



DSMG
Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Holdningspapir

Anbefaling vedr. rapportering af heterozygoti for varianter i *ATM*, *CHEK2* og *MUTYH* i forbindelse med omfattende genomisk sekventering

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)

Godkendt 09.12.25

Version 1

Indhold

1.0 Variantklassifikation	2
1.1 <i>ATM</i>	2
1.2 <i>CHEK2</i>	2
1.3 <i>MUTYH</i>	2
2.0 Rapportering af varianter ved cancerindikation	2
2.1 <i>ATM</i>	2
2.2 <i>CHEK2</i>	3
2.3 <i>MUTYH</i>	4
3.0 Rapportering af varianter ved ikke-cancerindikation	4
3.1. <i>ATM</i>	4
3.2 <i>CHEK2</i>	4
3.3 <i>MUTYH</i>	4
4.0 Anbefalinger vedr. svartekst	5

Udarbejdet 2025. Høring 4.-21.november 2025, godkendt 09.12.2025

Arbejdsgruppe:

Overlæge Lone Krøldrup, Klinisk Genetisk Afdeling, OUH

Overlæge Malene Lundsgaard, Klinisk Genetisk Afdeling, AAUH

Afdelingslæge Lise Graversen, Klinisk Genetisk Afdeling, AUH

Overlæge Anne Marie Jelsig, Afdeling for Genetik, RH

Professor Thomas van Overeem Hansen, Afdeling for Genetik, RH (på vegne af ccDK, afsnit vedr. variantrapportering)

Generelt vedr. læsning af holdningspapiret

Der skelnes i det følgende mellem omfattende genomisk sekventering, der udføres på mistanke om arvelig disposition til cancer ("cancerindikation") og analyser der udføres på anden indikation ("ikke-cancerindikation"). Hæmatologisk cancer er ikke nødvendigvis omfattet af "cancer-indikation."

I det følgende bruges betegnelsen "varianter" om sandsynligvis patogene (C4) og patogene (C5) varianter.

Retningslinjerne gælder som udgangspunkt for postnatale analyser, men enkelte varianter kan være relevante at rapportere prænatalt fx NM_000051.4 ATM, c.7271T>G, p.(Val2424Gly), der medfører en væsentlig øget risiko for mammacancer.

Det understreges at retningslinjer for variantklassifikation mv. ændrer sig løbende, og derfor skal retningslinjen revideres minimum én gang årligt.

Retningslinjerne vedr. klassifikation af *ATM* og *CHEK2* varianter er baseret på tilsvarende retningslinje fra UK Cancer Genetics Group (UKCGG)

1.0 Variantklassifikation

1.1 ATM

Varianter i *ATM* klassificeres ved hjælp af den nyeste version af ACMG's gen-specifikke *ATM*-guidelines (<https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN020?version=1.3.0>).

1.2 CHEK2

Der findes på nuværende tidspunkt ikke ACMG-gen-specifikke *CHEK2*-guidelines. Alternativt kan *CHEK2*-guidelines fra Can-VIG bruges til variantklassifikation (https://www.cangene-canvaruk.org/files/ugd/ed948a_33139501f504468f8826475070a82a08.pdf).

1.3 MUTYH

Der findes på nuværende tidspunkt ikke publicerede ACMG-gen-specifikke *MUTYH*-guidelines, men det foreløbige udkast til genspecifikke guidelines kan benyttes; disse forventes publiceres indenfor 1-2 år. (Kontakt medlemmer af den nationale cancerklassificeringsgruppe (kontaktperson: Thomas van Overeem Hansen, Professor, Afdeling for Genetik, RH).

2.0 Rapportering af varianter ved cancerindikation

2.1 ATM

Følgende varianter rapporteres:

2.1.1 Trunkerende varianter (nonsense-, frameshift- og kanoniske splejssite- (+/- 1 og +/- 2) varianter som forudsiges at medføre nonsense-mediated decay (NMD), startcodon-varianter, samt intragene deletioner og duplikationer som forudsiges at medføre nonsense-mediated decay (NMD).

2.1.2 Varianter, der klassificeres som sandsynligvis patogene/patogene

og for hvilke

- a) der for missensevarianter er funktionelle data der viser en effekt på proteinniveau som svarer til effekten af kendte trunkerende varianter

eller

- b) der er funktionelle data der viser en effekt på splejsning som forudsiges at medføre nonsense-mediated decay (NMD) eller et in-frame-transcript der fjerner aminosyrer i et funktionelt domæne som beskrevet i ACMG's gen-specifikke *ATM*-guidelines.

og

- c) der er case-control-data som viser en OR > 2,0 for mammacancer, med nedre 95% confidensinterval > 1.5

2.1.3 NM_000051.4 *ATM*, c.7271T>G, p.(Val2424Gly), der i heterozygot form er forbundet med en væsentlig øget risiko for mammacancer.

2.1.4 Varianter som opfylder 2.1.2 a eller 2.1.2 b, men hvor der ikke er case-control data, kan rapporteres, men det skal i svar rapporten specificeres, at associationen til cancer er ukendt og at prædiktiv test kun skal tilbydes ud fra et klinisk skøn.

2.2 *CHEK2*

Følgende varianter rapporteres:

2.2.1 Trunkerende varianter (nonsense-, frameshift- og kanoniske splejssite-(+/- 1 og +/- 2) varianter som forudsiges at medføre nonsense-mediated decay (NMD), startcodon-varianter, samt intragene deletioner og duplikationer som forudsiges at medføre nonsense-mediated decay (NMD)).

2.2.2 Varianter, der er klassificeres som sandsynligvis patogene/patogene

for hvilke

- a) der for missensevarianter er funktionelle data der viser en effekt på proteinniveau som svarer til effekten af kendte trunkerende varianter.

eller

- b) der er funktionelle data der viser en effekt på splejsning som forudsiges at medføre nonsense-mediated decay (NMD) eller et in-frame-transcript der fjerner aminosyrer i et funktionelt domæne.

og

- c) der er case-control-data som viser en OR > 2.0 for mammacancer med nedre 95% confidensinterval > 1.5

På nuværende tidspunkt (november 2025) er det kun følgende missensevariant som lever op til 2.2.2: NM_007194.4 *CHEK2*, c.349A>G, p.(Arg117Gly), da heterozygoti for denne er forbundet med moderat øget risiko for mammacancer med OR > 2,0 for mammacancer.

2.2.3 Varianter som opfylder 2.2.2 a eller 2.2.2 b, men hvor der ikke er case-control data, kan rapporteres, men det skal i svarrapporten specificeres, at associationen til cancer er ukendt og at prædiktiv test kun skal tilbydes ud fra et klinisk skøn.

2.3 MUTYH

2.3.1 Patogene/sandsynligvis patogene varianter rapporteres (se evt. under variantklassifikation 1.3)

3.0 Rapportering af varianter ved ikke-cancerindikation

3.1. ATM

Varianter rapporteres som udgangspunkt **ikke**, fraset følgende:

3.1.1 Heterozygoti for missensevarianten NM_000051.4 *c.7271T>G, p.(Val2424Gly)* kan rapporteres, da dette er forbundet med en væsentlig øget risiko for mammacancer.

3.1.2 *Kvinde mellem 30 og 50 år*: Heterozygoti for en variant (se 2.1) rapporteres når varianten påvises hos kvinde mellem 30-50 år, da der er stor sandsynlighed for moderat øget risiko for mammacancer. Rapporteres dog kun, hvis der er ønsket tilbagemelding på sekundære fund, der kan have helbredsmæssig betydning og som kan forebygges, eller hvis der er ønsket tilbagemelding på alle sekundære fund.

3.1.3 Heterozygoti kan evt. rapporteres, hvis patientens fænotype er forenelig med ataxia telangiectasia – dette vil være en vurdering fra sag til sag.

3.1.4 Homozygoti /compound heterozygoti for en patogen/sandsynligvis patogen variant rapporteres afhængigt af den enkelte sag og valg på NGC-samtykke.

3.2 CHEK2

Varianter rapporteres som udgangspunkt **ikke**, fraset:

3.2.1 *Kvinde mellem 30 og 50 år*: Heterozygoti for trunkerende varianter (se under 2.2) rapporteres når varianten påvises hos kvinde mellem 30-50 år, fordi det medfører at stor sandsynlighed for moderat øget risiko for mammacancer. Rapporteres dog kun, hvis der er ønsket tilbagemelding på sekundære fund, der kan have helbredsmæssig betydning og som kan forebygges eller hvis der er ønsket tilbagemelding på alle sekundære fund.

3.2.2 For kvinder: homozygoti eller compound heterozygoti for varianter som anført i afsnit 2.2 kan rapporteres, da disse genotyper medfører en væsentligt øget risiko for mammacancer.

3.3 MUTYH

3.3.1 Heterozygoti for patogene varianter rapporteres som udgangspunkt **ikke**.

3.3.2 Homozygoti eller compound heterozygoti for varianter i *MUTYH* bør rapporteres, da dette giver anledning til et autosomal recessivt polyposesyndrom med høj risiko for at udvikle bl.a. colorektalcancer.

4.0 anbefalinger vedr. svartekst

4.1 Hvis analysen primært er udført på et andet familiemedlem f.eks. et barn ved duo- eller trio-sekventering, bør varianten også anføres i analysesvaret på dette familiemedlem.

4.2 Det anbefales at følgende ordlyd eller lignende inkorporeres i alle svar, når den genetiske analyse udføres på anden indikation end mistanke om arvelig disposition til cancer: *"Fund af patogene varianter med moderat penetrans for cancer meldes ikke nødvendigvis ud."*