



Rapportering av varianter av oklar signifikans (variants of uncertain significance, VUS) - policydokument utformat av SFMG:s Etik och policygrupp (EoP)

Varianter av oklar klinisk signifikans

En klinisk genetisk analys syftar vanligen till att söka efter förändringar i DNA som är kopplade till sjukdom eller risk för sjukdom. Vid undersökning av DNA kan dock även förändringar upptäckas som utifrån tillgänglig kunskap/information inte säkert kan bedömas som benigna eller patogena. Sådana förändringar brukar betecknas varianter av oklar signifikans (eng; variants of uncertain significance, VUS). Om ny kunskap/evidens tillkommer kan bedömningen av en VUS förändras, och en omklassificering till patogen eller benign kan vara möjlig.

Det finns inga nationella riktlinjer för rapportering av VUS och detta dokument syftar till att vara vägledande i det kliniska arbetet kring dessa frågor samt stärka möjligheten att erbjuda likvärdig handläggning och information nationellt. Detta arbete behandlar företrädesvis förmodat konstitutionella VUS, både pre- och postnatalet.

Konklusion

Etik- och policygruppen inom SFMG anser att en konstitutionell VUS vanligen inte bör rapporteras, men att det finns undantag till denna allmänna hållning som bör beaktas. Dessa sammanfattas kort som situationer där det bedöms finnas möjlighet till omklassificering efter inhämtande av ytterligare information eller där misstanken om patogenicitet är så pass hög att det utifrån individuell bedömning bedöms föreligga skäl för någon typ av åtgärd.

Gruppen vill även betona värdet av att beslut kring variantbedömning och rapportering av varianter samordnas mellan olika vårdgivare vid tillfällena då olika medlemmar i en familj eller släkt kan söka vård i olika delar av landet. Gruppen anser att ett utökat arbete med nationella variantronder bör övervägas. Gruppen anser vidare att när det är relevant för patienten, bör information och handläggning av VUS ingå i pre-test genetisk vägledning.

Motivering

Den individuella variationen i vårt DNA är stor och trots kunskapsmässiga och teknologiska framsteg är det i dagsläget vanligt att varianter som bedöms som VUS påvisas vid genetisk undersökning, ofta med en ökande förekomst ju större del av DNA som undersöks. En andel av VUS som påvisas kommer utgöras av varianter som är en del av genomisk normalvariation och en andel kommer vara varianter som kan vara sjukdomsorsakande, men för vilka tillgänglig evidens inte är tillräcklig för att fastslå detta. I en stor studie där 700 000 individer hade minst en VUS, reklassificerades 37 000 VUS, och av dessa blev ca 30 000 omklassificerade som benigna, dvs 80% (PMID: 37878314).

Av betydelse är att en variant som bedömts som VUS som regel inte kan ligga till grund för beslut om behandling, uppföljning eller fosterdiagnostik. Därför har en rapportering av en VUS vanligen inget eller mycket begränsat medicinskt värde. Det kan orsaka oro och rapportering av en genetisk variant kan i sig uppfattas som patologiskt, även om varianten rapporteras som en VUS. Detta kan leda till medicinskt onödig åtgärd, uppföljning eller vårdkontakt, till ingen eller mycket begränsad klinisk nytta. Därför föreslås som grundprincip att varianter som bedöms som VUS inte ska rapporteras. Det finns dock två undantag till denna grundprincip som bör beaktas.

1. Om det i det specifika fallet bedöms att det är möjligt att inhämta ytterligare information och att denna information kan leda till en annan variantklassificering så bör det övervägas att rapportera varianten. En sådan situation kan till exempel uppstå om analys av föräldraprover kan ge information om huruvida en variant är nedärvd eller har uppkommit de novo och att detta skulle kunna leda till en annan bedömning av varianten. Andra exempel kan vara när en riktad funktionell analys kan användas för att avgöra om varianten ger upphov till skada på RNA- eller proteinnivå eller när segregationsanalys bedöms möjlig och att detta skulle kunna leda till en annan bedömning.
2. Om det i det specifika fallet bedöms föreligga så stark misstanke om patogenicitet rörande en variant att någon typ av åtgärd bedöms indicerad så kan det övervägas att rapportera varianten trots att den enligt gällande variantbedömningssystem bedöms som VUS. Detta kan till exempel avse en situation där det utifrån aktuell variant och individens fenotyp bedöms motiverat att specifikt rekommendera en förnyad variantbedömning efter en viss tid. Intern klassificering inom gruppen VUS kan möjligen ha ett vägledande värde men i avsaknad av allmänt vedertaget system för internklassificering är en sådan bedömning i dagsläget svår att standardisera.

En angränsande fråga är att olika medlemmar i samma familj/släkt kan vara bosatta i olika delar av landet och kan utifrån detta utredas vid olika mottagningar med frågeställningar rörande samma familjära tillstånd/anlag. I en situation där det är känt för vården att vårdkontakt gällande samma tillstånd/anlag finns på flera orter bör bedömning och rapportering av varianter så långt det är möjligt samordnas så att alla medlemmar i en familj/släkt får samma information. Inom vissa diagnosgrupper förekommer idag nationella variantronder och det bör övervägas att fortsätta utveckla denna typ av samverkan, vilket både bidrar till bättre variantbedömningar och som stöd till den enskilda medarbetaren.

Vidare rekommenderas registrering av varianter i publika databaser, exempelvis Clinvar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), då detta medför bättre underlag för variantbedömningar och en förbättrad möjlighet till nationell kommunikation och samsyn.