

Praktiskt genomförande DIRECT-studien

Sammanfattning: För att kunna randomisera innan risken för släktingar diskuteras, sker **inbjudan** innan vi vet om patienten uppfyller alla inklusionskriterier (steg A). Slutgiltig **inklusion** i studien sker först när resultat av blodprovsanalys finns, familjediagnos fastställts och inklusionskriterierna är uppfyllda (steg B). Behandlingen beror på vilken studiegrupp patient randomiserats till (steg C).

- Delsteg A – Inbjudan och studieinformation
- Delsteg B – Inkludering och randomisering
- Delsteg C – Behandling enligt respektive studiegrupp

Delsteg A – Inbjudan och studieinformation

Alla som erbjuds blodprovsanalys avseende *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* kan bjudas in till DIRECT-studien. Även patienter med patogen variant i dessa gener som identifierats via "snabbspår" är aktuella för inbjudan. Forskningspersoninfo med samtyckesblankett skickas hem eller lämnas ut i två exemplar (en vit och en blå).

Om en patient testas för ovanstående gener, men ni redan vet med säkerhet att något av inklusionskriterierna inte uppfylls ska patienten inte tillfrågas. Om du är osäker på om patienten uppfyller ett visst kriterium tillfråga hellre en för mycket än en för lite.

På grund av olika inflöden för olika patienter kan rutinen för inbjudan skilja sig (se tabell 1).

Tabell 1. Tillfrågan om intresse och överlämning av forskningspersoninformation

A. Inbjudan och studieinformation			
OBS! Tillfråga endast individer <u>över 18 år</u> , som har kapacitet att <u>förmedla egna val</u> .			
Patienter (enl. inflöde)	Hur gör vi?	Vem är ansvarig?	Var dokumenteras det?
Grupp 1: Nyligen konstaterade PALB2 , BRCA1/2-bärare som kommit in via klinisk testning på annan klinik ("snabbspår")	Forskningspersonsinfo (vit och blå) skickas tillsammans med kallelse till besök.	Den som skickar kallelsen. Lokalt ansvarig, hos oss: _____	På Checklistan I Screeningloggen (alt. eget anpassat patientsystem)
Grupp 2: Erbjuds "testning direkt" av bröst/ovarial/CRC-panel (utan insamling av familjehistoria) Grupp 3: Utredning med släktinfo och erbjudande om bröst/ovarial/CRC-panel Grupp 4: Anlagsbärr-testning (<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>PALB2</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i>)	Alt A: Skriftlig info utskickad med kallelse inför besök då testning erbjuds. Alt. B: Info (muntlig och skriftlig) om studien ges i samband med besök då testning erbjuds.	Alt A: Den som skickar kallelsen. Lokalt ansvarig, hos oss: _____	På Checklistan I Screeningloggen (alt. eget anpassat patientsystem)
		Alt B: Den som ger info inför testning. Lokalt ansvarig, hos oss: _____	

Delsteg B – Inklusion och randomisering

Innan besöket, där samtal om utredningens betydelse för berörda släktingar tas upp, kontrolleras inklusions- och exklusionskriterier. Om inklusionskriterierna är uppfyllda, randomiseras personen och studiedokumentation för patienten påbörjas i CRF-blanketterna.

Hur gör jag om patienten vill vara med men det skriftliga samtycket har inte kommit fram?

Om muntligt samtycke finns kan patienten randomiseras. Skriftligt samtycke ska då skickas in omgående. Skriftligt samtycke måste ha inkommit innan CRF1 skickas vidare (gäller båda grupperna) och/eller innan brev skickas ut (interventionsgrupp).

Tabell 2: Inkludering och randomisering av studiedeltagare

B. Inkludera och randomisera studiepatienter			
Patienter	Hur gör vi?	Vem är ansvarig?	Var dokumentera?
Alla patienter som uppfyller alla inklusionskriterier.	Randomisera på en ny rad i randomiseringsloggen. Påbörja patientens dokumentation i CRF1 (kompletera ev. efter besök/test) och förbered CRF2.	Lokalt ansvarig, hos oss: _____	<u>På Checklistan</u> <u>I Screeningloggen</u> <u>(alt. eget patientsystem)</u> CRF1 och CRF2

Delsteg C – Behandling enligt respektive studiegren

Behandlingen (intervention eller nuvarande praxis) sker vid den kliniska kontakten med patienten, vid det tillfälle då betydelsen av att informera släktingar tas upp. Det kan ske vid;

- 1) första kontakt med klinisk genetik/cancergenetisk mottagning (efter klinisk testning på annan klinik 'snabbspår') eller
- 2) mottagningsbesöket då resultat från blodprovsanalys/familjeutredning meddelas patient.

Behandling av alla patienter som inkluderats i DIRECT (båda studiegrenarna).

1. Lista högrisksläktingar i CRF2 Observera att listan är lika viktig för båda grupperna.

Vilka släktingar ska listas?

Familjär bröstcancer eller familjär kolorektal cancer: De släktingar som enligt ordinarie klinisk bedömning ska erbjudas någon form av kontrollprogram inom det närmsta året, dvs de har anledning att höra av sig inom ett år för att få ta del av kontrollprogram.

Patogen variant: De som enligt ordinarie klinisk bedömning ska erbjudas testning i detta skede i kaskaden (*kan ofta leda till flera individer inkluderas i samma familj, men i senare skede*). Om kaskadtestning sker för att ta reda på från vilken sida varianten är nedärvd ifrån, och kliniken följer upp detta, kan ytterligare komplettering av CRF2 ske i senare skede. Tex om kaskadtestning av mamma är negativ, och pappa avliden, så kan ytterligare släktingar på pappans sida bedömas ha anledning att höra av sig inom ett år och de ska då listas i CRF2 på aktuell individ.

Hur ska jag lista patienterna?

Med hjälp av pedigree och information från patienten identifierar ni tillsammans de individer som du bedömt bör informeras. För att finna kontaktuppgifter till släktingarna, ta hjälp av patienten, och sök via offentligt tillgängliga websidor (tex hitta.se/eniro.se/Infotorget.se). Vid behov kan info även fyllas i efter besöket (om tex pat tex vill komplettera något).

2. Kontrollera kontaktuppgifter + enkätpreferens: I CRF1 översta ruta finns personuppgifter för att nå patienten. Kontrollera dessa och fråga om personen önskar elektronisk enkät via 1177.se eller enkät på papper.

3. Påminn om att besvara studieenkät 1 och 2: Påminn gärna patienten att besvara de enkäter som skickas ut direkt (=när CRF1 inkommit till Umeå), och 6 mån efter besöket.

Vad gör jag om en patient inte vill lista släkt eller skicka brev?

Patienter kan tacka nej till att lista släkten, till att skicka brev (interventionsgrupp) eller helt välja att hoppa av studien. Hur vi dokumenterar de här situationerna finns förtydligt i "Instruktion för nekare & avhopp" i studiepärmerna.

Tabell 3: Behandling av patienter i kontrollgruppen

Delsteg C (k) – Mottagningsbesök för patient i kontrollgrupp			
<ul style="list-style-type: none"> • Handlägg patienten enligt ordinarie rutin. • Fyll i CRF2 • Kontrollera kontaktuppgifter + enkätpreferens och fyll i CRF1 • Påminn om studieenkät 1 och 2 			
Patienter (enl. inflöde)	När ger vi behandling?	Vem är ansvarig?	Var dokumenteras det?
Grupp 1) Patienter via snabb-spår.	Vid första kliniska kontakten med mottagningen – det "första besöket".	Den som ger info vid besöket.	Fyll i datumet då betydelsen för släktingarna diskuteras med patienten (T=0) i CFR1:F .
Grupp 2-4) Patienter som genomgår en genetisk analys initierad av kliniken.	Vid meddelande av analysresultatet*, eller vid tillfälle då resultatets betydelse för släktingar diskuteras med patienten.	Den som ger info vid besöket.	Anteckna preferens för enkät i CRF1:A , samt kolla kontaktuppgift. Berörda genetiska släktingar listas i samråd med patienten i tabellen på blankett CRF2:B .

* Om det i samband med meddelande av resultat från utredning inte lämpar sig att lista släktingar – så kan forskningssjuksköterska eller annan kliniskt aktiv medarbetare lista släktingar via telefon i efterhand, men fortfarande i nära anslutning tidsmässigt.

Tabell 4: Behandling av patienter i interventionsgruppen

Delsteg C (i) – Mottagningsbesök för patient i interventionsgrupp			
<ul style="list-style-type: none"> • Handlägg patienten enligt ordinarie rutin. • Erbjud dessutom möjligheten att ni från mottagningen kan skicka ut anpassade DIRECT-brev till berörda släktingar (<i>se Manus - INTERVENTION</i>). • Fråga om samtycke för direkt kontakt: Fråga patienten om kliniken får skicka ett DIRECT-brev till varje släkting på listan, en månad efter besöket. Notera Ja eller Nej i rutan "Proband godkänt DIRECT-brev". • Fyll i CRF2 • Kontrollera kontaktuppgifter + enkätpreferens och fyll i CRF1 • Påminn om studieenkät 1 och 2 			
Patienter (enl. inflöde)	När ger vi behandling?	Vem är ansvarig?	Var dokumenteras det?
Grupp 1) Patienter via snabb-spår.	Vid första kliniska kontakten med mottagningen – det "första besöket".	Den som ger info vid besöket.	Fyll i datumet då betydelsen för släktingarna diskuteras med patienten (T=0) i CFR1:F .
Grupp 2-4) Patienter som genomgår en genetisk analys initierad av kliniken.	Vid meddelande av analysresultatet*, eller vid tillfälle då resultatets betydelse för släktingar diskuteras med patienten.	Den som ger info vid besöket.	Anteckna preferens för enkät i CRF1:A , samt kolla kontaktuppgift. Berörda genetiska släktingar listas i samråd med patienten i tabellen på blankett CRF2:B .

Efter besöket: Lämna studiedokumentation till forskningssjuksköterska

Efter mottagningsbesöket – lämna all studiedokumentation till lokalt ansvarig forskningssjuksköterska (**Checklista**, **CRF1** och **CRF2**).

Sid. 4-8: Detaljerad instruktion för lokalt ansvarig forskningssköterska

Lokalt ansvarig forskningssköterska _____

Delsteg A. Inbjudan och studieinformation

Dokumentation av rekrytering

Det är viktigt att vi kan rapportera vilka anledningar som ligger bakom att inbjudna patienter inte inkluderas, så kallad bortfallsanalys.

Varje medarbetare som rekryterar till DIRECT på studieorten ska rapportera varje patient som de aktivt bedömt för deltagande i DIRECT. Se separat *Instruktion för screeninglogg och randomisering* i studiepärmerna.

Hantering av samtycke

Om samtycke ej inkommit 3 veckor efter muntlig och skriftlig information kan patienter som i övrigt fortsatt uppfyller alla inklusionskriterier få ut en påminnelse (se mall i studiepärmerna). Då så många tillfrågade patienter faller bort på grund av resultat från genetiskt test rekommenderar vi inte längre en generell rutin att påminna alla inbjudna om samtycke – utan bara i fall där t.ex. patient uttryckt intresse för studien men det inför återbesök fortfarande saknas insänt samtycke.

När samtycke inkommit; notera det i checklistan, *screeningloggen* eller eget anpassat patientsystem.

Arkivera samtyckesblanketter säkert och ordnat så de kan sökas fram vid behov.

Samtycken arkiveras i _____

< < AVVAKTA TILLS DU FÅTT PATIENTS RESULTAT AV GENETISK ANALYS > >

Inklusionskriterier (A-E)

Forskningspersoner i aktuellt projekt uppfyller inklusionskriterierna A-E;

A. Utredd på cancertgenetisk mottagning med frågeställning ärftlig bröst-, äggstocks- eller tarmcancer.

B. Är över 18 år

C. Har skrivit på samtycke.

D. Har fått någon av dessa fyra (4) diagnoser fastställd;

1. Familjär bröstcancer

2. Familjär kolorektal cancer

3. Ärftlig bröst- och äggstockscancer (patogen variant i BRC A1/2-gen) eller ärftlig bröstcancer (patogenvariant i PALB2-gen) eller

4. Lynchs syndrom (patogen variant i MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 gen)

E. Har minst en högrisksläkting som ej tidigare fått skriftlig information om familjens cancertgenetiska utredning.

Exklusionskriterier (A eller B)

- oförmögen att kommunicera egna informerade beslut (olika skäl; språk, nedsättning, etc.)
- alla högrisksläktingar bor för närvarande utanför Sverige.

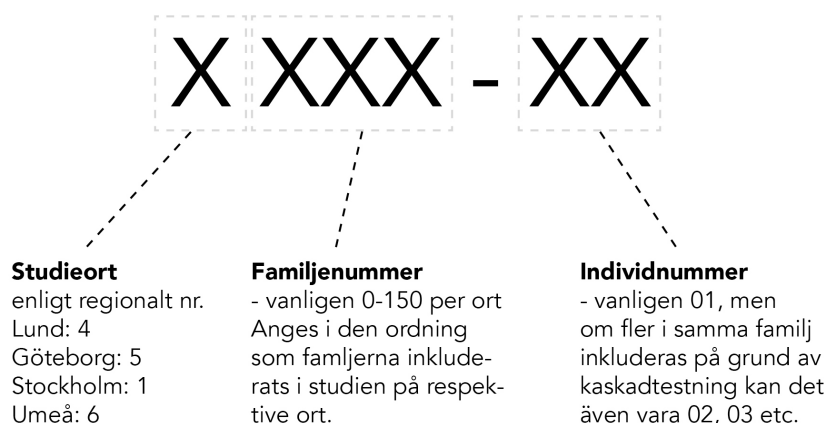
Förklaring av studiespecifika familjenummer

Figur 1. Studiespecifika nummer för studiedeltagarna

Uppbyggnad av de studiespecifika numren i DIRECT-studien

Det studiespecifika numret för en deltagande patient skapas först när personen inkluderas och randomiseras till studien. Numret får du ur randomiseringsverktyget och noteras på **CRF1:E**. Det består av totalt 6 siffror i formatet X XXX – XX.

Studiespecifikt studienummer består av tre delar



Del B. Inkludering och randomisering

Tilldelning av behandlingsgrupp inför telefon eller mottagningsbesök

Det som skiljer studiegrupperna åt är vilket stöd vi erbjuder patienten i samband med att de får resultatet från sin familjeutredning och resultatets konsekvenser för släkten diskuteras. Det är därför viktigt att allokering till kontroll eller interventionsgrupp sker i tid. Genomför randomiseringen INNAN patientmötet då familjediagnosens konsekvenser för släkten ska diskuteras. (dvs vid snabbspår före första besök på cancergenetisk mottagning och vid paneltestning/anlagsbärartestning, före återbesök och utsvar av analysen).

> **Då patient tillhör en "ny DIRECT-familj": Fyll i randomiseringsloggen**

Randomisering av släktingar i en ny familj

Fyll i uppgifter om patients kön, födelseår och familjediagnos (följ *Instruktion för screeninglogg och randomisering* i studiepärmerna.) I tabellen använder vi en "nyckel" till diagnosgrupperna av sekretess-skäl – alltså anges siffran för patientens diagnos:

1.	Familjär bröstcancer
2.	Familjär tjock- och ändtarmscancer
3.	PALB2 eller BRCA1/2
4.	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2

När du har fyllt i HELA raden så allokeras din patient automatiskt till en av dessa grupper (du ser vilken i blå raden ute till höger, men läs inte av den innan raden är komplett, då algoritmen börjar "räkna" redan från att du fyller i första rutan – och det kan ändras när du tillför uppgifter):

1. **kontrollgrupp** (ordinarie info om att informera berörda släktingar, med tillägget att släktingarna listas på blankett **CRF2**) eller
2. **interventionsgrupp** (utökat stöd med erbjudande om DIRECT-brev från sjukvården direkt till berörda släktingar och samma listning av berörda släktingar på blankett **CRF2**).

Efter randomisering: Fyll i patientens **CRF1 (box E) samt Checklistan**.

> Då patient tillhör en familj där annan släkting redan är inkluderad i DIRECT

Randomisering av nya patienter i nationella kaskadlistan

Vid kontakt med en ny patient (som visar sig ha redan inkluderade släktingar) bjuder du in patienten till studien om inklusionskriterierna är uppfyllda. För att få patientens unika studienummer, så randomisera i "Tabell för nya patienter i tidigare inkluderade familjer" (*separat nationell excel-lista*). Du behöver studienr på probanden och familjens tilldelade studiegrupp.

Fyll i den nyrekryterade patientens **CRF1, box E, Checklistan** och personuppgifter till **CRF2**.

Nu är allt redo inför patientkontakten där behandling administreras beroende på studiegrupp. Antingen kontroll (ordinarie uppmaning till familjeinformation) eller intervention (med extra erbjudande om anpassade DIRECT-brev till släktingarna).

Hur hanteras dokument efter behandling?

1. Komplet **CRF1** skickas till studiekontoret så snart som möjligt efter behandling.
2. **Checklista** och **CRF2** arkiveras lokalt på säker plats (för uppföljning ett år senare).

Förtydligande av vilka som ska listas i CRF2

Tabell 5: Förtydligande av vilka som ska listas i CRF2, gäller både kontroll- och interventionsgrupp, och därmed även vilka som ska erbjudas DIRECT-brev (om de tillhör interventionsgrupp).

Diagnos	Listade i CRF2	Brevmall	Ålder
Ingen patogen variant	De som enligt ordinarie klinisk bedömning skulle erbjudas någon form av kontrollprogram OCH - är i ålder för kontrollprogram	Familjär bröstcancer (Se separat flik)	Min 18 år
Ingen patogen variant	De som enligt ordinarie klinisk bedömning skulle erbjudas någon form av kontrollprogram OCH - är i ålder för kontrollprogram	Familjär kolorektal cancer (Se separat flik)	Min 18 år
Patogen variant i BRCA1, BRCA2, PALB2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	De som enligt ordinarie klinisk bedömning skulle erbjudas testning i detta skede i kaskaden, vilket gör att det ofta blir flera individer som inkluderas i samma familj, men i senare skede Om kaskadtestning sker för att ta reda på från vilken sida varianten är nedärvd ifrån, och kliniken följer upp detta genom ny kontakt med index kan ytterligare komplettering av CRF2 ske i senare skede*.	Brevmallar beroende på vilken gen samt kön på mottagare av brev. (Se egen flik)	Min 18 år

*Tex om kaskadtestning av mamma är negativ, och pappa avliden, så kan ytterligare släktingar på pappans sida bedömas ha anledning att höra av sig inom ett år och de ska då listas i CRF2 på aktuell individ.

ENDAST INTERVENTION: Utskick av DIRECT-brev till högrisksläktingar (T=1 mån)

Vid tidpunkt 1 mån (räknat från patientens startdatum i den mörka boxen **CRF1:F**) :

- a. Efter en månads tid från tidpunkten t=0 (då utredningens betydelse för berörda släktingar diskuterades med patienten) administreras DIRECT-brev till berörda släktingar.
- b. Du väljer lämpligt DIRECT-brev (beroende på patientens familjediagnos, och könet på släktingen).
- c. *Notera ort, lokalt familjenumret OCH studienumret i sidhuvudet på varje brev* och skriv under med namn på den genetiska vägledare/sjuksköterska/läkare som deltog vid besöket då fyndets roll för familjen diskuterades (och/eller den som med patienten fyllde i CRF2).
- d. *Om patienten ville att hen skulle refereras till i breven: Ange vilken släkting som genomfört utredningen. (Detta är helt frivilligt och avgörs av patienten).*
- e. Brev ska skickas till varje berörd släkting som patienten godkänt kontakt med, och som det finns adressuppgift till. *(Enda undantaget är om angiven högrisksläkting redan har haft kontakt med den enheten från vilket brevet ska skickas, notera i dessa fall "nej" på "DIRECT-brev postat till släkting" och ange en kommentar i CRF2 att "personen redan har haft kontakt med enheten" samt datum för denna kontakt. Kryssa även i rutan "Ja" på frågan "Har kontaktat cancergenetisk mottagning").*
- f. Fyll i högerspalten i varje släktings ruta i **CRF2:B** och kontrollera särskilt att patient har godkänt kontakt via DIRECT-brev med just den släktingen.
- g. Posta brevet rekommenderat till släktingarna.
(Beroende på vilket system ditt sjukhus har, kan rutin variera lokalt, men generell instruktion för PacSoft online från PostNord finns att ta del av från Umeå.)

Tidpunkt = 12 månader efter besöket

Beräkning av utfallsmått och rapportering av resultat (T=12 mån)

Ett år efter att patienten fick besked om den fastställda familjediagnosen undersöks resultatet av kommunikationen inom familjen. Studiens huvudsakliga utfallsmått är kvoten mellan de listade släktingarna som har kontaktat en cancergenetisk mottagning, och det totala antalet släktingar listade för just den patienten.

Tidpunkt 12 mån – Kontrollgrupp

Summering av utfallsmått gör du så här:

- a. Räkna det totala antalet släktingar (i CRF2) – fyll i översta högra raden i **CRF3:C (I)**. Ange om möjligt kön på släktingarna och om de är förstagrads släkting eller annan släkting.
- b. Räkna ihop totalt antal släktingar som det inte finns kontaktuppgifter till (dvs som inte är möjliga att följa upp). Fyll i det i **CRC3:C (II)**
- c. Kontrollera om varje släkting finns i ert lokala patientadministrativa system. Vid träff, kryssa för "Ja" i **CRF2:B**.
- d. Om träff saknas, efterfråga utifrån boendeort, om släktingen varit i kontakt med någon av de andra (5) cancergenetiska mottagningarna i Sverige. Om du får träff här – fyll i "Ja". Om träff saknas även nationellt – fyll i "Nej" i **CRF2:B**.
- e. Summera det totala antalet som kontaktat vården och komplettera **CRF3:C (III)**.

Tidpunkt 12 mån – Interventionsgrupp

I denna grupp blir det lite mer information att dokumentera, i övrigt samma rutin:

- f. Räkna det totala antalet släktingar (samt ange kön och grad av släktskap) – fyll i **CRF3:C(I)**.
- g. Summera från **CRF2** antal godkända kontakter, **CRF3:D(I)**.
- h. Om det fanns släktingar som hade kontaktade kliniken INNAN brevutskick, ange hur många i **CRF3:D(II)**
- i. Ange antal brev som faktiskt skickades ut i CRF3:D(III)
- j. Kontrollera sedan om släktingarna hämtade ut sina rekommenderade brev – notera per individ i **CRF2**. Summera antalet uthämtade brev i **CRF3:D(IX)**.
- k. Kontrollera om släkting finns i ert patientadministrativa system. Notera "Ja" i **CRF2:B**.
- l. Om släkting ej finns lokalt, kontrollera i proband-journal och/eller pedigree om utredningen delats med annan ort (ger en indirekt indikation på att släktingen kan ha hört av sig dit). Notera "Ja" i **CRF2:B**.
- m. Om släkting ej finns lokalt, och utredning ej är efterfrågad, efterfråga utifrån boendeort om släktingen varit i kontakt med någon av de andra cancergenetiska mottagningarna i Sverige. Om ja – fyll i "Ja". Om träff saknas även nationellt – fyll i "Nej" i **CRF2:B**.
- n. Summera det totala antalet som kontaktat vården och komplettera **CRF3:C (III)**.

Tidpunkt: efter 12 månader**Summering och inrapportering av patientens resultat till Umeå**

När du har summerat resultaten i **CRF3** ska blanketten skickas till Umeå. Kopiera blanketten och förvara lokalt.

För alla patienter ska de två svarta rutorna – **Utfallsmått CRF3:C(I) och CRF3:C(III)** – vara ifyllda. För studiedeltagare i interventionsgrenen ska hela högerspalten i **CRF3:D** vara ifylld.

OBS! CRF1-CRF3 och Checklisten innehåller känsliga personuppgifter och ska hanteras på så sätt att det uppfyller gällande patientdatalag och GDPR-föreskrifter. Vi rekommenderar att alla CRF-blanketter hanteras tillsammans med/likadant som övriga patientdata på kliniken. CRF2 innehåller rådata för studien och vi ber er därför att arkivera denna blankett enligt samma föreskrifter som gäller för journalhandlingar, alltså minst i tio år.

Enkätutskick - vid 0 och 6 månader efter inkludering

Vi följer upp alla patienter parallellt, först med enkäter (vid tillfälle t=0 mån och andra gången vid t=6 mån). *Tiden startar när studiesekretariatet i Umeå får in CRF1-blanketten för patienten.*

Vid tidpunkt 0 mån: En enkät skickas till patienter i båda grupperna för att kunna jämföra deras upplevelser av oro och stress över tid. Enkäten administreras antingen via post eller elektroniskt via 1177 Mina vårdkontakter.

Vid tidpunkt 6 mån: En uppföljande enkät med samma instrument som ingick vid T0 skickas till patienter i båda grupperna för att kunna jämföra deras upplevelser av oro och stress över tid. Liksom första enkäten skickas den ut antingen via post eller elektroniskt via 1177.

Versionshantering

Version	Datum	Nyhet
1.0	200101	First version
2.0	200429	Detailing instructions for the documentation of exclusion and inclusion criteria in the screening log
2.1	200518	Clarifying that also patients with a PV detected by main stream testing can be included in the study
2.2-2.4	-	No amendments published (2.2, 2.3 and 2,4 working documents)
2.5	201214	Follow-up questionnaire sent out after 6 months instead of after 3 months
2.6	210331	Clarification on documentation of screening log
2.7	220531	Detailing degree of ARR in CRF3
2.8	220922	<p>Förtydligande om att kaskadtestning för att ta reda på från "vilken sida" varianten kommer kan leda till att CRF2 kompletteras på aktuell individ.</p> <p>Kommentar: Under studiens gång har det blivit tydligt att de olika studieorterna har olika rutiner för att följa upp släktingar högre upp i kaskaden. DIRECT-studien ska inte påverka aktuella rutiner men om kliniken har en rutin att följa upp detta med index så kan ytterligare släktingar listas i CRF2 i ett senare skede. Förtydligar detta även i skrift.</p> <p>Avseende inklusionskriterier som tas parentesen med livstidsrisk bakom familjär bröstcancer och familjär kolorektal cancer bort.</p>