoblastom. p53-proteinet kodes af *TP53*-genet, hvor *germline*-mutationer forårsager Li-Fraumenis syndrom.

Der er rapporteret om familier med *germline*-mutationer i *CDKN2A* fra Europa, USA og Australien.

Sandsynligheden for at påvise en *CDKN2A*-mutation stiger jo flere afficerede personer, der er i familien. Hos 50% af de europæiske familier med mindst tre MM-tilfælde var der *CDKN2A*-mutationer, mens dette kun var tilfældet hos 5-10% af familierne med to tilfælde [14, 15]. Sandsynligheden for at påvise en *CDKN2A*-mutation er lavere i højrisikolande, og f.eks. er der kun fundet mutation i *CDKN2A* hos 12% af de australske familier med tre tilfælde af MM og hos 1,5% af familierne med to tilfælde af MM. Hos de engelske og australske *CDKN2A*-positive familier ser det ud til, at der kun forekommer MM, mens de identificerede familier i Holland og USA formodentlig også har øget risiko for pancreascancer [16, 17].

CDKN2A-mutationer, som kun afficerer p14ARF, er sjældne og ser ud til at disponere fortrinsvis for MM, men muligvis også for forskellige neurale tumorer, hvoraf den hyppigst rapporterede er astrocytom [18-20].

Det andet højpenetrante gen, som kan være muteret i MM-familier, er *CDK4* [21], som koder for et protein, der binder sig til p16. Disse familier er ekstremt sjældne, og der er kun beskrevet to mutationer (*R24H* og *R24C*) [22]. Disse mutationer medfører, at det muterede protein ikke binder p16 og derved ikke hæmmer RB1-kinase-aktivitet [23].

Lavpenetrante gener

Der er beskrevet en række lavpenetrante gener, hvor den kliniske betydning er uafklaret. De er typisk fundet i *genome-wide*-associationsstudier (GWAS) med anvendelse af genvarianter, som kaldes *single nucleotide polymorphisms* (SNPs). Ved GWAS foretages SNP-analyse af en gruppe personer med en bestemt sygdom, og efterfølgende sammenlignes resultatet med SNP-analyse udført hos en kontrolgruppe. Hvis nogle SNPs er hyppigere hos gruppen med en bestemt sygdom, ses der en association mellem varianten og sygdommen, men ikke nødvendigvis en umiddelbar årsagssammenhæng.

MC1R (16q24.3) koder for melanocytstimulerende hormon (MSH)-receptoren og har afgørende betydning for variation i hår- og hudpigmentering [24]. *MC1R*-genet er polymorft, og der er beskrevet mere end 85 varianter. Bærere af varianter, der er associeret med rødt hår, lys hud og fregner (RHC),

men også enkelte varianter, som ikke er associeret med rødt hår, har en øget RR for MM med op til 2,5 [25]. I funktionelle studier har man påvist, at nogle varianter ændrer den biokemiske funktion, som medfører lavere produktion af cAMP ved stimulation af receptoren med MSH, hvilket kan forklare en lavere omdannelse af det gul-rødlige pheomelanin til det mørkere eumelanin. Endvidere har man i nogle studier fundet øget risiko for MM hos bærere af betydende varianter i *MC1R* efter korrektion for pigmentfænotype, hvilket indikerer, at der også er en ikkepigment-pathway, som har betydning for udvikling af MM [25-27].

Der er påvist en additiv effekt af *MC1R*-varianter og *CDKN2A*-mutationer. I et studie har man påvist, at penetransen af *CDKN2A*-mutationer øges fra 50% til 84% ved tilstedeværelse af en betydende *MC1R*-variant, og debutalderen for MM ændres fra 58,1 år til 37,8 år [28]. I en anden undersøgelse har man påvist en fem gange øgning af oddsratio for MM hos *CDKN2A*-positive personer, som havde to *MC1R*-varianter associeret med RHC i forhold til *CDKN2A*-positive personer, som kun havde en non-RHC-variant. Denne undersøgelse viste også, at jo flere *MC1R*-varianter en *CDKN2A*-positiv person havde, jo større var risikoen for MM [29].

Der er ved GWAS fundet association med øget risiko for MM ved følgende gener: *TYR* (11q14-21), *MTAP* (9p21), *PLA2G6* (22q13.1), *ASIP* (20q11.2) og *TYRP1* (9p23) [30, 31]. Det er endnu uafklaret, om og hvorledes disse gener kan være involveret i patogenesen af MM.

GENETISK RÅDGIVNING OG ETISKE OVERVEJELSER

Genetisk testning som led i rutinemæssig diagnostisk udredning er endnu præmaturot, da der er for lidt viden om betydningen af en patogen mutation i de pågældende gener. Imidlertid er der indikation for udredning af familier med ophobning af MM, men i projektregi mhp. yderligere karakterisering af arveligt MM i Danmark.

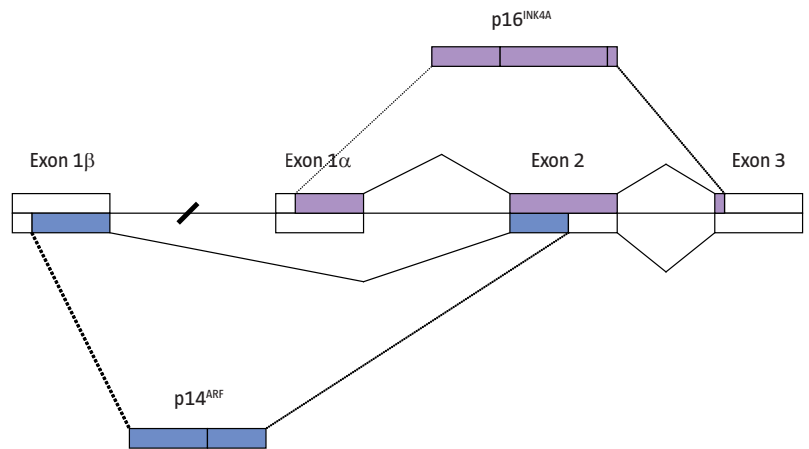
Indikationen for genetisk rådgivning om arveligt MM er ikke internationalt ens, idet den afhænger af hyppigheden af MM i det pågældende land eller geografiske område. Der henvises til **Tabel 2**, hvor forslag til kriterier for gentest i lavincidensområder kontra moderat-høj-incidensområder fremgår. Idet MM som tidligere omtalt kan ses ved andre arvelige cancersyndromer, vil der ved genetisk rådgivning indhentes dokumentation for cancertilfælde i familien mhp. at afdække en evt. arvelig cancerdisposition.

Der er fortsat uklarheder om betydningen af mutationer i *CDKN2A* og *CDK4*. Det er imidlertid sikkert, at en person, som bærer en patogen mutation i et af

disse gener, har en høj livstidsrisiko for at få MM, og personen bør tilbydes årlig hudundersøgelse på en specialafdeling i samarbejde med en klinisk genetisk afdeling. Endvidere vil det være relevant med målrettet information til bærere af en patogen mutation om hensigtsmæssig adfærd i solen, idet de i stor udstrækning skal tilrådes at være påpasselige med at opholde

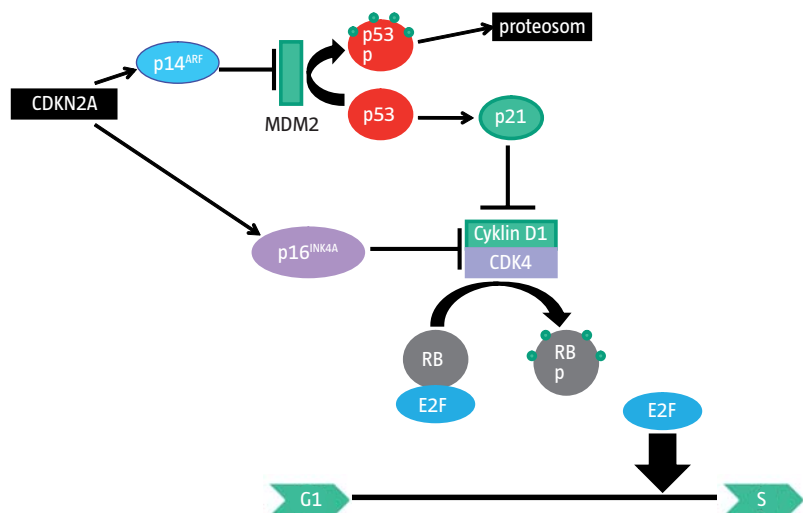
FIGUR 1

Alternative transcripts of *CDKN2A*-locus. Hele exon 1α, 2, og 3 danner mRNA, som koder for p16^{INK4A}. Hele exon 1β, 2 og 3 danner mRNA, som koder for p14^{ARF}. Der er med farve angivet, hvilke dele af exonerne, som koder for translaterede områder, og ikke farvebelagte dele af de pågældende exoner er untranslated regions.



FIGUR 2

p16^{INK4A} hæmmer den cyklinafhængige kinase CDK4, hvorved cellen kommer i S-fase, idet retinoblastomproteinet (RB) forbliver hypofosforyleret og derved inaktivt. Inaktivering af p16^{INK4A} medfører en cyklinafhængig kinasemedieret fosforylering af RB og efterfølgende en frigivelse af E2F-transkriptionsfaktor, hvilket er en potent stimulator af DNA-kopiering i S-fasen. p14^{ARF} hæmmer MDM2, som er en ubiquitinligase, der medfører proteosomnedbrydning af p53. Således vil hæmning af p14^{ARF} medføre MDM2-medieret inaktivering af p53.





TABEL 2

Kriterier for genetisk testning af *CDKN2A* og *CDK4* [32].

Lavrisiko-incidensområde for malignt melanom

2 synkron eller metakrone primære MM hos 1 person eller familie med mindst 1 tilfælde af invasiv MM og 1 tilfælde af MM eller pancreascancer hos 1.- eller 2.-grads-slægtning i samme gren af familien

Moderat-højrisiko-incidensområde for malignt melanom

3 synkron eller metakrone primære MM hos 1 person eller familie med mindst 1 tilfælde af invasiv MM og 2 tilfælde af invasiv MM og/eller pancreascancer hos 1.- eller 2.-grads-slægtninge i samme gren af familien

MM = malignt melanom.

sigt solen, benytte tøj og solhat til beskyttelse mod solen samt ikke benytte solarier.

Vedrørende patogen mutation i *CDKN2A* er risikoen for andre cancere ikke klarlagt. Det ser ud, som om at specifikke mutationer i *CDKN2A* medfører øget risiko for pancreascancer, men patogenesen er ikke klarlagt. I de engelske og australske *CDKN2A*-positive familier forekommer der umiddelbart kun MM, mens de identificerede familier i Holland og USA ser ud til også at have øget risiko for pancreascancer [16, 17]. I en international opgørelse af 178 familier med *CDKN2A*-mutationer var der rapporteret om et eller flere tilfælde af pancreascancer i 28% af familierne [20]. I en hollandsk opgørelse af en *founder*-mutation i *CDKN2A* var der op til 25% livstidsrisiko for at få pancreascancer [33], og ved en førstegangsendoskopisk ultralydundersøgelse af 13 *CDKN2A*-positive patienter påviste man pancreascancer hos to [34].

Penetransen og *modifiers* for *CDKN2A*-mutationer er ikke fuldstændigt fastlagt. En undersøgelse, hvor udgangspunktet var familier med familiær forekomst af MM, viste en livstidsrisiko for MM hos 80 *CDKN2A*-positive familier på 58% i Europa og 91% i Australien [17]. I en anden opgørelse, hvor udgangspunktet var molekylærgenetisk undersøgelse af *CDKN2A* hos 3.626 patienter med MM, påvistes mutationer hos 65 patienter og en estimeret penetrans i familierne på 28% [14]. I denne populationsbaserede undersøgelse var det kun 27% af mutationerne i *CDKN2A*, som påvirkede både p16 og p14ARF, hvorimod 64% af mutationerne påvirkede begge proteiner i undersøgelsen, der var baseret på familier med multiple tilfælde af MM. Derved kan en større del af mutationerne have en øget penetrans af MM, idet begge *pathways* bliver påvirket [35].

Endvidere er det kendt, at der er manglende korrelation i familier mellem atypiske naevi/dysplastiske naevi (større end 5 mm i diameter, uregelmæssige med vekslende pigmentering) og *CDKN2A*-mutations-status. Dette betyder, at personer, der er fra *CDKN2A*-positive familier og ikke har atypiske naevi, alligevel kan være bærere af en patogen mutation og have en høj livstidsrisiko for MM. Det er således vigtig

at tilbyde præsymptomatisk testning mhp. at få afklaret bærerstatus. Omvendt kan risikoen for MM for ikkemutationsbærere i en *CDKN2A*-familie være forhøjet, hvis personen har atypiske naevi [3, 32]. I en tysk og en svensk undersøgelse har man fundet, at henholdsvis 5% og 19% af en befolkning havde mindst et atypisk naevus [36, 37], og forekomst af atypiske naevi i *CDKN2A*-positive familier kan derved opstå af tilfældige årsager.

I en undersøgelse fra Holland [38] har man påvist, at patienter, som følger regelmæssige kliniske kontroller, får diagnosticeret melanomer i tidligere stadier end patienter, som ikke kontrolleres. Der er dog ingen evidens for, hvor ofte patienterne bør undersøges, og i hvilket omfang de og deres pårørende skal instrueres i selvundersøgelse af huden.

Flere studier har vist, at overraskende mange personer med familieanamnese for MM eller personer, som tidligere har haft MM, fortsat ikke bruger solbeskyttelse og fortsat forsøger at blive solbrune [39]. Hyppig solbadning, brug af solarier og solskoldninger er rapporteret i familier med øget risiko for MM. I et studie har man påvist, at genetisk rådgivning, testning og information til højrisiko-MM-familier medførte en øget vilje og intention til at følge et hud-*surveillance*-program, foretage selvundersøgelse af huden og følge råd om solbeskyttende adfærd [39].

Generelt anbefaler man ikke præsymptomatisk testning af mindreårige ved genetiske sygdomme, medmindre der er fare for barnets helbred. Dette er begrundet i, at det skal være den enkelte person, der tager stilling til ønsket om præsymptomatisk testning efter grundig information om konsekvenserne af en genetisk testning. Forekomst af MM før 18-årsalderen er sjældent i *CDKN2A*-positive familier, men er rapporteret ned til 12-årsalderen. I et studie med 61 voksne fra *CDKN2A*-mutations-positive familier blev der spurgt til holdningen til præsymptomatisk testning af mindreårige, og 86,9% gik ind for testning af mindreårige, men med den væsentlige begrundelse, at dette ville medføre øget solbeskyttende adfærd og øget observation af modermærker hos mutationspositive børn. Soleksponering i barndommen er

en signifikant risikofaktor for MM, og teenagere er generelt svære at nå mht. solbeskyttende adfærd, idet solbrun hudfarve opfattes som attraktiv [40].

Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet, og Klinik for Plastikkirurgi, Brystkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet, er sammen med Dansk Melanom Gruppe ved at iværksætte et forskningsprojekt mhp. nærmere karakterisering af arveligt MM i Danmark. Dette foregår i samarbejde med GenoMEL, et internationalt nonprofitkonsortium bestående af grupper, der beskæftiger sig med arveligt MM. Ud fra Dansk Melanom Gruppens register vil vi identificere risikopersoner og tilbyde genetisk testning i projektregi af de to højrisikogener (*CDKN2A* og *CDK4*) samt *MC1R*. Derudover vil vi i projektregi teste for flere potentielle lavrisikogener. I udvalgte familier vil der blive foretaget *whole exome sequencing* af afficerede fjerne familiemedlemmer mhp. at finde et nyt højrisikogen. Vi håber med projektet at få fastlagt relevante henvisningskriterier for udredning af arveligt MM i Danmark, og i projektet vil vi undersøge, om der i højrisikofamilier også er øget risiko for pancreascancer eller andre cancere.

KORRESPONDANCE: Karin Anna Wallentin Wadt, Klinisk Genetisk Afdeling 4062, Blegdamsvej 9, Rigshospitalet, 2100 København Ø.
E-mail: karin.wadt@rh.regionh.dk

ANTAGET: 7. oktober 2011

FØRST PÅ NETTET: 21. november 2011

INTERSEKONFLIKTER: Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Cancerregister 2009, Sundhedstilsynet. <http://www.sst.dk/Indberetning%20og%20statistik/Cancerregisteret.aspx> (2. aug 2011).
2. Office for National Statistics. Cancer incidence and mortality in the UK. June 2011. <http://publications.cancerresearchuk.org/cancerstats/statsincidence/incidence2012.html> (26 okt 2011).
3. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005;41:2040-59.
4. Chang YM, Barrett JH, Bishop DT et al. Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. *Int J Epidemiol* 2009;38:814-30.
5. Platz A, Eghazi S, Ringborg U et al. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. *Mol Oncol* 2008;1:395-405.
6. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.
7. Newton JA, Bataille V, Griffiths K et al. How common is the atypical mole syndrome phenotype in apparently sporadic melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1993;29:989-96.
8. Wachsmuth RC, Gaut RM, Barrett JH et al. Heritability and gene-environment interactions for melanocytic nevus density examined in a U.K. adolescent twin study. *J Invest Dermatol* 2001;117:348-52.
9. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma. I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005;41:28-44.
10. Larson AA, Leachman SA, Eliason MJ et al. Population-based assessment of non-melanoma cancer risk in relatives of cutaneous melanoma probands. *J Invest Dermatol* 2007;127:183-8.
11. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: effects of proband and age. *J Invest Dermatol* 2003;120:217-23.
12. Barnhill RL, Roush GC, Titus-Ernstoff L et al. Comparison of nonfamilial and familial melanoma. *Dermatology* 1992;184:2-7.
13. Kopf AW, Hellman LJ, Rogers GS et al. Familial malignant melanoma. *JAMA* 1986;256:1915-9.
14. Begg CB, Orlow I, Hummer AJ et al. Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1507-15.
15. Goldstein AM, Chan M, Harland M et al. Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents. *J Med Genet* 2007;44:99-106.
16. Lynch HT, Fusaro RM. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. *Pancreas* 1991;6:127-31.
17. Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:894-903.
18. Randerson-Moor JA, Harland M, Williams S et al. A germline deletion of p14(ARF) but not CDKN2A in a melanoma-neural system tumour syndrome family. *Hum Mol Genet* 2001;10:55-62.
19. Hewitt C, Lee WC, Evans G et al. Germline mutation of ARF in a melanoma kindred. *Hum Mol Genet* 2002;11:1273-9.
20. Goldstein AM, Chan M, Harland M et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res* 2006;66:9818-28.
21. Zuo L, Weger J, Yang Q et al. Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat Genet* 1996;12:97-9.
22. Soufir N, Avril MF, Chompret A et al. Prevalence of p16 and CDK4 germline mutations in 48 melanoma-prone families in France. The French Familial Melanoma Study Group. *Hum Mol Genet* 1998;7:209-16.
23. Bartkova J, Lukas J, Guldberg P et al. The p16-cyclin D/Cdk4-pRb pathway as a functional unit frequently altered in melanoma pathogenesis. *Cancer Res* 1996;56:5475-83.
24. Rees JL. Genetics of hair and skin color. *Annu Rev Genet* 2003;37:67-90.
25. Raimondi S, Sera F, Gandini S et al. MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;122:2753-60.
26. Beaumont KA, Liu YY, Sturm RA. The melanocortin-1 receptor gene polymorphism and association with human skin cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2009;88:85-153.
27. Robinson S, Dixon S, August S et al. Protection against UVR involves MC1R-mediated non-pigmentary and pigmentary mechanisms in vivo. *J Invest Dermatol* 2010;130:1904-13.
28. Box NF, Duffy DL, Chen W et al. MC1R genotype modifies risk of melanoma in families segregating CDKN2A mutations. *Am J Hum Genet* 2001;69:765-73.
29. Demenais F, Mohamdi H, Chaudru V et al. Association of MC1R variants and host phenotypes with melanoma risk in CDKN2A mutation carriers: a GenoMEL study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1568-83.
30. Bishop DT, Demenais F, Iles MM et al. Genome-wide association study identifies three loci associated with melanoma risk. *Nat Genet* 2009;41:920-5.
31. Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN et al. ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2008;40:886-91.
32. Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W et al. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:677-14.
33. de Snoo FA, Bishop DT, Bergman W et al. Increased risk of cancer other than melanoma in CDKN2A founder mutation (p16-Leiden)-positive melanoma families. *Clin Cancer Res* 2008;14:7151-7.
34. Poley JW, Kluijff I, Gouma DJ et al. The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2175-81.
35. Berwick M, Orlow I, Hummer AJ et al. The prevalence of CDKN2A germ-line mutations and relative risk for cutaneous malignant melanoma: an international population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1520-5.
36. Stierner U, Augustsson A, Rosdahl I et al. Regional distribution of common and dysplastic naevi in relation to melanoma site and sun exposure. *Melanoma Res* 1992;1:367-75.
37. Schäfer T, Merkl J, Klemm E et al. The epidemiology of nevi and signs of skin aging in the adult general population: Results of the KORA-survey 2000. *J Invest Dermatol* 2006;126:1490-6.
38. van der Rhee J, de Snoo FA, Vasen HF et al. Effectiveness and causes for failure of surveillance of CDKN2A-mutated melanoma families. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:289-96.
39. Aspinwall LG, Leaf SL, Kohlmann W et al. Patterns of photoprotection following CDKN2A/p16 genetic test reporting and counseling. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:745-57.
40. Taber JM, Aspinwall LG, Kohlmann W et al. Parental preferences for CDKN2A/p16 testing of minors. *Genet Med* 2010;12:823-38.