



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



OPINION D'EXPERT

Recommandations pour le diagnostic de prédisposition génétique au mélanome cutané et pour la prise en charge des personnes à risque



Recommendations for genetic testing and management of individuals genetically at-risk of cutaneous melanoma

M.-F. Avril^a, P. Bahadoran^b, O. Cabaret^c, O. Caron^d,
A. de la Fouchardière^e, F. Demenais^f, L. Desjardins^g,
T. Frébourg^h, P. Hammelⁱ, M.-T. Leccia^j, F. Lesueur^k,
E. Mahé^l, L. Martin^m, E. Maubec^{f,n}, A. Remenieras^o,
S. Richard^p, C. Robert^q, N. Soufir^r,
D. Stoppa-Lyonnet^s, L. Thomas^t, P. Vabres^u,
B. Bressac- de Paillerets^{c,*}

^a Service de dermatologie, groupe hospitalier Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP, pavillon Tarnier, 89, rue d'Assas, 75006 Paris, France

^b Inserm U895, service de dermatologie, hôpital Archet 2, CHU, 151, route Saint-Antoine-Ginestiere, BP 79, 06200 Nice cedex 3, France

^c Service de génétique, département de biologie et pathologie médicales, Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France

^d Consultation d'oncogénétique, Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

^e Département de biopathologie, centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon, France

^f Inserm, UMR946, variabilité génétique et maladies humaines, fondation Jean-Dausset, CEPH, 27, rue Juliette-Dodu, 75010 Paris, France

^g Service d'ophtalmologie, institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75231 Paris cedex 05, France

^h Inserm U1079, service de génétique, CHU de Rouen, IRIB, faculté de médecine et de pharmacie, 22, boulevard Gambetta, 76183 Rouen cedex, France

ⁱ Service de gastro-entérologie-pancréatologie, hôpital Beaujon, AP-HP, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92118 Clichy cedex, France

^j Service de dermatologie, CHU Michallon, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : brigitte.bressac@gustaveroussy.fr (B. Bressac- de Paillerets).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2014.09.606>

0151-9638/© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

^k Inserm U900, équipe épidémiologie génétique des cancers, institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris cedex 05, France

^l Service de dermatologie, centre hospitalier Victor-Dupouy, 69, rue du Lieutenant-Colonel-Prud'hon, 95107 Argenteuil cedex, France

^m Service de dermatologie, CHU d'Angers, université d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France

ⁿ Service de dermatologie, hôpital Bichat, AP-HP, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

^o Département d'oncologie génétique, institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard Saint-Marguerite, 13273 Marseille cedex 9, France

^p Service d'urologie, hôpital Bicêtre, Centre expert national cancers rares INCa PREDIR, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France

^q Service de dermatologie, Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France

^r Inserm U976, laboratoire de génétique moléculaire, unité fonctionnelle de génétique, hôpital Xavier-Bichat-Claude-Bernard, AP-HP, Paris 7 université, 75018 Paris, France

^s Inserm U830, service de génétique, département de biologie des tumeurs, institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75231 Paris cedex 05, France

^t Service de dermatologie, centre hospitalier Lyon Sud, université Lyon 1, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite cedex, France

^u Service de dermatologie, CHU de Dijon, BP 77908, 21079 Dijon cedex, France

Reçu le 21 mars 2014 ; accepté le 1^{er} septembre 2014

Disponible sur Internet le 14 novembre 2014

MOTS CLÉS

Mélanome ;
Prédisposition
génétique ;
Prescription ;
Prise en charge

Résumé Le mélanome cutané est une maladie multifactorielle résultant des effets et interactions de facteurs environnementaux et génétiques. Plusieurs gènes de prédisposition ont été identifiés ces dernières années ; il s'agit de gènes conférant un risque élevé (*CDKN2A*, *CDK4* et *BAP1*) ou un risque intermédiaire (*MITF* et *MC1R*). L'objet de ce travail d'experts était de définir les situations cliniques incontournables justifiant la prescription d'analyses génétiques, d'exposer le déroulement de ces analyses et de proposer des recommandations de prise en charge des personnes à risque. Du fait des contraintes réglementaires, il est préférable de travailler en tandem «dermatologue-généticien». Les situations cliniques retenues sont la présence d'au moins deux cas de mélanomes cutanés invasifs, vérifiés histologiquement, diagnostiqués avant 75 ans chez deux apparentés au premier ou au deuxième degré, ou chez le même individu. L'association, chez une même personne ou dans une branche parentale, d'un mélanome cutané invasif à un mélanome oculaire, un cancer du pancréas, un cancer du rein, un mésothéliome ou une tumeur du système nerveux central représente également une indication d'analyse génétique. Les propositions de prise en charge reposent sur une photoprotection bien conduite et une surveillance dermatologique modulée selon le statut génétique. De plus, selon le gène en cause et les antécédents familiaux, il existe des risques tumoraux associés nécessitant une prise en charge spécifique (mélanome oculaire, cancer du pancréas...). Du fait des progrès rapides dans le domaine de la génétique, ces recommandations sont susceptibles d'évoluer rapidement.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Melanoma;
Genetic
predisposition;
Genetic testing;
Counselling

Summary Cutaneous melanoma is a multifactorial disease resulting from both environmental and genetic factors. Five susceptibility genes have been identified over the past years, comprising high-risk susceptibility genes (*CDKN2A*, *CDK4*, and *BAP1* genes) and intermediate-risk susceptibility genes (*MITF*, and *MC1R* genes). The aim of this expert consensus was to define clinical contexts justifying genetic analyses, to describe the conduct of these analyses, and to propose surveillance recommendations. Given the regulatory constraints, it is recommended that dermatologists work in tandem with a geneticist. Genetic analysis may be prescribed when at least two episodes of histologically proven invasive cutaneous melanoma have been diagnosed before the age of 75 years in two 1st or 2nd degree relatives or in the same individual. The occurrence in the same individual or in a relative of invasive cutaneous melanoma with ocular melanoma, pancreatic cancer, renal cancer, mesothelioma or a central nervous system

tumour are also indications for genetic testing. Management is based upon properly managed photoprotection and dermatological monitoring according to genetic status. Finally, depending on the mutated gene and the familial history, associated tumour risks require specific management (e.g. ocular melanoma, pancreatic cancer). Due to the rapid progress in genetics, these recommendations will need to be updated regularly.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Préambule à la prescription des tests génétiques et méthodologie

Concernant les tests génétiques de susceptibilité au cancer, les experts de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) ont estimé en 2003 [1] puis revalidé en 2010 [2], qu'ils n'avaient d'intérêt que si :

- la personne à tester avait une histoire personnelle ou familiale évocatrice d'une susceptibilité génétique au cancer ;
- le test génétique pouvait être correctement interprété ;
- le résultat du test génétique avait une utilité clinique.

Dans ce contexte, l'intérêt des tests génétiques du mélanome a fait l'objet d'une controverse internationale. Celle-ci était liée essentiellement à l'importance du risque résiduel de développer un mélanome chez les personnes ne portant pas la mutation identifiée dans leur famille et vivant dans des pays à forte exposition solaire (États-Unis, Australie...). La connaissance du statut génétique de ces sujets pourrait conduire à l'abandon des mesures de prévention et de surveillance et à l'apparition de phénocopies (Tableau 1). Les recommandations du consortium international GenoMEL ont donc longtemps été de réserver ces analyses génétiques à des programmes de recherche et de surveiller de la même façon les individus porteurs et les non-porteurs de mutation, au sein des familles à cas multiples de mélanome [3,4].

En Europe, où l'exposition solaire est moindre, les opinions ont différé. Selon une enquête menée en 2002 auprès de dermatologues hospitaliers français, la connaissance du statut « muté » motive les familles pour la prévention solaire et la surveillance. Le bénéfice du test génétique est confirmé par des études menées en Suède [5], en Hollande [6,7] et aux États-Unis, celles-ci ayant de plus montré qu'il n'y avait pas d'impact sur la motivation des patients non-porteurs de mutation [8–10]. En Australie [11–13] et en Suède [14], les tests génétiques sont plutôt bien acceptés et n'induisent pas de souffrance psychologique notable.

En 2006, l'INCa (Institut national du cancer) a créé six réseaux d'oncogénétique portant sur les prédispositions rares au cancer, dont l'un concernait les cancers cutanés. Les responsables de ces réseaux devaient rédiger des documents de référence pour l'identification et la prise en charge pluridisciplinaire de chaque maladie selon un plan générique : épidémiologie génétique, indications de consultation, stratégie d'analyse moléculaire, prise en charge des personnes atteintes et asymptomatiques.

Ce document repose sur l'analyse critique de la littérature la plus récente et sur l'avis argumenté des experts (Tableau 2). Ces recommandations ont été discutées au

cours de plusieurs réunions de travail, les dernières datant de janvier 2011 et février 2012. La bibliographie a été mise à jour en continu. Une présentation a été faite lors d'un atelier aux Journées dermatologiques de Paris en décembre 2013. Le manuscrit final a été relu et validé par tous les co-auteurs.

Enfin, ces recommandations concernant des tests génétiques, les lecteurs doivent aussi se référer aux textes réglementaires, le plus récent étant l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

Rappels sur la pathologie

Le mélanome cutané (MC) est une tumeur se développant à partir des mélanocytes présents à la jonction du derme et de l'épiderme ; il peut apparaître sur une peau saine (dans 70 à 80 % des cas) ou résulter de la transformation maligne d'un naevus, prolifération bénigne des mélanocytes [15]. Il représente environ 2,7 % de l'ensemble des cancers incidents [16].

Tableau 1 Petit lexique de génétique à l'intention des dermatologues.

Phénocopie	Survenue d'un mélanome chez une personne non mutée dans une famille où une mutation a été identifiée
Effet fondateur	Mutation constitutionnelle fréquente dans une population d'origine ethno-géographique particulière, secondaire à une mutation de novo chez un fondateur
Proposant ou cas index	Personne venant en consultation, atteinte d'un cancer, chez laquelle l'étude génétique débute
Effet modificateur	Cofacteur génétique ou facteur environnemental modulant le risque conféré par le gène à effet fort
Autosomique	Le gène de prédisposition est situé sur un chromosome homologue (et non un chromosome sexuel)
Dominant	La transmission paternelle ou maternelle d'un allèle portant le gène de prédisposition sous une forme altérée suffit pour conférer le risque de développer la maladie

Tableau 2 Rédacteurs et experts consultés.

Rédacteurs	
Dr Brigitte Bressac de Paillerets	Généticien moléculaire, Gustave-Roussy, Villejuif (coordonnateur pour l'INCA)
Pr Marie-Françoise Avril	Dermatologue, hôpital Cochin, Paris
Dr Odile Cabaret	Généticien moléculaire, Gustave-Roussy, Villejuif
Dr Olivier Caron	Oncogénéticien, Gustave-Roussy, Villejuif
Dr Arnaud de la Fouchardière	Anatomopathologiste, centre Léon-Bérard, Lyon
Dr Florence Demenais	Directrice de recherche, université Paris-Diderot, Paris
Dr Laurence Desjardins	Ophthalmologiste, institut Curie, Paris
Pr Pascal Hammel	Gastro-entérologue, hôpital Beaujon, Paris
Dr Fabienne Lesueur	Chargée de recherche, institut Curie, Paris
Dr Eve Maubec	Dermatologue, hôpital Bichat, Paris
Dr Audrey Remenieras	Généticien moléculaire, institut Paoli-Calmette, Marseille
Dr Caroline Robert	Dermatologue, Gustave-Roussy, Villejuif
Pr Nadem Soufir	Dermatologue et médecin oncogénéticien, hôpital Bichat, Paris
Experts consultés	
<i>Représentants du groupe cancérologie de la Société française de dermatologie et de la Société française de dermatologie pédiatrique</i>	
Pr Philippe Bahadoran	Dermatologue, centre hospitalo-universitaire, Nice
Pr Marie-Thérèse Leccia	Dermatologue, hôpital A. Michallon, Grenoble
Dr Emmanuel Mahé	Dermatologue, centre hospitalier Victor-Dupouy, Argenteuil
Pr Ludovic Martin	Dermatologie, centre hospito-universitaire, Angers
Pr Luc Thomas	Dermatologue, centre hospitalier Lyon Sud, Lyon
Pr Pierre Vabres	Dermatologue, centre hospitalo-universitaire, Dijon
<i>Représentants du groupe génétique et cancer d'unicancer</i>	
Pr Thierry Frébourg	Médecin généticien, centre hospitalo-universitaire, Rouen
Pr Dominique Stoppa-Lyonnet	Oncogénéticien, institut Curie, Paris
<i>Coordonnateur du Réseau national INCA PREDIR</i>	
Pr Stéphane RICHARD	Oncogénéticien, Kremlin-Bicêtre

C'est l'un des cancers dont l'incidence a le plus nettement augmenté au cours des dernières décennies, en particulier dans les pays occidentaux industrialisés.

Le MC est une maladie multifactorielle résultant des effets et interactions de facteurs environnementaux et génétiques [17]. De nombreuses études épidémiologiques ont montré que l'exposition aux rayonnements ultraviolets (naturels ou artificiels ; particulièrement les coups de soleil [18]), les caractéristiques pigmentaires des sujets (couleur de la peau, des yeux, des cheveux), les caractéristiques des nævus (nombre, atypie), peut-être le surpoids [19] ainsi qu'une histoire familiale de mélanome sont des facteurs de risques du MC [20–22]. Environ 7 % des mélanomes cutanés surviennent dans un contexte familial [23]. Les sujets ayant une histoire familiale de mélanome (au moins un apparenté du premier degré atteint) ont un risque relatif deux à trois fois plus élevé de développer un mélanome que la population générale [24].

Dans 2 % des cas de mélanome, qu'ils soient familiaux ou sporadiques, une mutation délétère est identifiée, le plus souvent dans le gène *CDKN2A* (9p21), exceptionnellement dans le gène *CDK4* (12q13) ; la prédisposition est dite autosomique dominante. *CDKN2A* est un locus inhabituel puisqu'il

code deux protéines ne partageant aucune homologie de séquence, p16^{INK4A} (codée par les exons 1 α , 2 et 3) et p14^{ARF} (codée par les exons 1 β et 2, avec un cadre de lecture différent de celui de p16^{INK4A}). Les mutations de p16^{INK4A} sont le plus souvent faux sens, rarement d'épissage, très rarement des réarrangements de grande taille ; dans tous les cas, elles entraînent une perte de fonction de la protéine. Les mutations de novo sont rares, les effets fondateurs fréquents. Les mutations de *CDK4* touchent à ce jour l'exon 2 exclusivement, particulièrement le codon 24 ; ces mutations empêchent la fixation de la protéine p16, elles sont donc considérées comme « activatrices ». En France, la fréquence des mutations de *CDKN2A* a été estimée à 32 % dans les familles avec au moins trois cas de mélanome et à 13 % dans les familles à deux cas [25]. Chez les sujets atteints de mélanomes multiples sporadiques, une étude pilote a montré une fréquence de mutations de *CDKN2A* de l'ordre de 9 % [26].

Dans les familles à cas multiples de MC, les porteurs de mutation de *CDKN2A* ont un risque de développer un mélanome de 58 % à 80 ans en Europe, de 76 % aux États-Unis et de 91 % en Australie [27]. En population générale aux États-Unis, le risque n'est que de 28 % à 80 ans [28]. Ces

données soulignent l'origine multifactorielle de la maladie. Les porteurs de mutations de *CDKN2A* ont aussi un risque accru de développer un cancer du pancréas [25,29]. Cependant, ce risque est mal estimé à ce jour. Il semble être famille-dépendant, sans que l'on sache s'il s'agit de co-facteurs génétiques et/ou environnementaux; le rôle aggravant du tabac a cependant été clairement démontré [30]. Les mutations altérant exclusivement l'exon 1 β de *p14ARF* pourraient conférer un risque de développer des tumeurs du système nerveux [31,32]. Les porteurs de mutations de l'exon 2 de *CDKN2A* touchant à la fois les protéines p16 et p14 n'ont pas de phénotype particulier, non plus que les homozygotes [33].

Des allèles fréquents de gènes de la pigmentation, en particulier ceux du gène *MC1R*, confèrent un risque modéré de développer un mélanome [34] et augmentent la pénétrance des mutations de *CDKN2A* [35]. *MC1R* code le récepteur à la mélanocortine, récepteur transmembranaire contrôlant la synthèse des deux types de mélanines produites lors de l'exposition aux UV : la phaeomélanine, mélanine peu photoprotectrice de couleur jaune orangé qui pourrait avoir un effet mutagène endogène [36] et l'eumélanine, mélanine de couleur brune, photoprotectrice. De nombreux variants alléliques « pertes de fonction » de *MC1R* ont été identifiés, documentés par l'observation soit d'une diminution de la liaison de l'alpha-MSH à son récepteur *MC1R*, soit par diminution de la transduction du signal. Des études de population [37,38] et des études familiales chez les sujets porteurs de mutations *CDKN2A* [39] ont montré que les variants du gène *MC1R* ont un effet sur le risque de mélanome, au-delà de celui exercé sur les caractéristiques pigmentaires; cet effet est observé chez les sujets à peau foncée et/ou cheveux bruns. La connaissance du génotype *MC1R* pourrait conduire les cliniciens à inciter des personnes se croyant à faible risque de développer un mélanome du fait de leurs caractéristiques phénotypiques, à limiter leur exposition solaire et adhérer aux propositions de surveillance dermatologique.

Plus récemment, les mutations du gène *BAP1* ont été associées à une prédisposition au MC. Le phénotype anatomo-clinique est particulier : les patients présentent de multiples nævus dermiques, pouvant devenir atypiques avec apparition d'un nodule dépigmenté de cytologie épithélioïde/spitzoïde [40]. Bien que le spectre complet des tumeurs associées aux mutations du gène *BAP1* ne soit pas totalement défini, le syndrome est caractérisé par une forte incidence de mélanomes cutanés, de mélanomes oculaires, de mésothéliomes [41], de cancers du rein à cellules claires [42] et peut-être d'autres cancers.

Un variant du gène *MITF* affectant la sumoylation de la protéine, p.Glu318Lys, est également associé au risque de développer un MC [43,44]. Le risque de développer un MC chez les sujets porteurs du variant est cinq fois supérieur à celui des non-porteurs dans une population de familles et de cas multiples de mélanome [43]. Ce risque semble indépendant des facteurs de risque du mélanome (phototype, variants *MC1R*, etc.) [45]. Ce variant pourrait également induire une augmentation du risque de développer un cancer du rein [43] ou un cancer du pancréas [46].

Enfin, un lien possible entre la maladie de Parkinson et le mélanome a été montré par différentes études et leur méta-analyse plaide en sa faveur; alors qu'on attendrait une augmentation de risque liée directement aux

traitements dopaminergiques qui stimulent la mélanogénèse, l'augmentation du risque de mélanome ne leur est pas liée, suggérant ainsi le rôle de facteurs génétiques communs aux deux maladies [47].

Contexte clinique pour l'analyse génétique

Proposant

Afin de s'approcher du seuil de 10% de probabilité de trouver une mutation, défini par l'ASCO [1] et en tenant compte des données annuelles d'activité recueillies par l'INCa [48], sachant que l'âge moyen au diagnostic du mélanome en France est d'environ 50 à 60 ans d'après le registre régional de Champagne-Ardenne [49], nous proposons que les contextes cliniques suivants justifient une prescription d'étude moléculaire des gènes du mélanome :

- pour une famille (dans une branche parentale), au moins deux cas de mélanomes cutanés invasifs¹ vérifiés histologiquement chez deux apparentés au premier ou deuxième degré, avant 75 ans ;
- pour un individu, au moins deux mélanomes cutanés invasifs¹ vérifiés histologiquement, chez une même personne, avant 75 ans.

Dans ce schéma, un mélanome cutané invasif au moins peut être remplacé par un mélanome oculaire, un cancer du pancréas, un cancer du rein, un mésothéliome ou une tumeur du système nerveux central (tumeurs principales associées aux gènes *CDKN2A* ou *BAP1*).

La confirmation histologique du diagnostic de mélanome chez les personnes atteintes est indispensable, car la fiabilité de l'interrogatoire des malades sur les antécédents familiaux est faible, avec 20% d'erreur selon une enquête australienne [50].

À ce jour, le taux de mutations détectées dans les gènes *CDKN2A/CDK4* étant très faible, la prescription doit être discutée au cas par cas, pour :

- les familles à cas multiples de cancers du pancréas, sans mélanome ;
- les mélanomes sporadiques du sujet jeune (< 18 ans) ;
- l'association, chez un même patient, d'un mélanome et d'un autre cancer (en dehors des cancers du pancréas et des cancers du spectre *BAP1*).

Dans ces indications, il est nécessaire d'avoir l'accord préalable des laboratoires concernés avant de leur envoyer le prélèvement sanguin et les informations cliniques indispensables (vérification histologiques des cancers en particulier). Alternativement, les patients peuvent être inclus dans des programmes de recherche portant sur l'épidémiologie génétique du mélanome, sous réserve de

¹ Le caractère in situ du mélanome est un critère d'exclusion pour deux raisons : (1) la distinction avec un nævus en dysplasie sévère est souvent difficile ; (2) un souci d'efficacité médico-économique ; en effet, le taux de mutations du gène *CDKN2A* chez les patients ayant eu 2 mélanomes est de 4,4% si les mélanomes sont invasifs, versus < 1% si l'un est in situ (1 cas de mutation sur 131 testés) [51].

leur accord et de la signature d'un consentement adéquat. De même, les associations d'un mélanome et d'une maladie neurodégénérative relèvent aujourd'hui de la recherche.

Pour mémoire, conformément aux textes réglementaires, la prescription d'un examen génétique chez une personne malade peut émaner soit d'un médecin généticien, soit d'un médecin non-généticien connaissant la situation clinique (maladie, prise en charge thérapeutique) et les conséquences familiales, et capable d'en interpréter le résultat. Ce médecin doit travailler en relation avec une équipe de génétique clinique.

Sujet apparenté, atteint ou non atteint (tests présymptomatiques)

L'étude des gènes de prédisposition au MC peut être réalisée chez les apparentés majeurs d'un sujet présentant une mutation délétère du gène *CDKN2A* ou *CDK4*, ou pour évaluer la ségrégation d'un variant de signification inconnue avec la maladie. Le gène *MC1R* est séquencé car la présence de variants augmentant le risque de mélanome permet d'accentuer les messages de prévention chez les sujets non-porteurs de mutation et de diminuer ainsi le risque de phénotypie. De même, la recherche du variant p.Glu318Lys du gène *MITF* est réalisée chez chaque apparenté, car sa présence pourrait moduler le risque de mélanome.

Pour mémoire, conformément aux textes réglementaires, la prescription d'un examen génétique chez une personne asymptomatique doit être effectuée dans le cadre d'une consultation individuelle par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques.

Tests génétiques sur des mineurs

Le Code de la santé publique stipule, Art. R. 1131-5 : « Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur ou chez un majeur sous tutelle que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates ».

En 2011, il a été décidé à l'unanimité lors d'une réunion d'experts français de ne pas recommander les tests de prédisposition génétique au mélanome cutané chez les mineurs, malgré la pression parentale et des opinions divergentes exprimées dans la littérature [52]. Cette recommandation s'appuie sur les arguments suivants :

- les mélanomes sont très rares chez les mineurs porteurs de mutation du gène *CDKN2A* (p16+);
- l'impact psychologique d'un « étiquetage » muté peut être important dans une fratrie ;
- il n'y a pas de bénéfice direct car la photoprotection et la surveillance (en vue d'un dépistage précoce) doivent être les mêmes chez tous les enfants ;
- le risque est grand de perdre l'observance de ces mesures chez les adolescents non mutés (p16-);
- il est important de laisser le libre choix à la personne.

Concernant le gène *BAP1*, il est trop tôt pour formuler des recommandations, les décisions doivent donc être prises au cas par cas et si possible en réunion pluridisciplinaire comportant au moins un généticien.

Recommandations de surveillance

Il est recommandé de travailler en tandem dermatologue/(onco-)généticien et, s'il existe un cancer du pancréas dans la famille, de proposer une consultation de gastro-entérologie spécialisée pour conseiller une surveillance adaptée. Le cas échéant, il faut passer un message de prévention vers l'arrêt du tabac et la perte de poids, même en l'absence d'antécédent familial de cancer du pancréas. Dans tous les cas enfin, il faut donner des conseils de photoprotection.

Les examens de surveillance dermatologique peuvent être alternés entre dermatologue hospitalier et dermatologue de ville. Ils visent à :

- diagnostiquer précocement un mélanome qui n'aurait pas été dépisté ;
- détecter le plus tôt possible l'apparition d'un nouveau mélanome, qu'il soit de novo ou sur nævus préexistant.

Surveillance dermatologique

Pour les patients porteurs d'une mutation *CDKN2A*, *CDK4* ou *BAP1* et ayant développé un mélanome, il est recommandé, en plus de la surveillance usuelle du mélanome par un dermatologue, selon les recommandations du SOR/SFD Mélanome 2005 (Standards options recommandations/Société française de dermatologie), une surveillance dermatologique semestrielle à vie sans limitation d'âge. Sont en option, d'une part, l'examen de vidéodermoscopie numérique initial à M0, M3 et M12 (selon les recommandations de l'International Dermoscopy Society), puis semestriel ; d'autre part, la photographie corporelle totale annuelle.

Pour les personnes porteuses d'une mutation *CDKN2A*, *CDK4* ou *BAP1* et asymptomatiques, il est recommandé une surveillance dermatologique semestrielle à vie sans limitation d'âge. Sont en option, d'une part, l'examen de vidéodermoscopie numérique initial à M0, M3 et M12 (selon les recommandations de l'International Dermoscopy Society), puis semestriel ; d'autre part, la photographie corporelle totale annuelle.

Pour les patients non-porteurs de mutation familiale des gènes *CDKN2A*, *CDK4* ou *BAP1* et ayant développé un mélanome, il est recommandé, en plus de la surveillance usuelle du mélanome par un dermatologue, selon les recommandations du SOR/SFD Mélanome 2005, un examen dermatologique semestriel en présence de facteurs de risque associés (grand nombre de nævus, présence de nævus atypiques, forte exposition solaire, phototype I et II, variants *MC1R* ou *MITF*), ou annuel en l'absence de ces facteurs de risque.

Pour les personnes asymptomatiques non-porteuses de mutations familiales des gènes *CDKN2A*, *CDK4* ou *BAP1*, il est recommandé un examen dermatologique semestriel en présence de facteurs de risque associés (grand nombre de nævus, présence de nævus atypiques, forte exposition solaire, phototype I et II, variants *MC1R* ou *MITF*), ou annuel en l'absence de ces facteurs de risque.

Une mise en garde particulière doit être formulée aux jeunes adultes (18 à 30 ans) qui demanderont un test génétique : un résultat négatif ne doit pas signifier l'abandon des mesures de prévention solaire données à la population générale ; le risque de mélanome existe toujours.

Pour les enfants (non testés), il est recommandé une éducation à la surveillance et à la photoprotection ainsi qu'une surveillance annuelle par un dermatologue à partir de l'âge de 10 ans, à noter dans le carnet de santé.

Surveillance du pancréas en cas de cancer du pancréas dans la famille

Une réflexion sur le dépistage précoce du cancer du pancréas chez les personnes à risque est en cours à l'INCa. Il faut tenir compte en particulier de la lourdeur de la surveillance et de la faible spécificité des images, qui peuvent conduire à des gestes invasifs à risque.

En attendant ces recommandations françaises, les personnes porteuses d'une mutation du gène *CDKN2A* et ayant un apparenté atteint d'un cancer du pancréas doivent être adressées à un centre spécialisé pour le dépistage précoce du cancer du pancréas. D'après les recommandations publiées à ce jour [53,54], les avis d'experts convergent vers un premier bilan comportant une écho-endoscopie et une IRM (imagerie en résonance magnétique) par des gastro-entérologues et radiologues experts et avertis des lésions à chercher, à type de TIPMP (tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas) ou de Pan-IN (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia). Ces examens doivent être répétés ensuite tous les ans. La surveillance peut être débutée à partir de 40 à 45 ans (ou 10 ans avant l'âge du plus jeune cas de cancer du pancréas survenu dans la famille). En cas de tabagisme, il est prudent de commencer 5 ans plus tôt. En cas de détection d'anomalies, le dossier doit être discuté en réunion pluridisciplinaire au sein d'une équipe médico-chirurgicale ayant une expertise reconnue en pathologie pancréatique, pour décider de la conduite à tenir (surveillance rapprochée, biopsie ou pancréatectomie prophylactique).

Par ailleurs, des messages de prévention doivent être adressés, indépendamment de la présence ou non d'un cancer du pancréas dans la famille. Le tabagisme est le facteur de risque environnemental de cancer du pancréas le plus significatif et reproductible, à l'origine d'un sur-risque moyen d'un facteur deux en population générale [53]. Chez les porteurs d'une mutation de *CDKN2A*, le risque de cancer du pancréas est plus élevé chez les fumeurs (risque relatif égal à 26) que chez les non-fumeurs [30]. Il est donc impératif de demander aux fumeurs d'arrêter et de conseiller aux non-fumeurs de ne pas commencer. D'autre part, une surconsommation d'alcool conjointement au tabagisme augmenterait le risque de cancer du pancréas [55]. Enfin, des mesures visant à prévenir ou diminuer l'obésité sont souhaitables, celle-ci étant également associée à une augmentation de risque de développer un cancer du pancréas [53].

Surveillance spécifique liée aux mutations du gène *BAP1*

D'après la littérature actuelle, les mutations perte de fonction du gène *BAP1* confèrent un risque accru de développer différents cancers, notamment des mélanomes cutanés et oculaires [56], des cancers du rein [42], des mésothéliomes

peut être en relation avec une exposition à l'amiante [57] et peut-être d'autres cancers [41].

Des études d'épidémiologie génétique à visée de recherche seront conduites dans un futur proche, avec pour objectifs d'estimer plus précisément les risques tumoraux associés aux mutations de *BAP1* et d'identifier les facteurs modificateurs (génétiques ou non); tout cela afin d'établir des recommandations de prise en charge.

En attendant les résultats de ces études, les patients porteurs d'une mutation *BAP1* doivent être surveillés au minimum sur les plans :

- dermatologique (voir paragraphe ci-dessus) ;
- ophtalmologique, par un fond d'œil annuel [58,59] ; le plus jeune cas décrit à ce jour ayant été diagnostiqué à 16 ans [58], certains experts ont donc préconisé un début de surveillance ophtalmique à 11 ans, soit 5 ans plus tôt [59] ;
- rénal, extrapolation à partir des recommandations faites par le réseau PREDIR (PREDIsposition aux tumeurs du Rein) pour les patients portant une mutation des gènes *FLCN* ou *MET* : une surveillance annuelle à partir de 18 ans, soit 15 ans avant le plus jeune cas publié [42], en alternant IRM et échographie.

Arbre décisionnel pour l'analyse moléculaire

Analyse génétique

Étape préanalytique

Le clinicien adresse au laboratoire un tube de sang EDTA ainsi qu'une copie du consentement éclairé signé par le prescripteur et le patient, une prescription justifiant la demande (renseignements cliniques du patient et de sa famille) et/ou un arbre généalogique (Fig. 1). La transmission d'ADN déjà extrait n'est pas souhaitée en raison de la sensibilité de la q-PCR à la méthode d'extraction.

En cas d'inclusion dans un projet de recherche, le prélèvement peut être complété par 20 mL de sang hépariné pour permettre la conservation de lymphocytes du sang périphérique (PBL), la copie des comptes-rendus histologiques, un questionnaire épidémiologique et un consentement à visée de recherche. En ce cas, les prélèvements doivent être réalisés de préférence en début de semaine pour éviter toute réception au laboratoire pendant le week-end. Un délai maximum de 48 h est autorisé pour permettre la préparation de PBL de qualité.

Analyse des gènes *CDKN2A*, *CDK4* (exon 2), *MC1R* et *MITF*

La plupart des patients ont une mutation privée sans localisation préférentielle au sein de la séquence génique. Un séquençage de la totalité des gènes *CDKN2A* (4 exons) et *MC1R* (un exon) est réalisé; seul l'exon2 est séquencé pour *CDK4*, et l'exon 9 pour *MITF*. Les séquences codantes et les jonctions exons/introns sont analysées ainsi que la présence de deux allèles par PCR quantitative (q-PCR). D'exceptionnelles délétions génomiques ont été identifiées. Si la délétion ne touche qu'un seul exon, elle est vérifiée par une méthode différente afin d'éliminer un possible faux

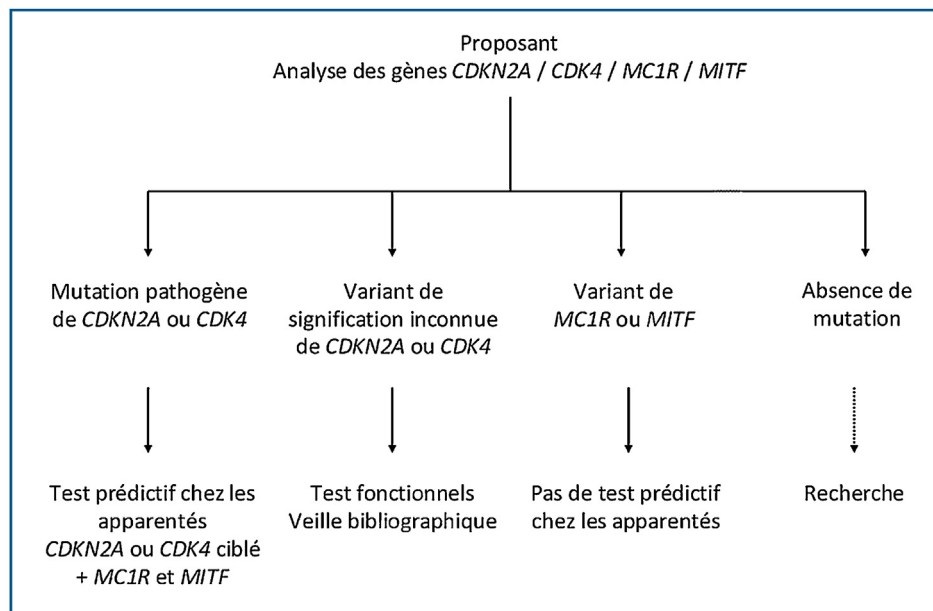


Figure 1. Stratégie moléculaire pour le diagnostic de prédisposition génétique au mélanome.

positif en raison d'une SNV (Single Nucleotide Variation) intra-amorce. La recherche de mutation est réalisée par séquençage de 9 amplicons (pour 7 exons) sur des produits de q-PCR purifiés.

Si une anomalie d'un gène à effet fort (*CDKN2A* ou *CDK4*) est mise en évidence, le biologiste doit la caractériser. Trois situations sont possibles :

- la variation/mutation est clairement délétère ou pathogène (associée à un risque important de survenue d'un mélanome) : résultat positif provisoire. Il faut alors un second prélèvement indépendant pour confirmer la présence de la mutation du gène *CDKN2A* ou *CDK4*. Conformément aux indications de l'European Molecular Quality Network (EMQN) et des Bonnes pratiques françaises, le compte-rendu mentionne le risque de développer un cancer et la nécessité de proposer une prise en charge adaptée ;
- la variation n'est pas connue. Le biologiste réalise une étude *in silico* permettant de classer la variation. Parfois cela se révèle impossible et le résultat est rendu « variant de signification inconnue », ne permettant pas de conseil génétique ni de test prédictif pour les apparentés ;
- la variation n'est en fait qu'un polymorphisme neutre : résultat négatif.

Les mutations sont présentes le plus souvent à l'état hétérozygote (présence d'un allèle normal et d'un allèle muté), la maladie étant autosomique dominante. Des cas exceptionnels de mutations à l'état homozygote (présence de deux allèles mutés) ont été décrits, en général en lien avec une boucle de consanguinité. Le phénotype semble identique à celui d'un hétérozygote [33].

Si un variant est identifié dans le gène *MITF* (p.Glu318Lys) ou dans le gène *MC1R*, cette donnée génotypique doit être considérée comme un facteur de risque de mélanome, au même titre que les facteurs de risques cliniques classiques (grand nombre de naevus, présence de naevus atypiques, forte exposition solaire, phototype I et II). À noter qu'un

effet additif de chaque variant *MC1R* sur le risque de développer un mélanome a été montré dans la littérature [60]. Ces deux gènes ne sont analysés qu'une seule fois chez les cas index car le statut de porteur de ces variants génétiques ne justifie pas aujourd'hui la prescription de tests prédictifs des gènes *MC1R* ou *MITF* chez des apparentés.

Analyse du gène *BAP1*

Une étude immuno-histochimique de la protéine BAP1 sur les tumeurs disponibles sera réalisée en amont ou en complément de toute demande de séquençage du gène *BAP1*. À noter, la perte d'expression de cette protéine peut être le marqueur d'une mutation constitutionnelle (accompagnée d'un deuxième événement somatique) ou résulter d'une double inactivation somatique.

Concernant l'analyse génétique, un séquençage de la totalité des 17 exons du gène *BAP1* est réalisé. Les séquences codantes et les jonctions exons/introns sont analysées. La présence ou non de deux allèles est contrôlée par q-PCR, bien qu'à ce jour aucun réarrangement génomique du gène *BAP1* n'ait été décrit. L'interprétation des variations se déroule de façon équivalente à ce qui a été décrit ci-dessus pour les gènes *CDKN2A* et *CDK4*.

Criblage : cas index

Un criblage des gènes *CDKN2A*, *CDK4*, *MC1R* et *MITF* sera effectué en cas de mélanome cutané familial (au moins deux cas de mélanomes cutanés invasifs vérifiés histologiquement chez deux apparentés au premier ou deuxième degré, avant 75 ans), de mélanome cutané multiple (au moins deux cas de mélanomes cutanés invasifs vérifiés histologiquement chez une même personne, avant 75 ans) ou d'association familiale ou individuelle de mélanome cutané et de cancer du pancréas ou de tumeur du système nerveux central.

Une analyse ciblée *MITF* et un criblage *MC1R* seront effectués en cas de mélanome et cancer du rein vérifiés histologiquement chez deux apparentés au premier degré,

et un criblage des gènes *CDKN2A*, *CDK4*, *MC1R* et *MITF* en cas de mélanome et cancer du rein vérifiés histologiquement chez un même individu. Selon le type histologique du cancer du rein et l'âge au diagnostic, ces analyses pourront être complétées : se référer aux recommandations sur les prédispositions au cancer du rein du réseau PREDIR (www.predir.org), coordonné par le Pr Stéphane Richard, hôpital de Bicêtre.

Un criblage du gène *BAP1* sera effectué en cas de mélanome cutané associé à un mélanome oculaire, un cancer du rein à cellules claires ou un mésothéliome.

Analyses complémentaires, si nécessaire

Étude du transcrit

L'étude du transcrit peut être nécessaire pour caractériser un variant de signification inconnue, lorsque l'analyse *in silico* prédit une anomalie d'épissage. Cette analyse est réalisée sur lignée lymphoblastoïde (issue de lymphocytes transformés par le virus EBV) traitée ou non par la puromycine, extraction d'ARN, RT-PCR pour l'obtention du cDNA puis séquençage des exons impliqués à l'aide d'amorces spécifiques.

Étude protéique

L'analyse de la protéine peut aider à caractériser un variant faux-sens non décrit dans la littérature. Un test fonctionnel de co-immunoprécipitation des protéines p16 (mutées) et CDK4 (sauvages) traduites *in vitro* peut être réalisé.

Test ciblé : confirmation de cas index ou test prédictif d'un apparenté d'un cas index portant une mutation du gène *CDKN2A*, *CDK4* ou *BAP1* (première ou deuxième analyse)

L'étude moléculaire est restreinte au séquençage de l'exon dans lequel se trouve la mutation ou le variant identifié(e) chez le cas index. Après extraction de l'ADN à partir d'un prélèvement EDTA puis amplification par PCR de l'exon correspondant, le séquençage est réalisé. Si la mutation est une délétion génomique, elle est vérifiée par q-PCR.

En raison d'un possible effet modificateur, le gène *MC1R* et l'exon 9 du gène *MITF* sont également séquencés lors de la première analyse d'un apparenté.

En cas d'étude de co-ségrégation familiale d'un variant de signification inconnue avec la maladie, le résultat est transmis au prescripteur mais pas au patient. Ce résultat représente un argument supplémentaire contribuant au classement des variants mais n'est en général pas suffisant à lui seul pour conclure à la pathogénicité ou non, d'une mutation.

Déclaration d'intérêts

Brigitte Bressac de Paillerets et Fabienne Lesueur sont co-inventeur du brevet « Marqueur de prédisposition à un cancer », n° PCT/FR2010/052853, licencié à la société Myriad Genetics.

Références

- [1] ASCO. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2003;21:2397–406.
- [2] Robson ME, Storm CD, Weitzel J, Wollins DS, Offit K. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2010;28:893–901.
- [3] Kefford RF, Newton Bishop JA, Bergman W, Tucker MA. Counseling and DNA testing for individuals perceived to be genetically predisposed to melanoma: a consensus statement of the melanoma genetics consortium. *J Clin Oncol* 1999;17:3245–51.
- [4] Kefford R, Bishop JN, Tucker M, Bressac-de Paillerets B, Bianchi-Scarra G, Bergman W, et al. Genetic testing for melanoma. *Lancet Oncol* 2002;3:653–4.
- [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. *J Clin Oncol* 2007;25:2819–24.
- [6] 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;65:289–96.
- [7] van der Rhee JI, Boonk SE, Putter H, Cannegieter SC, Flinterman LE, Hes FJ, et al. Surveillance of second-degree relatives from melanoma families with a *CDKN2A* germline mutation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1771–7.
- [8] Aspinwall LG, Leaf SL, Kohlmann W, Dola ER, Leachman SA. Patterns of photoprotection following *CDKN2A/p16* genetic test reporting and counseling. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:745–57.
- [9] Aspinwall LG, Leaf SL, Dola ER, Kohlmann W, Leachman SA. *CDKN2A/p16* genetic test reporting improves early detection intentions and practices in high-risk melanoma families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1510–9.
- [10] Aspinwall LG, Taber JM, Kohlmann W, Leaf SL, Leachman SA. Unaffected family members report improvements in daily routine sun protection 2 years following melanoma genetic testing. *Genet Med* 2014, <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2014.37>.
- [11] Kasparian NA, Meiser B, Butow PN, Soames Job RF, Mann GJ. Anticipated uptake of genetic testing for familial melanoma in an Australian sample: an exploratory study. *Psychooncology* 2006;16:69–78.
- [12] Kasparian NA, Meiser B, Butow PN, Simpson JM, Mann GJ. Predictors of psychological distress among individuals with a strong family history of malignant melanoma. *Clin Genet* 2008;73:121–31.
- [13] Kasparian NA, Meiser B, Butow PN, Simpson JM, Mann GJ. Genetic testing for melanoma risk: a prospective cohort study of uptake and outcomes among Australian families. *Genet Med* 2009;11:265–78.
- [14] Bergenmar M, Hansson J, Brandberg Y. Family members' perceptions of genetic testing for malignant melanoma: a prospective interview study. *Eur J Oncol Nurs* 2009;13:74–80.
- [15] HAS/Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades/INCA/Département des recommandations pour les professionnels de santé. Mélanome cutané. Guide : affection de longue durée n° 30; 2012.
- [16] Institut national du cancer. La situation du cancer en France en 2011. Collection Rapports & Synthèses; 2011.
- [17] Hill VK, Gartner JJ, Samuels Y, Goldstein AM. The genetics of melanoma: recent advances. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2013;14:257–79.

- [18] Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV, et al. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2008;18:614–27.
- [19] De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes* 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/291546>.
- [20] 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 naevus. *Eur J Cancer* 2005;41:28–44.
- [21] 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;41:45–60.
- [22] 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;41:2040–59.
- [23] Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Familial melanoma: a meta-analysis and estimates of attributable fraction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:65–73.
- [24] Ford D, Bliss JM, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Franceschi S, Green A, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer* 1995;62:377–81.
- [25] Maubec E, Chaudru V, Mohamdi H, Blondel C, Margaritte-Jeannin P, Forget S, et al. Familial melanoma: clinical factors associated with germline CDKN2A mutations according to the number of patients affected by melanoma in a family. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1257–64.
- [26] Auroy S, Avril MF, Chompret A, Pham D, Goldstein AM, Bianchi-Scarra G, et al. Sporadic multiple primary melanoma cases: CDKN2A germline mutations with a founder effect. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;32:195–202.
- [27] Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM, Bergman W, Bishop JN, Bressac-de Paillerets B, et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:894–903.
- [28] Begg CB, Orlow I, Hummer AJ, Armstrong BK, Kricger A, Marrett LD, et al. Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1507–15.
- [29] Goldstein AM, Fraser MC, Struwing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zametkin DP, et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med* 1995;333:970–1.
- [30] McWilliams RR, Wieben ED, Rabe KG, Pedersen KS, Wu Y, Sicotte H, et al. Prevalence of CDKN2A mutations in pancreatic cancer patients: implications for genetic counseling. *Eur J Hum Genet* 2011;19:472–8.
- [31] Goldstein AM, Chan M, Harland M, Gillanders EM, Hayward NK, Avril MF, et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL. *Cancer Res* 2006;66:9818–28.
- [32] Petronzelli F, Sollima D, Coppola G, Martini-Neri ME, Neri G, Genuardi M. CDKN2A germline splicing mutation affecting both p16(ink4) and p14(arf) RNA processing in a melanoma/neurofibroma kindred. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31:398–401.
- [33] Gruis NA, van der Velden PA, Sandkuijl LA, Prins DE, Weaver-Feldhaus J, Kamb A, et al. Homozygotes for CDKN2 (p16) germline mutation in Dutch familial melanoma kindreds. *Nature Genet* 1995;10:351–3.
- [34] Kennedy C, ter Huurne J, Berkhout M, Gruis N, Bastiaens M, Bergman W, et al. Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants are associated with an increased risk for cutaneous melanoma which is largely independent of skin type and hair color. *J Invest Dermatol* 2001;117:294–300.
- [35] Box NF, Duffy DL, Chen W, Stark M, Martin NG, Sturm RA, et al. MC1R genotype modifies risk of melanoma in families segregating CDKN2A mutations. *Am J Hum Genet* 2001;69:765–73.
- [36] Hill HZ, Li W, Xin P, Mitchell DL. Melanin: a two edged sword? *Pigment Cell Res* 1997;10:158–61.
- [37] Palmer JS, Duffy DL, Box NF, Aitken JF, O’Gorman LE, Green AC, et al. Melanocortin-1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype? *Am J Hum Genet* 2000;66:176–86.
- [38] Kanetsky PA, Panossian S, Elder DE, Guerry D, Ming ME, Schuchter L, et al. Does MC1R genotype convey information about melanoma risk beyond risk phenotypes? *Cancer* 2010;116:2416–28.
- [39] 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. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1568–83.
- [40] Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet* 2011;43:1018–21.
- [41] Carbone M, Yang H, Pass HI, Krausz T, Testa JR, Gaudino G. BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13:153–9.
- [42] Popova T, Hebert L, Jacquemin V, Gad S, Caux-Moncoutier V, Dubois-d’Enghien C, et al. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. *Am J Hum Genet* 2013;92:974–80.
- [43] 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;480:94–8.
- [44] Yokoyama S, Woods SL, Boyle GM, Aoude LG, Macgregor S, Zismann V, et al. A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. *Nature* 2011;480:99–103.
- [45] Berwick M, MacArthur J, Orlow I, Kanetsky P, Begg CB, Luo L, et al. MITF E318K’s effect on melanoma risk independent of, but modified by, other risk factors. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014;27:485–8.
- [46] Ghiorzo P, Pastorino L, Queirolo P, Bruno W, Tibiletti MG, Nasti S, et al. Prevalence of the E318K MITF germline mutation in Italian melanoma patients: associations with histological subtypes and family cancer history. *Pigment Cell Melanoma Res* 2013;26:259–62.
- [47] Liu R, Gao X, Lu Y, Chen H. Meta-analysis of the relationship between Parkinson disease and melanoma. *Neurology* 2011;76:2002–9.
- [48] Institut national du cancer. Synthèse de l’activité d’oncogénétique 2012. Collection bilan d’activité & d’évaluation; 2013.
- [49] Barbe C, Hibon E, Vitry F, Le Clainche A, Grange F. Clinical and pathological characteristics of melanoma: a population-based study in a French regional population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;26:159–64.
- [50] Aitken J, Welch J, Duffy D, Milligan A, Green A, Martin N, et al. CDKN2A variants in a population-based sample of Queensland families with melanoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:446–52.
- [51] Helsing P, Nymoen DA, Ariansen S, Steine SJ, Maehle L, Aamdal S, et al. Population-based prevalence of CDKN2A and CDK4 mutations in patients with multiple primary melanomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2008;47:175–84.
- [52] Taber JM, Aspinwall LG, Kohlmann W, Dow R, Leachman SA. Parental preferences for CDKN2A/p16 testing of minors. *Genet Med* 2010;12:823–38.
- [53] Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, Neoptolemos JP, Whitcomb DC, Hruban RH, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007;56:1460–9.
- [54] Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of

- patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013;62:339–47.
- [55] Talamini R, Polesel J, Gallus S, Dal Maso L, Zucchetto A, Negri E, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy. *Eur J Cancer* 2010;46:370–6.
- [56] Njauw CN, Kim I, Piris A, Gabree M, Taylor M, Lane AM, et al. Germline BAP1 inactivation is preferentially associated with metastatic ocular melanoma and cutaneous-ocular melanoma families. *PLoS One* 2012;7:e35295–300.
- [57] Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011;43:1022–5.
- [58] Hoiom V, Edsgard 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;52:378–84.
- [59] Pilarski R, Cebulla CM, Massengill JB, Rai K, Rich T, Strong L, et al. Expanding the clinical phenotype of hereditary BAP1 cancer predisposition syndrome, reporting three new cases. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;53:177–82.
- [60] Raimondi S, Sera F, Gandini S, Iodice S, Caini S, Maisonneuve P, et al. MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;122:2753–60.