



NATIONALT
GENOM CENTER

Anbefalinger for patientgruppen *Børn og unge med kræft*

Retningslinjer for helgenomsekventering
i regi af Nationalt Genom Center

Udarbejdet af nationalt specialistnetværk for børn og unge med kræft marts - juni 2021

Kommenteret af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering d. 30. august

2021 Godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin d. 15. oktober 2021

Indhold:

Medlemsliste	3
Resume af anbefalinger	4
Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>børn og unge med kræft</i>...	6

Medlemmer af nationalt specialistnetværk for børn og unge med kræft

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Britt Elmedal Laursen (<i>formand</i>)
Region Hovedstaden	Pædiatri	Kjeld Schmiegelow (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Pædiatri	Lise Heilmann Jensen
Region Syddanmark	Pædiatri	Peter Skov Wehner
Region Midtjylland	Pædiatri	Henrik Hasle
Region Nordjylland	Pædiatri	Christina Friis Jensen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk Genetik	Karin A. W. Wadt
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk akademiker	Thomas van Overeem Hansen
Lægevidenskabelige Selskaber	Pædiatri	Karsten Nysom
Regionerne Kliniske Kvalitets-udviklingsprogram	Dansk Børnecancer Register	Lisa Hjalgrim
Danske Patienter	Foreningen Cancerramte Børn	Jan Johnsen

Specialistnetværkets møderække: 23. marts, 13. april, 18. maj og 15. juni 2021 (referater kan findes [her](#)).

Indstillinger, der ligger til grund for specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen:

- Børn (0-17.9 år) med kræft, herunder alle CNS-tumorer, samt myelodysplasi (MDS). Indstillet af Region Midtjylland
- Børn og unge med kræft. Indstillet nationalt

Resumé af anbefalinger

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen børn og unge med kræft. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 6. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer

Indikationer	<p>Patientgruppen børn og unge med kræft indeholder følgende 4 indikationer</p> <ol style="list-style-type: none">1. Alle børn (0-17 år) med nydiagnosticeret kræft, herunder alle CNS-tumorer (inklusive lavgradstumorer) samt myelodysplastisk syndrom.2. Unge i alderen 18-20 år, der behandles på en børneonkologisk afdeling, fordi de har en tumor, der er typisk for barnealderen, men meget sjælden hos voksne.3. Alle patienter med nydiagnosticeret behandlingsresistent, progredieret eller recideret kræft herunder alle CNS-tumorer samt myelodysplastisk syndrom, når kræftdiagnosen er stillet i barnealderen (0-17 år) og resistens/progression/recidiv (i) opstår, mens patienten er <18 år og/eller (ii) opstår inden for 5 år fra diagnostetidspunktet, dvs. også hvis dette er efter det fyldte 18. år.4. Alle patienter med nydiagnosticeret 2. (eller senere) kræftsygdom (herunder alle CNS-tumorer samt myelodysplastisk syndrom), der er diagnosticeret inden for 5 år fra den 1. kræftsygdom blev diagnosticeret i barnealderen (0-17 år). <p>Ovenstående omfatter også børn fra Færøerne og Grønland, der er henvist til Danmark til udredning og behandling for kræft.</p>
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Det forventede antal patienter er 240 per år. Dette tal inkluderer 200 nyhenviste patienter samt 40 patienter med recidiv.</p> <p>Der skal benyttes 940 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, da der under det diagnostiske forløb for den enkelte patient er behov for at foretage flere helgenomsekventeringer.</p>
Diagnostisk udbytte	<p><u>Nuværende diagnostik</u></p> <p>Meget få patienter (<10%) udredes rutinemæssigt i dag, dvs. uden for eksternt finansierede forskningsprogrammer.</p>

Kun en del af patienterne udredes rutinemæssigt i dag ved behandlingssvigt, dvs. uden for eksternt finansierede forskningsprogrammer.

Ved indførelse af helgenomsekventering

Ca. 20% for germline DNA (cancer dispositionssyndrom). Heraf er 10% fund i gener, som kendt disponerer til pædiatrisk cancer, og de yderligere 10% er i gener, som kendt disponerer til cancer i voksenalderen og findes hyppigere hos børn med kræft.

Ca. 50% for tumor DNA / RNA med mulighed for targeteret behandling.

Patienter med kræftdisposition vil tilbydes kræftovervågning (fx ved regelmæssige skanninger) og mulig tilpasning af behandlingen.

Ca. 50% af patienter med behandlingssvigt vil kunne tilbydes targeteret behandling.

Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

Hurtigere diagnostik af foreliggende cancerdispositionssyndrom.
Hurtigere diagnostik af mutationer der forklarer behandlingssvigt.
Bedre prognose ved targeteret behandling af behandlingssvigt.
Ændret behandling når der foreligger behandlingsmulighed rettet mod et molekylært target.

I udvalgte tilfælde kan der være indikation for **ændret primær behandling** (fx transplantation, reduceret bestråling, reduceret brug af alkylende cytotatika, øget brug af targeteret behandling).

Kræftovervågning for at **fange ny kræft tidligt hos patienter** med kræftdispositionssyndrom, hvorved **overlevelsen forbedres**.

Den øvrige familie, i første omgang **forældre, kan tilbydes udredning og genetisk rådgivning**, hvis barnet har en kræftdispositionssyndrom.

Analyse- og laboriemæssige behov

Følgende behov for patientgruppen indgår i NGC's løbende prioritering ift. udvikling af infrastruktur (kan aktuelt være implementeret). Specialistnetværket vurderede at det var relevant at igangsætte patientgruppen.

- Germline på DNA fra blod
- CNV analyser
- Hurtig svartid for visse patienter
- Øget dækning af genomet
- Andre strukturelle varianter
- Somatisk pipeline
- RNA-sekventering
- Analyser på andet væv end blod

Anbefalinger fra specialistnetværket for børn og unge med kræft

Specialistnetværket har, jf. opgave 1 i kommissoriet, afgrænset patientgruppen og præciseret, hvilke indikationer den indeholder ud fra de indstillinger, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen. Herudover har de bl.a. beskrevet, hvilke kliniske kriterier der skal være opfyldt for at kunne henvise til helgenomsekventering, hvad det forventede antal helgenomsekventeringer er per år, hvad det forventede diagnostiske udbytte er samt hvilken forventet merværdi patienten kan opnå set i forhold til eksisterende genetisk udredning. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Den fulde beskrivelse kan læses i nedenstående skemaer.

Indikation for børn og unge med kræft	
Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.	<ol style="list-style-type: none">1. Alle børn (0-17 år) med nydiagnosticeret kræft, herunder alle CNS-tumorer (inklusive lavgradstumorer) samt myelodysplastisk syndrom.2. Unge i alderen 18-20 år, der behandles på en børneonkologisk afdeling, fordi de har en tumor, der er typisk for barnealderen, men meget sjælden hos voksne.3. Alle patienter med nydiagnosticeret behandlingsresistent, progredieret eller recidiveret kræft herunder alle CNS-tumorer samt myelodysplastisk syndrom, når kræftdiagnosen er stillet i barnealderen (0-17 år) og resistens/progression/recidiv (i) opstår, mens patienten er <18 år og/eller (ii) opstår inden for 5 år fra diagnosetidspunktet, dvs. også hvis dette er efter det fyldte 18. år.4. Alle patienter med nydiagnosticeret 2. (eller senere) kræftsygdom (herunder alle CNS-tumorer samt myelodysplastisk syndrom), der er diagnosticeret inden for 5 år fra den 1. kræftsygdom blev diagnosticeret i barnealderen (0-17 år).
	Ovenstående omfatter også børn fra Færøerne og Grønland, der er henvist til Danmark til udredning og behandling for kræft.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation	
Uafklaret patogenese/ætiologi?	Nej
Skal der være familiær disposition?	Nej
Er der særlige alderskriterier?	Ja, alder ved debut af 1. kræftsygdom er inden det fyldte 18. leveår

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Ikke ud over kræftdiagnosen.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Ingen særlige krav.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej. WGS er indikeret på diagnosetidspunktet.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Nej
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	For de få patienter, hvor der histopatologisk og molekylært er usikkerhed om kræftdiagnosen, fx udvalgte lavgrads CNS-tumorer eller myelodysplastisk syndrom, kan MDT være nødvendig før henvisning til WGS.
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Alle familier (patienten med kræft samt forældre hvis <18 år) skal informeres om hvad WGS indebærer.
Andet?	Nej

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.	Knapt 200
Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes	Patienter, der tidligere er diagnosticeret med kræft, kan indgå hvis de opfylder inklusionskriterie 1 eller 2.

undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Der udføres trioanalyse af barn og forældre.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

Der udføres trioanalyse for at sikre hurtigt svar til klinikkerne. Dette medfører hurtigt afklaring af, om en forandring er de novo, og ligeledes ved autosomt recessive tilstande, hvor analysen hurtigt vil afklare om to forandringer i et gen, evt. er nedarvet på samme allel, og således ikke har betydning for barnet.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)
For alle patienter, der opfylder inklusionskriterium 3 eller 4, er der behov for undersøgelse af cancervæv. For tumorer betyder dette undersøgelse af tumor + blod. For aktiv hæmatologisk sygdom betyder dette knoglemarv /lymfomvæv samt andet væv, typisk fibroblastkultur, f.eks. fra kindskrab.

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)
Kræft er den hyppigste medicinske dødsårsag hos børn over 1 år. I Europa (inkl. Danmark) skyldes hvert 5. dødsfald hos børn ældre end 1.0 år kræft.

Selvom de fleste børn og unge med kræft helbredes, oplever 1 ud af 3-4 tilbagefald (recidiv), vækst af rest-tumor (progression) eller helt manglende effekt af behandlingen (resistens). Denne gruppe patienter indeholder det store flertal af dem, der ender med at dø af deres kræftsygdom. Identifikation af somatiske mutationer kan pege på hvilken targeteret behandling, der vil være mest effektiv.

Mindst 10% af alle børn med kræft har udviklet sygdommen pga. en medfødt genetisk disposition. Kortlægning af hvilke varianter i arvemateriale, der ligger til grund for sygdomsudviklingen, styrkes ved, at der både foreligger WGS af patientens eget genom og cancergenomet.

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)
Kan i sjældne tilfælde være relevant, når patienter har et klinisk sandsynligt cancer dispositions syndrom, men intet er fundet ved WGS. Formentlig <10 om året i Danmark.

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)

Ved undersøgelse for somatiske forandringer i tumurvæv skal analysen være 60X.

Ved recidiv/progression/resistent sygdom er der for tumorgenomet også behov for sekventering af tumors RNA.

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja
(beskriv behov)

Ved ny progression mindst 3 måneder efter forrige undersøgelse, eller nyt recidiv efter at patienten har opnået remission. En række tumorer, som progredierer eller recidiverer gentagne gange, er anderledes fra gang til gang, oftest som følge af fremvækst af nye, særligt resistente og/eller aggressive subkloner. Eksempler på dette er: 1) højgradsgliomer, der oftest vil få tiltagende høj mutationsload, for hvert recidiv og/eller hver gennemgået type behandling. Højere mutationsload er bl.a. en biomarkør for højere chance for effekt af immunterapi.

2) tumor drevet af NTRK-genfusion, som ved recidiv behandles med NTRK-hæmmer. Ved nyt recidiv kan der være tilkommet resistensmutation in NTRK-fusionsgenet, eller der kan være tilkommet anden molekylær *driver*-mutation, f.eks. driver i MAPK-pathway, hvilket giver nye behandlingsmuligheder.

3) tilsvarende ses ved cancer drevet af BRAF V600-mutation: Der ses jævnligt behandlingssvigt efter behandling af BRFi med/uden MEKi, som følge af anden molekylær driver, der kan give anledning til nye behandlingsmuligheder.

Mindste interval mellem to sekventeringer er arbitrært sat til 3 måneder, men vil variere fra sag til sag og blive baseret på en konkret vurdering af, hvor sandsynligt det er, at der er ny molekylær biologii tumor. F.eks. vil nyligt respons efterfulgt af ny progression/nyt recidiv øge sandsynlighed for, at den aktuelle tumor drives af en anden molekylærbiologi end den forrige, sammenlignet med en tumor, som ikke for alvor er svundet, men snarere langsomt progredierer under pågående behandling.

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 2.2 (germline DNA, tumor DNA, samt gentaget tumor-DNA ved behandlingssvigt (recidiv hos hver 4 patient)

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

Germline:
200 ny-diagnosticerede og 40 recidiv (i alt 240 30x WGS).
Deres forældre 400 WGS.

Tumorprøver:

100 prøver 60x, dertil skal der for en del også køres 30x germline WGS, hvis patienten ikke er kørt før, og afhængig af normalvævsstiblanding vil der for udvalgte skulle køres 90x. Anslået i alt svarende til 300 30x WGS.

Total således 940 stk. 30x WGS.

Diagnostisk udbytte og merværdi

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?

Meget få patienter (<10%) udredes rutinemæssigt i dag, dvs. uden for eksternt finansierede forskningsprogrammer.

Kun en del af patienterne udredes rutinemæssigt i dag ved behandlingssvigt, dvs. uden for eksternt finansierede forskningsprogrammer.

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?

Ca. 20% for germline DNA (cancer dispositionssyndrom). Heraf er 10% fund i gener, som kendt disponerer til pædiatrisk cancer, og de yderligere 10% er i gener, som kendt disponerer til cancer i voksenalderen, og findes hyppigere hos børn med kræft.

Ca. 50% for tumor DNA / RNA med mulighed for targeteret behandling.

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Patienter med kræftdisposition vil tilbydes kræftovervågning (fx ved regelmæssige skanninger) og mulig tilpasning af behandlingen.

Ca. 50% af patienter med behandlingssvigt vil kunne tilbydes targeteret behandling.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik? fx ved at:

- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose
- ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning

Hurtigere diagnostik af foreliggende cancerdispositionssyndrom.
Hurtigere diagnostik af mutationer der forklarer behandlingssvigt.
Bedre prognose ved targeteret behandling af behandlingssvigt.
Ændret behandling når der foreligger behandlingsmulighed rettet mod et molekylært target.

I udvalgte tilfælde kan der være indikation for ændret primær behandling (fx transplantation, reduceret bestråling, reduceret brug af alkylende cytostatika, øget brug af targeteret behandling).

Kræftovervågning for at fange ny kræft tidligt hos patienter med kræftdispositionssyndrom, hvorved overlevelsen forbedres.

- **ændre valg af behandling** Den øvrige familie, i første omgang forældre, kan tilbydes udredning og genetisk rådgivning, hvis barnet har en kræftdispositionsyndrom.



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

T +45 24 97 17 65
M kontakt@ngc.dk
W www.ngc.dk