



NATIONALT
GENOM CENTER

Statusrapport

Erfaringer med national implementering af helgenomsekventering

Patientgruppen

Børn og unge med kræft



Indholdsfortegnelse

Formål og grundlag for statusrapporten	1
Specialistnetværk for patientgruppen <i>børn og unge med kræft</i>.....	1
Patientgruppen <i>børn og unge med kræft</i>	3
Ledelsesresumé.....	5
Resumé af patientcases.....	5
Resumé af klinikerinterview	5
Resumé af litteraturgennemgang.....	6
Resumé af internationale erfaringer	7
Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen <i>børn og unge med kræft</i>	8
Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver	9
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering	9
Klinikerperspektiv	12
Litteraturgennemgang	16
Internationale erfaringer	24
Referenceliste	28
Ordforklaring	29
Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data.....	1
Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang	3
Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang	11
Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)	11
Samlet resultat af litteraturgennemgang	18
Resumé af seks artikler inkluderet til evidenssyntese.....	19
Referencer til evidenssyntesen	32
Referencer angivet af specialistnetværket	33

Formål og grundlag for statusrapporten

Formålet med denne statusrapport er at følge op på implementering af helgenomsekventering og at belyse effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *børn og unge kræft*, jf. opgave tre i [kommissoriet](#) for de nationale specialistnetværk.

De perspektiver, som indgår i statusrapporter for de i alt 17 patientgrupper, der tilbydes helgenomsekventering i regi af NGC, vil kunne genfindes i specialistnetværkenes afsluttende rapporter for opfølgning og belysning af klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgrupperne. Til aflevering medio 2024 udarbejdes to afsluttende rapporter, én samlet rapport for de sjældne (arvelige) sygdomme og én samlet rapport for grupperne af patienter med kræft. Perspektiverne er besluttet af styregruppen for implementering af personlig medicin, og er inddelt i nedenstående to overordnede emner:

1. **Status på implementering af helgenomsekventering**
 - a. Antal helgenomsekventering per region/patientgruppe
 - b. Procestid

2. **Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver**
 - c. Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser – belyst ved patientcases
 - d. Klinikerperspektiv
 - e. Litteraturgennemgang
 - f. Internationale erfaringer

Det er forventningen, at erfaringsopsamlingen i statusrapport og afsluttende rapporter for patientgrupperne over tid underbygges med kliniske kvalitetsdata og følgeforskning.

For metodebeskrivelse vedrørende de enkelte parametre henvises til bilag 1 og 2.

Specialistnetværk for patientgruppen *børn og unge med kræft*

Statusrapporten er udarbejdet af Nationalt Genom Center i samarbejde med det nationale specialistnetværk for *børn og unge med kræft*.

Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Peter Johansen (<i>formand</i>)
Region Sjælland	Pædiatri	Lise Heilmann Jensen
Region Syddanmark	Pædiatri	Sine Lykkedegn
Region Hovedstaden	Pædiatri	Kjeld Schmiegelow (<i>næstformand</i>)
Region Midtjylland	Pædiatri	Henrik Hasle
Region Nordjylland	Pædiatri	Marianne Olsen
LVS*	Klinisk genetik	Karin A. W. Wadt
LVS	Klinisk genetik	Thomas van Overeem Hansen
LVS	Pædiatri	Karsten Nysom
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram	Danske Børnecancerregister	Lisa Hjalgrim
Supplerende faglig ekspert	Onkologi	Britt Elmedal Laursen
Danske Patienter	Foreningen cancerramte børn	Jan Johnsen

*Lægevidenskabelige Selskaber

Specialistnetværkets møderække i forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten:

Møde 1 den 19. januar 2024: Specialistnetværket godkendte det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) for patientgruppen, godkendte afsnit om internationale erfaringer og deltog i interview.

Møde 2 den 24. april 2024: Specialistnetværket godkendte sammenskrivning af interview forud for møde 2, og godkendte statusrapporten på møde 2.

Referater kan findes på ngc.dk.

Patientgruppen *børn og unge med kræft*

Resumé af specialistnetværkets anbefalinger fra 2021

De faglige anbefalinger for patientgruppen ([link](#)), som udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center, blev godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin den 15. oktober 2021. Herunder følger et kort resumé af specialistnetværkets beskrivelse af den forventede effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Indikationer

Patientgruppen *børn og unge med kræft* indeholder følgende fire indikationer:

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 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).

Diagnostisk udbytte

Specialistnetværket har estimeret nedenstående diagnostiske udbytte ved anvendelse 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.

Forventet klinisk effekt

- 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 alkylerende cytostatika, 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 et kræftdispositionssyndrom.

Ledelsesresumé

Denne statusrapport belyser effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *børn og unge med kræft* ud fra fire perspektiver samt følger op på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen.

I regi af NGC har patientgruppen *Børn og unge med kræft* fået tilbud om helgenomsekventering siden juli 2022. De første prøver er sekventeret i juni 2022 som en del af et testprogram. Der er sekventeret i alt 1141 genomækvivalenter (951 prøver) for patientgruppen. Over de seneste 6 mdr. (1/10 2023 -1/4 2024) er der modtaget 74% af det samlede indmeldte antal genomækvivalenter på 78 ækvivalenter per måned for ny-henviste patienter.

Specialistnetværkede fremhævede på et møde i april 2024, at de klart anbefaler, at patientgruppen bør fortsætte med det nationale tilbud om helgenomsekventering.

Denne rapport indeholder ikke kliniske patientdata. Det er forventningen, at perspektiverne fra denne statusrapport over tid underbygges med kliniske kvalitetsdata og følgeforskning. Erfaringerne indsamlet i denne statusrapport vil indgå i den samlede afsluttende rapport for grupper af patienter med kræft. Den samlede rapport udfærdiges medio 2024.

Resumé af patientcases

Specialistnetværk for *børn og unge med kræft* har leveret fem patientcases, der illustrerer værdien af helgenomsekventering. Én case beskriver, hvordan der hos et barn med en godartet hjernetumor gøres et sekundært fund, der viser, at barnet er genetisk disponeret for at udvikle en fremadskridende metabolisk sygdom. Sygdommen kan behandles med enzym-behandling med god effekt, når behandlingen iværksættes tidligt, hvilket helgenomsekventering har givet mulighed for.

I en anden case fandt man en syndromdiagnose hos et barn med knogletumor. Flere i familien havde syndromale træk, og havde lange udredningsforløb bag sig, hvorfor den diagnostiske afklaring var en lettelse for familien. I en tredje case fandt man den samme sjældne genetiske variant af ukendt betydning hos to uafhængige donorbørn med kræft. På grund af det nationale samarbejde kunne varianten revurderes til at være sygdomsdisponerende, så børnene kan tilbydes målrettet opfølgning, og risikoindivider kan tilbydes genetisk udredning. I to yderligere cases hos børn med leukæmi bidrog helgenomsekventering til påvisning af en underliggende arvelig disposition til leukæmi. I det ene tilfælde ville den genetiske variant ikke være fundet uden helgenomsekventering. Fundet havde behandlingsmæssig betydning hos begge børn, der blev anbefalet knoglemarvstransplantation. Viden om genetisk disposition til leukæmi er vigtig, når familiemedlemmer overvejes som donor. Under interviewet fremhævede klinikerne yderligere cases, hvor et normalt resultat kan afkræfte mistanke om noget alvorligt/højrisiko, hvilket medfører lettelse i familierne.

Resumé af klinikerinterview

Interview med klinikere kaster lys over to overordnede emner:

Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Overordnet set har tilbuddet om helgenomsekventering stor betydning for denne patientgruppe og deres familier. Fund af prædisposition/genetisk årsag kan have betydning for behandlingsstrategi og mulighed for målrettet behandling. Ved kræft hos børn ses en relativt stor andel med genetisk prædisposition, estimeret 12-15%, og det diagnostiske udbytte er højere end forventet. Helgenomsekventering som første analyse kan forkorte udredningstiden og bidrage til at mindske bekymringer hos patienterne grundet hurtigere afklaring. Data fra helgenomsekventering er vigtig for udvikling af fremtidens behandlinger, og en forudsætning for Danmarks deltagelse i internationalt forskningssamarbejde og kliniske forsøg. Der ses et stort fremtidigt potentiale i muligheden for at undersøge det, der ikke blot er monogent (dvs. såkaldt polygenic risk score).

Etableringen af det nationale set-up har forbedret vidensdeling, samarbejde og standardisering fx ift. behandlingsstrategier. Frekvensen af prædisposition hos børn er høj, og tumorsekventering er standard-of-care i sammenlignelige lande, hvorfor det vil være et set-back for familierne, hvis tilbuddet bortfalder. Helgenomsekventering har teknologiske fordele som gør, at visse supplerende analyser kan undgås, hvilket sparer tid og penge. Hvis tilbud om helgenomsekventering bortfalder, vil man gå tilbage til den diagnostiske odysse, og området bliver sat tilbage ift. adgang til nye behandlinger.

Af udfordringer forbundet med tilbud om helgenomsekventering nævner klinikerne, at der er mangel på udvikling af lægemidler til genetiske varianter. Det er en begrænsende faktor i den somatiske behandling, at selvom der påvises mange betydende varianter er der ikke tilstrækkelig (tilgængelig) behandling til en del af de genvarianter, der påvises. Fortolkning af tumorsekventering er kompliceret, og den øgede arbejdsbyrde for fortolkere er en stor udfordring. Det er en konsekvens, der følger med teknologisk udvikling, og som bør håndteres, ligesom der er behov for mere uddannelse og forskning. Både klinikerne og patientrepræsentanten understreger vigtigheden af kommunikation, der er målrettet familiernes aktuelle situation og informationsbehov, herunder fokus på formidling til om muligheder og begrænsninger ved omfattende genetiske analyser.

Brede perspektiver på national implementering

Flere klinikere fremhæver positivt at tilbuddet er blevet udbredt og systematiseret på nationalt plan, så tilbuddet i Danmark er i tråd med tilbud i sammenlignelige lande i Europa. Den nationale ensartede implementering bidrager til lighed i sundhedsvæsenet. Det ensartede tilbud gør det nationale samarbejde nemmere, og bidrager til vidensdeling på tværs.

Klinikerne fremhæver nedenstående punkter som særligt vigtige

- Systematisk data-opsamling og mulighed for at kunne forske i data må ikke forsvinde.
- Et naturligt og vigtigt næste skridt vil være at sikre en kobling mellem genetiske data og kliniske data, samt kobling med forskningsdata.
- Øget kommunikation om muligheder og begrænsninger ved genetiske analyser til offentligheden.
- Tumorsekventering er standard-of-care i sammenlignelige lande og skal fortsætte.
- Koden for analysepipeline til NNF finansierede prøver bør kunne tilgås af rekvirenter.
- Et udviklingsønske er øget fokus på polygen ætiologi mhp. forbedrede risikoestimerer både til patienter og den brede befolkning, fordi det fx vil kunne vejlede ift. forebyggelsestiltag eller screening.

Resumé af litteraturgennemgang

Litteraturgennemgangen omfattede seks artikler om klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser hos børn og unge med kræft. Artiklerne vurderes at være repræsentative for patientgruppen og bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen. I artiklerne beskrives kræft hos børn og unge at være genetisk komplekse tilstande, hvorfor genetisk diagnostik fremhæves som centralt for at sikre diagnostisk afklaring. Analyse af tumorvæv kan bidrage til diagnostisk afklaring og risikostratificering, samt guide behandlingsvalg, og kan ultimativt forbedre patienternes overlevelse og reducere bivirkninger. Personer med en medfødt arvelig prædisposition har en øget risiko for udvikling af tidligere eller sværere kræftsygdom, og øget risiko for efterfølgende kræft. Kendskab til en genetisk prædisposition giver mulighed for målrettet behandling og opfølgning, herunder tidlig detektion/intervention ved evt. ny kræft. Kendskab til en genetisk prædisposition kan desuden forklare evt. syndromiske manifestationer, der rækker ud over kræftdiagnosen, som ses ved visse genetiske prædispositionssyndromer. En genetisk diagnose giver desuden mulighed for reproduktive valg og familieudredning.

Vurdering af evidens kvalitet i de seks inkluderede artikler indikerer, at der foreligger varierende evidens for anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen.

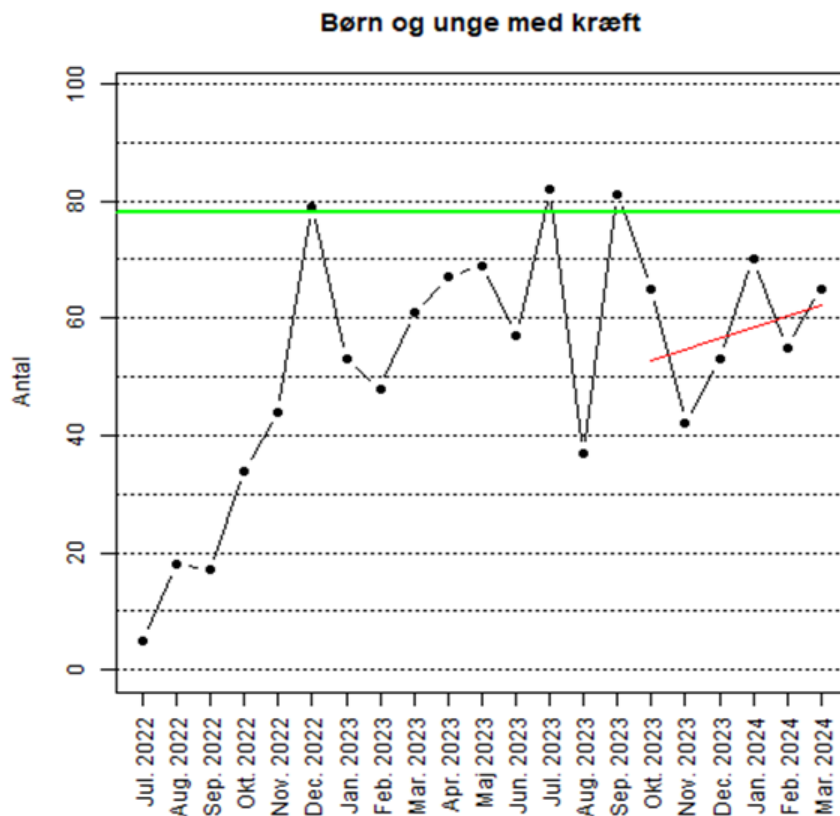
Resumé af internationale erfaringer

Ved sammenligning med, hvilke indikationer, man på nationalt plan tilbyder helgenomsekventering på i England, Frankrig og til dels Sverige, ses stort set fuldt overlap med de udvalgte danske indikationer for patientgruppen *børn og unge med kræft*, trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer.

Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen *børn og unge med kræft*

I forbindelse med specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen blev det estimeret, at der skal anvendes ca. 940 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter og et antal patienter med recidiv. Der er sekventeret i alt 1141 genomækvivalenter (951 prøver) for patientgruppen. Over de seneste 6 mdr. (1/10 2023 -1/4 2024) er der modtaget 74% af det samlede indmeldte antal genomækvivalenter på 78 ækvivalenter per måned for nyhenviste patienter.

Specialistnetværket nævnte på et opfølgende møde i april 2024, at der generelt ikke opleves nævneværdige barrierer for rekvirering af helgenomsekventering i patientgruppen. Når antallet er på lidt lavere niveau end forventet, kan noget måske forklares ud fra et hensyn til patienternes sikkerhed – nogle børn skånes for ny biopsi (og derved ny sekventering) – fx hvis indgrebet med biopsi er for risikabelt for børnene. Nogle forældre ønsker ikke at få lavet analyse, i de tilfælde bliver det ikke trio- men single-sekventering, og andre takker helt nej til tilbuddet. Specialistnetværket hæftede sig ved, at der rekvireres relativt flere analyser i Region Midtjylland ift. i Region Hovedstaden, men årsagen hertil er uafklaret.



Grafen viser udvikling i genomækvivalenter for patientgruppen. Den blå linje repræsenterer det månedlige antal indmeldt fra specialistnetværket inkl. tidl. henviste patienter. Den grønne linje repræsenterer det månedlige antal nyhenviste patienter indmeldt fra specialistnetværket. Den røde linje er tendenslinjen for de seneste seks måneder.

Over de seneste seks måneder fordeler de rekvirerede prøver sig på følgende regioner/steder for patientgruppen børn og unge med kræft

Region/sted	Okt. 2023	Nov. 2023	Dec. 2023	Jan. 2024	Feb. 2024	Mar. 2024
Hovedstaden	13	25	12	21	15	12
Midtjylland	31	5	20	18	23	28
Nordjylland	2	1	2	1	0	5
Syddanmark	7	2	9	8	1	2
Sjælland	0	1	0	0	0	0
Total	53	34	43	48	39	47

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering

Patientcases er udarbejdet af specialistnetværket og præsenteres herunder. Patientcases skal bidrage med at belyse merværdien ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser. For uddybning af metode henvises til bilag 1.

Patientcase 1

Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering:

Et barn med ugers forløb med tiltagende hovedpine og natlige opkastninger.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient, herunder om analysen primært blev rekvireret mhp. germline eller somatisk analyse:

Der udføres MR-scanning af cerebrum (hjernen) og konstateres en godartet hjernetumor, som bliver opereret. Familien tilbydes helgenomsekventering på baggrund af hjernetumoren.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient ift. både germline og somatiske varianter (hvor relevant):

Det konstateres, som et sekundært fund, at barnet er genetisk disponeret for på sigt at ville udvikle en fremadskridende metabolisk sygdom (medfødt stofskiftesygdom)/aflejrings sygdom, som kan behandles med enzym-behandling. Effekten er bedst, når behandlingen iværksættes tidligt i forløbet og gen-undersøgelsen har givet mulighed for dette.

Patientcase 2

Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering:

Casen vedrører et barn med knogletumor.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient, herunder om analysen primært blev rekvireret mhp. germline eller somatisk analyse:

Der påvises syndromdiagnose ved helgenomsekventeringen (dvs. en tilstand, hvor der ud over knogletumor kan forekomme symptomer fra andre organsystemer).

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient ift. både germline og somatiske varianter (hvor relevant):

Efterfølgende viste det sig, at en forælder, en søskende og patienten alle havde træk fra denne diagnose og både patient og søskende havde lange udredningsforløb bag sig på børneafdelingen. Med en tidligere diagnostik kunne patient og søskende potentielt have sparet de lange udredningsforløb og usikkerheden forbundet hermed, og familien havde tidligere fået en forklaring på de forskellige symptomer.

Hvis muligt, beskriv da gerne værdien af helgenomsekventeringen ud fra patientens perspektiv:

Den genetiske afklaring var derfor en lettelse for familien.

Patientcase 3

Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering:

To uafhængige donorbørn med kræftsygdom, bærer samme sjældne genetiske variant af ukendt betydning identificeret ved helgenomsekventering.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient ift. både germline og somatiske varianter (hvor relevant) samt værdien af helgenomsekventering ud fra patientens perspektiv:

På baggrund af etableret samarbejde nationalt, kan varianten revurderes til at være sygdomsdisponerende, og børnene kan sættes i relevant kontrolprogram og andre risikoindivider kan kontaktes og tilbydes genetisk udredning. Hvis varianten påvises hos andre individer, kan de tilbydes kontrolprogram mhp. tidlig opsporing og behandling, hvis de skulle udvikle kræft, hvilket potentielt kan forbedre deres behandlingsforløb.

Patientcase 4

Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering:

Et barn med leukæmi får udført germline helgenomsekventering og en større deletion (område hvor der mangler arvemateriale) identificeres.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient ift. både germline og somatiske varianter (hvor relevant) samt værdien af helgenomsekventering ud fra patientens perspektiv:

Denne deletion ville ikke være fundet hvis helgenomsekventering ikke havde været udført. På baggrund af viden om den store deletion blev barnet anbefalet knoglemarvstransplantation.

Patientcase 5

Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering:

Feber.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient, herunder om analysen primært blev rekvireret mhp. germline eller somatisk analyse:

Der diagnosticeres leukæmi og startes behandling. Germline helgenomsekventering rekvireres, men kan først tages meget sent i forløbet, da der skal være remission og celler.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient ift. både germline og somatiske varianter (hvor relevant):

Det konstateres, at patienten er genetisk disponeret for leukæmi, hvilket betyder at transplantation er indiceret.

Viden om prædisposition (medfødt genetisk årsag) er vigtig, når der skal vurderes om familiemedlemmer kan anvendes som donor, så brug af donor, der bærer familiens genetiske prædisposition, kan undgås.

Beskriv, hvilke potentielle andre afledte effekter af helgenomsekventering der evt. kan udledes fra denne historie, fx:

Behandlingsforløbet ville være kortere, hvis det havde været muligt at gennemføre germline helgenomsekventering tidligere, end hvad patientens sygdomsforløb tillod og, som NGC-logistik tillod (fx svartid, som på daværende tidspunkt ikke var nær så hurtig som i dag).

Hvis muligt, beskriv da gerne værdien af helgenomsekventeringen ud fra patientens perspektiv:

En tidligere diagnostik ville have givet mere målrettet behandling af leukæmi og følgesygdomme.

Klinikerperspektiv

Specialistnetværket supplerede på et møde i april 2024 med en bemærkning om, at specialistnetværket klart anbefaler, at patientgruppen bør fortsætte med det nationale tilbud om helgenomsekventering.

Det semistrukturerede fokusgruppeinterview blev afholdt den 19. januar 2024 med deltagelse af 17 personer. Deltagerne var sundhedsfagligt personale fra to specialistnetværk: *Børn og unge med kræft & Kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne*, suppleret med eksterne deltagere inviteret af regionale kontaktpersoner for personlig medicin samt patientrepræsentant fra specialistnetværket *Børn og unge med kræft*. Interviewet afspejlede nedenstående perspektiver.

Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Patientgruppen har nu haft adgang til helgenomsekventering i en periode, hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for patientgruppen?

Klinikerne anførte, at anvendelse af helgenomsekventering har haft en stor betydning for patienter, hvor man mistænker eller finder en prædisposition/genetisk årsag. Det skyldes, at fund af prædisposition/genetisk årsag kan have betydning ift. at fastlægge behandlingsstrategien, ligesom der kan være specifikke behandlingstilbud afhængigt af det genetiske fund. Helt overordnet er det dog fortsat begrænset, i hvor stort et omfang, der kan gives en specifik målrettet behandling på baggrund af resultatet.

Ved kræft hos børn ses en relativt stor andel med genetisk prædisposition, estimeret 12-15%, og her er det diagnostiske udbytte, både fra forskning og via tilbuddet i regi af NGC, højere end forventet.

Klinikerne anførte, at der er opgjort data fra Danmark der viser, at man hos en andel af børn overser nogle genetiske varianter ved standard udredning, men finder en genetisk prædisposition ved brug af helgenomsekventering.

Overordnet set har tilbuddet om helgenomsekventering derfor en stor betydning for denne patientgruppe og deres familier. Mange af de gener og tilstande, der findes hos børn, er sjældne, og klinikerne deltager i internationale samarbejder, hvor der indsamles erfaringer ift. årsager og effekt af behandling. Den indsamlede viden er et vigtigt bidrag til bedre behandling af patienterne på længere sigt. Data, der genereres med anvendelse af helgenomsekventering, vurderes således at spille en rolle for udvikling af fremtidens behandlinger.

Ift. voksne blev det nævnt, at de ofte udredes med genpaneler først, hvorfor det diagnostiske udbytte ved helgenomsekventering er relativt lavere end hos børn. Men også her kan der gøres 'nye' fund, om end tallene ikke er opgjort. Erfaringerne giver anledning til overvejelser om, hvorvidt man evt. skulle ændre den diagnostisk strategi hos voksne med kræft og fx gå direkte til helgenomsekventering frem for at starte med et gen-panel. Samlet ses et stort fremtidigt potentiale i indsamlingen af den store mængde af data, også hos voksne. Håbet og forventningen er, at man i fremtiden kan få mulighed for at undersøge data på det, der ikke blot er monogent (dvs. såkaldt polygenic risk score).

Overordnet har tilbuddet om helgenomsekventering som første analyse bidraget til at forkorte udredningstiden for mange patienter: Historisk er genetisk udredning på kræftområdet startet med et gen-panel, herefter et andet gen-panel osv. Med helgenomsekventering og analyse af et stort antal gener, kan man hos hovedparten af patienterne give et konklusivt svar ud fra én analyse. Det har været meget udbytterigt for udredningsforløbet, og bidrager til at mindske bekymringer hos patienterne, sammenlignet med de gentagne analyser.

Adgangen til detaljerede genetiske data, særligt fra tumor sekventering, er desuden en forudsætning for, at vi i Danmark kan deltage i internationalt forskningssamarbejde samt i internationale behandlings-/kliniske forsøg.

Klinikerne anførte, at et stort fokus også er, hvordan patienterne håndteres på baggrund af udredningen. Hvordan skal de standardiserede opfølgingsforløb fx være. I dette arbejde er det ligeledes vigtigt med et stærkt samarbejde og vidensdeling. I den sammenhæng har etableringen af det nationale set-up flyttet meget de senere år i forhold til øget viden, samarbejde og standardisering, fx ift. at lave national strategi for udredning og behandling af børnene. Klinikerne fremhævede desuden muligheden for at drøfte/afklare varianter af ukendt betydning på tværs i de faglige netværk qua det tætte samarbejde og vidensdeling. Når man som kliniker sidder med en så omfattende genetisk analyse som helgenomsekventering, så giver det en substans i samtalen, som kan være med til at kvalificere kommunikationen med familierne. Både når der er fund og når der ikke er fund. Et svar, hvor der fx ikke er et genetisk fund, har også en meget stor betydning for familierne. Det er også vigtigt i dialogen med familierne at holde fast i, hvad der reelt er kigget efter, at der ikke er analyseret på hele genomet, men at det er børnekræft, der fx er i fokus.

Hvordan stemmer effekterne med jeres forventninger?

Klinikerne nævnte, at effekterne overordnet set stemmer overens med forventningerne, dog findes en større andel med genetisk prædisposition end forventet hos børn med kræft. Det blev anført, at der er en generel udfordring med mangel på udvikling af lægemidler til patogene eller mulig patogene genetiske varianter. Det er en begrænsende faktor i den somatiske behandling, at der ikke er tilstrækkelig behandling til de genvarianter, der påvises.

Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for jeres arbejde?

Klinikerne anførte, at tilbuddet har betydet en større arbejdsbyrde for dem, der skal fortolke data.

Hvad er alternativet til helgenomsekventering?

Klinikerne understregede, at det ville være et stort tab, hvis den systematiske indsamling af helgenomdata nationalt ikke fortsatte. Samarbejdet i de genetiske netværk, som er blevet styrket ifm. arbejdet i regi af NGC, ville dog helt sikkert fortsætte.

Klinikerne var enige om, at det vil være meget ærgerligt, hvis tilbuddet ikke fortsætter, særligt ift. kræft hos børn. Det er en meget heterogen gruppe, med varianter i mange sjældne gener, og der opdages regelmæssigt nye gener, og det er derfor meget vigtigt, at der er mulighed for at kunne reanalysere disse data. Adgang til helgenomsekventering af bl.a. tumor har også betydning for at kunne indgå i internationalt forskningsarbejde og i behandlings/kliniske forsøg.

Ift. voksne ville det også være ærgerligt, men – der kunne det nok gå an med fx gen-paneler. Dog, vil det være utænkeligt, at kunne deltage i internationale forskningssamarbejder, hvis tumorerne ikke er sekventeret med helgenomsekventering. Det er vigtigt at have et nationalt program inden for dette felt.

Klinikerne nævnte også, at helgenomsekventering giver vigtige data om fx strukturelle varianter og intron varianter. De påvises ikke med genpaneler eller exomsekventering, hvorfor der kan være behov for supplerende analyser, hvilket tager tid og koster penge. Man ville derfor gå tilbage til den diagnostiske odysse. Området ville blive sat tilbage ift. adgang til ny behandling. Klinikerne anførte, at der er behov for en gylden standard i børnekræft-behandlingen, ellers vil børn med kræft blive ladet i stikken.

Hvilke evt. erfaringer har du /eller hører du fra dit bagland som patientrepræsentant, ift. brug af omfattende genetiske analyser som helgenomsekventering?

Patientrepræsentanten anførte, at anvendelse af helgenomsekventering opleves som noget relativt nyt, som patienterne ikke har en så omfattende viden om endnu. De familier, patientrepræsentanten har været i kontakt med, har en vis usikkerhed overfor, fx hvor meget man ønsker at vide eller ikke at vide. Det kan være svært at forholde sig til, og nogle familier vægrer sig lidt ved det. Det er derfor vigtigt at have fokus på kommunikationen, da patientrepræsentanten hører fra sit bagland, at kommunikationen mellem behandlere og familier/forældre med fordel kan optimeres. Der kan også være forældrepar, hvor den ene ønsker at få så meget at vide som muligt, og den anden ikke ønsker at kende til fund i den genetiske analyse.

Klinikerne oplever, at det fylder meget hos forældrene hvorfor netop deres barn har fået kræft. Ventetiden på svar er også helt forståeligt svær for forældrene at håndtere. Familier er meget forskellige, med forskellige behov for information og tid til at tage stilling. Klinikerne anførte, at det er vigtigt at anerkende familiernes forskelligheder, og at klinikerne har en vigtig opgave i kommunikationen med familierne, hvor det også er vigtigt ikke at "oversælge" helgenomsekventering.

Hvad er de(n) bedste patientcase(s) I kan fortælle, hvor helgenomsekventering har haft afgørende betydning (kan være relateret til både germline og somatiske varianter)?

Klinikerne nævnte cases, hvor forældrenes skuldre sænkes og de bliver glade for svaret, hvis man fx har mistænkt noget alvorligt/højrisiko, som kan afkræftes ved et normalt resultat.

I en anden case fandt man i forbindelse med genetisk udredning Noonans-syndrom, som har en mere syndromal fænotype. I familien havde flere medlemmer i mange år døjet med forskellige symptomer, som nu kunne forklares genetisk. Endvidere blev muligheden for familieudredning fremhævet i forhold til at kunne stille en prædispositions-diagnose, eller at kunne frikende risikopersoner.

Er der cases med negative konsekvenser?

Klinikerne nævnte en udfordring ift. at analysere et udvidet antal gener, bl.a. et gen, der giver moderat øget risiko for brystkræft i voksenalderen. Det kan være svært at håndtere/tolke betydningen af, fx hvis det påvises hos et barn.

En anden udfordring er, når forældre er uenige om, hvorvidt man vil takke ja til tilbuddet om helgenomsekventering på barnets vegne, og hvor tilbuddet måske aldrig bliver sat i gang. Som kliniker, kan man opleve at have givet forældrene en ekstra bekymring eller en dårlig samvittighed, at have stillet dem i en svær situation.

Endvidere pegede klinikerne på den efterfølgende byrde det kan være at skulle leve med viden om, at man har en given diagnose. Det har konsekvenser for den enkelte patient og for deres familie. Dette kræver også et internationalt samarbejde og mange cases for at skabe evidens for, hvordan opfølgning håndteres bedst muligt og sikre, at vi hverken overdiagnosticerer eller underdiagnosticerer.

Ift. sekventering af tumorer bliver tolkning af omfattende data mere kompliceret – fx betydning af fundne mosaiktilstande. Det er også en ulempe/konsekvens, der følger med ny viden og teknologisk udvikling. Det skal vi lære at håndtere, og der er behov for mere viden og forskning.

Hvordan matcher det danske tilbud om helgenomsekventering de internationale tilbud i sammenlignelige lande (Vi sammenligner med Sverige, England og Frankrig)?

Klinikerne nævnte, at vi med germline-sekventering, hvor vi leder efter prædisposition, er langt fremme i Danmark, hvorimod en del andre lande sekventerer tumorer som førstevalg, hvilket ikke gøres i samme omfang i Danmark, hvor der sekventeres høj-risikotumorer.

Giver jeres erfaringer fra litteraturen anledning til, at vi skal tænke anderledes og i givet fald hvordan?

Klinikerne anførte, at der endnu ikke er tilstrækkelig litteratur på området – det er en stejl læringskurve på området, hvor der er behov for mere viden.

Brede perspektiver på national implementering

Hvad har arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer betydet for fagfolk og for patienter?

Indenfor arvelig cancer, har der været en lang tradition for ensartede standarder for udredning o. lign., og et tæt samarbejde indenfor genetikken, så afgrænsningen ifm. tilbuddet om helgenomsekventering har været en naturlig videreudvikling af det allerede eksisterende samarbejde på tværs af landet. Klinikerne nævnte, at samarbejdet er blevet fremskyndet og mere formaliseret, nok særligt ift. det multidisciplinære samarbejde.

Flere klinikere nævnte, at det er rigtigt godt, at tilbuddet til både børn og voksne er blevet udbredt og systematiseret på nationalt plan. Det viser, at vi i Danmark følger med tiden, når vi har implementeret et nationalt ensartet tilbud med tilhørende samtykkeblanketter o.a., i tråd med de tilbud, der er i flere af de lande, vi normalt sammenligner os med i Europa. Denne udvikling var på vej, også før oprettelsen af NGC, men arbejdet i regi af NGC har betydet noget ift. en ensartet implementering og et systematisk tilbud nationalt.

Hvis I skal pege på en ting, som den vigtigste værdi for patientgruppen ved indførelse af helgenomsekventering, hvad er så det?

Klinikerne fremhævede, at tilbuddet bidrager til lighed i sundhedsvæsenet. Det er en stor fordel at have et ensartet tilbud nationalt, hvor de samme data analyseres på en ensartet måde. Det gør det nationale samarbejde nemmere, og bidrager til vidensdeling og drøftelse af varianter på tværs.

Er der andet vi skal tænke på, når vi gør status for patientgruppen?

- Systematisk data-opsamling og mulighed for at kunne forske i data må ikke forsvinde.
- Et naturligt og vigtigt næste skridt vil være at sikre en kobling mellem genetiske data og kliniske data, samt kobling med forskningsdata.
- Evt. tiltag, der adresserer øget kommunikation i den brede befolkning om genetisk udredning, så viden om muligheder og begrænsninger ved genetiske analyser udbredes.

Hvad skal der stå i statusrapporten?

- Tumorsekventering er standard-of-care i sammenlignelige lande og skal fortsætte.
- Frekvensen af prædisposition hos børn er så høj, at det ville være et set-back for familierne, hvis tilbuddet bortfaldt.
- Koden for den analysepipeline, der anvendes på NNF finansierede prøver, bør kunne tilgås af rekvisiterer.
- Et udviklingsønske er øget fokus på polygen ætiologi for at give mere valide risikoestimer både i de tilfælde, hvor der er påvist en monogen sygdom/disposition, og i de tilfælde, hvor dette ikke er tilfældet. Ud over at give mere retvisende risikoestimer for de patienter, vi allerede behandler, vil estimering af risiko ud fra en polygen model også give værdi for den brede befolkning, fordi det fx vil kunne vejlede ift. forebyggelsestiltag vi p.t. anbefaler bredt i befolkningen, som fx mamмоgrafiscreening.

Litteraturgennemgang

Den systematiske litteraturgennemgang er gennemført med det formål at besvare det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) – ”hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *børn og unge med kræft*?”. Spørgsmålet er godkendt af specialistnetværket.

Litteraturgennemgangen er baseret på gennemgang af referencer angivet af specialistnetværket samt litteratursøgning og screening baseret på PICO modellen, som beskrevet i metodebeskrivelsen bilag 2.

Patientgruppen *børn og unge med kræft* omfatter fire indikationer:

1. Børn (0-17 år) med nydiagnosticeret kræft, inklusive CNS-tumorer samt myelodysplastisk syndrom.
2. Unge (18-20 år) der behandles for en tumor, der er typisk for barnealderen, men meget sjælden hos voksne.

Patienter hvor kræftdiagnosen er stillet i børnealderen (0-17 år) og der opstår resistens, progression recidiv, eller 2. kræftsygdom (i), mens patienten er <18 år og/eller (ii) op til 5 år fra diagnostids-punktet, med:

3. Behandlingsresistent, progredieret eller recidiveret kræft.
4. 2. (eller senere) kræftsygdom.

Litteraturgennemgangen søgte som udgangspunkt at belyse effekt af helgenomsekventering for patientgruppen som helhed.

Søgning i PubMed databasen blev gennemført i januar 2024, med søgning efter engelsksproget sekundærlitteratur publiceret indenfor de seneste fem år. På grund af et relativt begrænset resultat ved databasesøgningen blev søgestrategien forsøgt udvidet ad flere omgange, uden at dette dog ændrede resultatet væsentligt. Artikler identificeret ved databasesøgning, samt referencer angivet af specialistnetværket, blev screenet ud fra inklusionskriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Kun studier der vedrører helxom- og/eller helgenomsekventering (WES/WGS), og som opgjorde en form for klinisk effekt som outcome blev inkluderet. Desuden blev artikler med snævert fokus på specifikke gener/sygdomme ekskluderet for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur.

Ved screeningen blev identificeret i alt seks artikler, der udgør evidensgrundlag for litteraturgennemgangen. Af disse er tre sekundærartikler identificeret ved søgning i PubMed (Clark et al. 2023; Lee et al. 2021; Speight et al. 2023), mens tre artikler er angivet af specialistnetværket (Chen et al. 2023; Forrest et al. 2018; Stoltze et al. 2023).

Herunder findes opsummering af konklusioner og perspektiver fra de inkluderede artikler. Resumé af artiklerne findes i bilag 3.

De udvalgte artikler relateret til patientgruppen *børn og unge med kræft*

De seks inkluderede artikler omfatter fire sekundærartikler (Clark et al. 2023; Forrest et al. 2018; Lee et al. 2021; Speight et al. 2023) og to primærartikler (Chen et al. 2023; Stoltze et al. 2023). Af disse omfatter fire artikler børn og unge med kræft generelt, både solide tumorer og evt. hæmatologisk kræft (Chen et al. 2023; Forrest et al. 2018; Lee et al. 2021; Stoltze et al. 2023), mens to artikler specifikt vedrører børn og voksne med hæmatologisk kræft (Clark et al. 2023; Speight et al. 2023). Artiklerne vedrører populationer primært udgået fra vestlige lande, og vurderes samlet set at være repræsentative for patientgruppen *børn og unge med kræft*.

Artiklerne vedrører klinisk brug af genetisk diagnostik ved kræft hos børn og unge, herunder somatisk og/eller germline analyse med omfattende genetisk diagnostik med WGS (n=3) eller WES/WGS (n=3), og vurderes at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

I artiklerne beskrives kræft hos børn og unge at omfatte en række forskellige og ofte sjældne tilstande, der trods udvikling på området fortsat er årsag til betydelig sygelighed og dødelighed hos de børn og unge, der rammes af kræft, både i forbindelse med den primære kræftdiagnose, og – især hos bærere af en medfødt genetisk (germline) prædisposition - også hos langtidsoverlevende efter børnekræft. Kræft hos børn og unge beskrives (ligesom kræft generelt) at være karakteriseret ved betydelig genetisk kompleksitet og heterogenitet, og hvor genetisk diagnostik fremhæves som centralt for korrekt diagnostik og klassificering, med betydning for den kliniske håndtering af patienterne og evt. andre familiemedlemmer. På den baggrund understreger artiklerne betydningen af genetisk udredning hos børn og unge med kræft, ligesom nogle studier fremhæver brug af omfattende genetisk diagnostik med fx helgenomsekventering, der kan bidrage med ny viden om gener og sygdomsmekanismer også udenfor de kendte kræftgener

Diagnostisk udbytte beskrives varierende, afhængigt af om der er tale om *somatisk* analyse af tumorvæv (tumorprofilering) for molekulære targets til målrettet behandling, eller germline analyse af normalt væv for en *underliggende genetisk (germline)* prædisposition, med helbredsmæssige konsekvenser både for patienten og andre familiemedlemmer. For eksempel: Ved tumorprofilering hos børn med kræft fandtes molekulære targets hos i gennemsnit 46% (varierende fra 30-100%) (Forrest et al. 2018; Lee et al. 2021). Ved germline analyse hos 12.469 langtidsoverlevende efter børnekræft i USA fandtes diagnostisk udbytte i form af en genetisk prædisposition hos 5,1%, mens 10% af 128 danske børn med hjernekræft havde en genetisk prædisposition (Chen et al. 2023; Stoltze et al. 2023).

Klinisk effekt af genetisk diagnostik beskrives overordnet som afgørende ift. at sikre diagnostisk afklaring, men afhænger af om der er tale om somatisk eller germline analyse. Klinisk effekt af *somatisk analyse* beskrives som diagnostisk afklaring, med betydning for klassificering og prognostisering/risikostratificering. Endvidere kan resultaterne forudsige behandlingsrespons og guide behandlingsvalg, fx mulighed for adgang til kliniske forsøg med målrettet behandling. Det ultimative sigte med målrettet behandling er at forbedre patienternes overlevelse og reducere bivirkninger. I artiklerne beskrives, at i tidlige kliniske studier modtog relativt få (3-18%) børn med kræft målrettet behandling pba. et identificeret molekulært target (Forrest et al. 2018), mens 27% af børn og unge med kræft fik tilbudt målrettet behandling pba. molekulære targets i et systematisk review fra 2021 (Lee et al. 2021).

Klinisk effekt af *germline analyse* i form af en genetisk prædisposition beskrives som vigtig for risikostratificering/prognostisering og korrekt klinisk håndtering, da en genetisk prædisposition medfører risiko for kræft i yngre alder, udvikling af flere samtidige tumorer og/eller sværere kræftsygdom, samt øget risiko for efterfølgende kræft hos langtidsoverlevende efter børnekræft. Kendskab til diagnosen giver mulighed for målrettet klinisk håndtering ved den primære kræftdiagnose (fx adgang til specifik protokol, eller planlægning af knoglemarvstransplantation (ved hæmatologisk kræft)), samt mulighed for mere intensiv opfølgning og tidlig detektion/intervention og derved optimeret behandling ved evt. ny kræft. For eksempel: I et studie af 128 danske børn med hjernekræft havde fund af en genetisk prædisposition klinisk effekt hos 92% ifa. genspecifik opfølgning, og -håndtering (fx undgå strålebehandling eller risikoreducerende operationer), ligesom diagnosen bidrog til afklaring af diagnosen, fx ved syndromiske kliniske manifestationer, der rækker ud over kræftdiagnosen. En genetisk prædisposition har betydning udover patienten, da den giver mulighed for genetisk rådgivning og reproduktive valg, samt mulighed for familieudredning. Familieudredning fremhæves særligt fx ved hæmatologisk kræft, hvor brug af knoglemarvsdonor indenfor familien overvejes.

Nogle studier nævner, at det komplekse genetiske landskab ved tumorer kan give diagnostiske udfordringer, hvorfor der anbefales en multidisciplinær tilgang i specialiserede centre. Flere studier nævner begrænsninger i form af sjældne tilstande med små og heterogene studiepopulationer, der begrænser mulighederne for gruppering (fx ift. målrettet behandling) og for randomiserede forsøg. Nogle studier nævner, at reel adgang til målrettet behandling udgør en barriere for udforskningen af det terapeutiske potentiale ved præcisionsmedicin i pædiatrisk onkologi. Derudover gør inkonsistent rapportering af klinisk effekt, og begrænset sammenligning mellem præcisionsmedicin og standardbehandling, det vanskeligt at belyse den kliniske effekt. Der er behov for smartere design af kliniske forsøg, der tager højde for den hurtige teknologiske og videnskabsmæssige udvikling på området og det stigende antal målrettede behandlinger. Samlet set er der behov for flere studier, der kombinerer genetiske data med (reel) adgang til målrettet behandling, sammenlignet med standardbehandling, med standardiseret rapportering af klinisk effekt for at forstå fordelene ved præcisionsmedicin og forbedre diagnostik og behandling af patienterne.

Evidenssyntese

De seks inkluderede artikler omfatter:

Fire artikler (to sekundær- og to primærartikler) vedrørende børn og unge med kræft generelt, herunder både solide tumorer og evt. hæmatologisk kræft:

1. Ikke-systematisk review af Forrest et al. gennemgår nyere studier og kliniske forsøg med præcisionsmedicin til børn med solide tumorer og hæmatologisk kræft, med fokus på somatisk (tumor) analyse med bl.a. WES/WGS (Forrest et al. 2018).
2. Systematisk review af Lee et al. omfatter 21 studier af børn og unge med kræft, med molekylær profilering af tumor med forskellige metoder, bl.a. WES/WGS i 11 studier (Lee et al. 2021).
3. Chen et al. præsenterer prospektiv kohorte med 12.469 langtidsoverlevende (>5 år) efter børnekræft i USA, med genetisk diagnostik i form af germline analyse med WES eller WGS (Chen et al. 2023).
4. Stoltze et al. præsenterer prospektiv populationsbaseret kohorte med 128 børn fra Danmark med CNS-tumor (hjernekræft), med germline genetisk diagnostik med WGS (Stoltze et al. 2023).

To sekundærartikler vedrørende børn og voksne med hæmatologisk kræft:

5. Konsensus guideline af Speight et al. om patienter med malign hæmatologisk sygdom med mulig germline prædisposition, inkl. genetisk diagnostik med WGS, på vegne af the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and NHS England Haematological Oncology Working Group (Speight et al. 2023).
6. Konsensus guideline af Clark et al. om patienter med malign hæmatologisk sygdom med mulig germline prædisposition, hvor der planlægges blod- eller knoglemarvstransplantation, inkl. genetisk diagnostik med WGS, på vegne af the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSBMTCT) (Clark et al. 2023).

Fire artikler (to sekundær- og to primærartikler) vedrørende børn og unge med kræft generelt, herunder både solide tumorer og evt. hæmatologisk kræft

Ad. 1:

Ikke-systematisk review af Forrest et al. gennemgår nyere studier og kliniske forsøg med præcisionsmedicin til børn med solide tumorer og hæmatologisk kræft. Formålet er at belyse klinisk effekt af målrettet terapi til molekylære targets identificeret ved tumorprofilering (somatic analyse) med bl.a. WES/WGS, herunder at beskrive de unikke udfordringer der knytter sig til præcisionsmedicin til børnekræft (Forrest et al. 2018).

Diagnostisk udbytte

Den genomiske udvikling har bidraget væsentligt til at identificere genetiske karakteristika ved børnekræft, og hvordan det adskiller sig fra kræft hos voksne, herunder identificeret genetiske varianter forbundet med høj kræftrisiko, og med betydning for prognose og behandlingsvalg. En række nyere studier hos børn med solide tumorer har fundet potentielt 'actionable variants' (molekylære targets til målrettet behandling) hos 30-60%.

Klinisk effekt

Forfatterne præsenterer fordele og ulemper ved forskellige undersøgelsesdesign, og beskriver at i tidlige kliniske sekventeringsstudier modtog relativt få patienter (3-18%) målrettet behandling pba. et identificeret molekylært target.

Eksempler på klinisk effekt af molekylære targets identificeret ved tumorprofilering omfatter:

- Philadelphia kromosom-lignende (Ph-like) ALL forekommer hos 15% af børn og unge, og er forbundet med betydeligt dårligere prognose og respons på konventionel behandling, men kan være følsom over for målrettet behandling eller kombinationsbehandling.
- Molekylær karakteristik ved medulloblastom har identificeret fire undergrupper med væsentlig betydning for prognose og behandling.

Samlet omfatter klinisk effekt af genomisk tumorprofilering:

- Forbedret klassificering.
- Identifikation af genomiske varianter forbundet med høj risiko, med betydning for prognose og behandlingsvalg.
- Det ultimative formål er at flere patienter helbredes, og toksiciteten af kræftbehandling mindskes.

Forfatterne konkluderer, at der er sket betydelig fremgang på området, og at der nu er en række kliniske forsøg med præcisionsmedicin til børn med kræft, der yderligere vil øge forståelsen af den kliniske effekt af målrettet terapi. Der er dog behov for flere studier, herunder kobling af kliniske-, genetiske- og biologiske data, og samarbejde på tværs af kontinenter, for at sikre ny viden og nye muligheder indenfor præcisionsmedicin ved børnekræft. Samtidig må kliniske forsøg tage højde for den hastige teknologiske og videnskæsig udvikling på området, og det stigende antal målrettede behandlinger, der er tilgængelige. Forfatterne nævner begrænsninger ved kliniske forsøg med præcisionsmedicin til børn med kræft ifa. små studiepopulationer, og begrænset mulighed for at lave randomiserede forsøg, med risiko for begrænset styrke ved nogle studier pga. sjældenheden af nogle former for børnekræft.

Ad. 2:

Systematisk review af Lee et al. omfatter 21 studier med i alt 1,408 børn og unge med kræft, med molekylær tumorprofilering med forskellige metoder, herunder WES/WGS i 11 studier. Formålet var at evaluere den eksisterende evidens for klinisk effekt af præcisionsmedicin i pædiatrisk onkologi, herunder 1) vurdere sandsynligheden for, at præcisionsmedicin kan identificere molekylære targets og påvirke klinisk håndtering, og 2) karakterisere klinisk outcome for patienter behandlet med målrettet terapi pba. molekylære targets (Lee et al. 2021).

Diagnostisk udbytte

Molekylær tumorprofilering lykkedes hos størstedelen af de 1,408 inkluderede patienter. Der blev identificeret molekylære targets hos 34,3% til 100% af patienterne på tværs af de 21 studier (gennemsnit 46%). Procestid ('svartid') blev rapporteret i 12 studier at variere fra 6 til 60 dage.

Klinisk effekt

Der blev påvist molekulære terapeutiske targets hos 647/1,408 (46%); dog modtog kun 175 af disse (27%) en målrettet behandling, hvilket skyldes en række forskellige barrierer for adgang til målrettet behandling. Kun hos 73/175 (41,7%) af patienter, der fik målrettet behandling, blev der opgjort objektiv klinisk respons, sv.t. kun 5,2% af den fulde kohorte. Objektivt klinisk respons omfattede n=12 patienter der fik fuld remission (0,9%). Syv studier fandt klinisk bedring hos mindst halvdelen af patienterne, der fik målrettet behandling; i de resterende studier oplevede de fleste patienter forværring af kræftsygdommen, eller udgik ('lost to follow-up'). Fire studier sammenlignede målrettet behandling med standardbehandling og fandt sammenligneligt behandlingsrespons og/eller progressionsfri (sygdomsfri) overlevelse mellem de to grupper.

Klinisk effekt af genomisk tumorprofilering omfatter:

- Mere nøjagtig diagnose og prognostisering via (sub)klassificering af tumor.
- Ændring/forfining af patologisk diagnose bidrager til mere præcis forudsigelse af patientens respons på behandling, med behandlingsmæssige konsekvenser.
- Kan give adgang til kliniske forsøg til målrettet behandling pba. molekulære targets.
- Muliggør genetisk rådgivning.
- Den overordnede effekt ved at målrette behandlingen til tumorspecifikke mutationer er at forbedre patienternes overlevelse og begrænse toksicitet/bivirkninger.

På baggrund af studierne konkluderer forfatterne, at molekulær tumorprofilering er velegnet til at identificere molekulære targets til præcisionsmedicin i en klinisk kontekst, pga. det komplicerede genetiske landskab af tumorer. Imidlertid er adgangen til målrettet behandling en væsentlig barriere, da næsten alle studier rapporterede barrierer for adgang (fx. manglende godkendelse fra FDA (eller tilsvarende); manglende sikker doseringsinformation til børn; manglende adgang til et klinisk forsøg; eller at patienten blev holdt på standardbehandling); hvilket begrænser mulighederne for at udforske det terapeutiske potentiale af præcisionsmedicin ved pædiatrisk onkologi. Forfatterne nævner yderligere begrænsninger ifa. inkonsistent rapportering af klinisk effekt, og begrænset sammenligning med standardbehandling, og/eller af kombinationsbehandling, hvilket gjorde det vanskeligt at sammenligne klinisk effekt af præcisionsmedicin. Samlet konkluderer forfatterne, at fremtidige kliniske forsøg bør designes smartere, for at belyse effekt af (kombination af) nye lægemidler, herunder kombinere genetiske testresultater med (reel) adgang til målrettet behandling, samt standardiseret rapportering af klinisk effekt, mhp. at forstå fordelene ved præcisionsmedicin og forbedre outcome for patienterne.

Ad. 3:

Primærstudie af Chen et al. vedrører prospektiv kohorte med 12.469 langtidsoverlevende efter børnekræft (i live >5 år efter diagnose) i USA, med germline analyse med WES eller WGS for varianter i kendte kræftgener. Formålet var at undersøge betydningen af en genetisk prædisposition ift. risiko for efterfølgende kræftrelateret dødsfald hos langtidsoverleverene, da bærere af en genetisk prædisposition har øget risiko for at udvikle yderligere kræft (Chen et al. 2023). Studiet fandt diagnostisk udbytte ifa. en genetisk prædisposition hos 5,1% (641 ud af 12.469 deltagere). En genetisk prædisposition var signifikant forbundet med øget sværhedsgrad af senere kræftdiagnoser, og bærerne havde signifikant øget risiko for efterfølgende kræftrelateret død, selv efter justering for faktorer som genetisk baggrund, køn, alder ved diagnose og eksponering ved tidligere kræftbehandling. Klinisk effekt af påvisning af en genetisk prædisposition omfattede bl.a.: Mere præcis risikostratificering og prognostisering; mulighed for individualiseret klinisk håndtering ud fra den genetiske risikovurdering, herunder mere intensiv opfølgning og tidlig detektion/intervention og derved optimeret behandling ved evt. ny kræft. Forfatterne konkluderer, at genetisk udredning for germline prædisposition kan bidrage til at identificere overlevende efter børnekræft med øget risiko for udvikling af ny kræft,

hvor målrettet opfølgning og forebyggelse kan bidrage til tidligere opsporing og behandling, og forbedre prognosen samt livskvalitet hos patienterne. Resultaterne har således betydning for at informere fremtidige kliniske anbefalinger for præcisionsmedicin til en voksende gruppe af patienter. Forfatterne nævner begrænsninger med mulig bias ifa. varierende tilgængelighed af WES/WGS-data, bl.a. afhængigt af længden af follow-up, samt at genetisk prædisposition forbundet med øget risiko for tidlig død kan være underrepræsenteret i kohorten. Hertil kommer genetisk heterogenitet og (relativt) lille prøvestørrelse forhindrede sub-stratificering, fx ift. gen-specifik behandling.

Ad. 4:

Primærstudie af Stoltze et al. vedrører prospektiv populationsbaseret kohorte med 128 børn fra Danmark med CNS-tumor (hjernekræft), med genetisk diagnostik (primært germline analyse) med WGS (Stoltze et al. 2023). Forfatterne beskriver, at hjernekræft er den hyppigste form for solide tumorer hos børn, og førende årsag til kræftrelateret død hos børn. I tidligere studier af børn med kræft generelt er rapporteret fund en germline variant i et kendt cancer prædispositions-gen (genetisk prædisposition) hos 7-9% af børn med kræft generelt, og hos op mod 35% af børn med hjernekræft, afhængigt af fx tumortype og studiedesign. Dette studie fandt diagnostisk udbytte i form af en genetisk prædisposition i et kendt kræftgen på 10% (13 ud af 128 børn). Studiet fandt desuden mulige nye sygdomsassociationer for tre kræftgener, og fandt at gener forbundet med børnekræft viser tegn på at være evolutionært bevarede (såkaldt evolutionary constraint). Børn med en genetisk prædisposition udviklede i gennemsnit kræft tidligere (lavere gennemsnitsalder ved diagnose), og var mere tilbøjelige til at udvikle multiple (metasynkrone) CNS-tumorer. Fund af en genetisk prædisposition blev rapporteret at have klinisk effekt i barndommen hos 12 af 13 (92%) børn, og omfattede bl.a.: gen-specifik tumorovervågning (surveillance); gen-specifik klinisk håndtering, herunder at undgå strålebehandling så vidt muligt; potentiel adgang til specifik protokol og risikoreducerende operationer, ligesom diagnosen kan bidrage til afklaring af diagnosen, fx ved syndromiske kliniske manifestationer, der rækker ud over kræftdiagnosen. Desuden rapporteret studiet fund af somatiske varianter med potentiel relevans, fx ift. tumorpatogenese. Forfatterne konkluderer, at studiet illustrerer at ca 10% af tilfælde af hjernekræft hos børn kan tilskrives genetisk prædisposition, med varianter i kendte kræftgener, hvilket har klinisk betydning ift. genetisk rådgivning. Forfatterne understreger vigtigheden af omfattende genomisk udredning for både punktmutationer og strukturelle varianter, herunder at den beskrevne strategi kan bidrage til ny viden om gener og sygdomsmekanismer, også udenfor de kendte kræftgener. Forfatterne nævner begrænsninger ifa. lille kohorte og relativt kort follow-up, der begrænser yderligere sammenligninger. Der er derfor behov for yderligere forskning for at validere resultaterne og evt. kliniske konsekvenser heraf.

To sekundærartikler vedrørende børn og voksne med hæmatologisk kræft

Ad. 5:

Speight et al. præsenterer konsensus guideline vedrørende patienter med malign hæmatologisk sygdom med mulig eller bekræftet germline prædisposition, på vegne af centrale aktører i England: the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and NHS England Haematological Oncology Working Group. Anbefalingerne vedrører bl.a. genetisk diagnostik med WGS (Speight et al. 2023).

Anbefalinger (primære)

- Der anbefales tæt samarbejde om variantfortolkning mellem somatiske- og germline-teams.
- MDT-samarbejde er nødvendigt for at sikre den bedste behandling af patienterne.
- Der bør indsamles prospektive data mhp. at underbygge best-practice i fremtiden.

Klinisk effekt

Forfatterne beskriver, at NGS indgår rutinemæssigt i udredning (somatisk analyse) hos patienter med hæmatologisk malignitet, mens kombineret analyse af tumor- og normalvæv kan bidrage til at identificere evt. germline prædisposition til hæmatologisk malignitet.

Klinisk effekt af genetisk diagnostik (somatisk analyse) samt en genetisk diagnose ved germline prædisposition omfatter:

- Identifikationen af *somatiske* genvarianter kan bidrage til diagnostisk afklaring samt give information om prognose og terapeutiske muligheder.
- Identifikation af *germline* prædisposition til hæmatologisk malignitet kan have klinisk betydning for patienterne, herunder for klinisk håndtering og opfølgning/kontrol. Desuden muliggør det kaskadescreening af familiemedlemmer; ligesom det kan have betydning for valg af donor til knoglemarvstransplantation (fx indenfor familien).

Forfatterne opnåede konsensus om best-practice på følgende områder: somatisk rapportering (fx ved germline variant med potentiel klinisk betydning); kontrol-test samt egnet væv ved mistanke om germline variant; patientinformation (bl.a. mulighed for fund af germline variant); behov for tværfagligt samarbejde (MDT); samt at alder for prædiktiv test og håndtering af bærere bør individualiseres pba. genotypen og familiehistorie. Samtidig er der behov for yderligere forskning og indsamling af prospektive data mhp. at forbedre gen-specifik fortolkning og klinisk praksis, samt behov for yderligere ressourcer til dette arbejde. Forfatterne nævner begrænsninger, fx at der ikke kunne opnås konsensus om screening hos bærere af visse sygdomsdisponerende varianter, bl.a. pga. begrænset evidens for gavn af screening hos disse bærere.

Ad. 6:

Clark et al. præsenterer konsensus guidelines fra centrale aktører i England: the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSBMTCT). Anbefalingerne bygger bl.a. på konsensus guideline af Speight et al. (inkluderet i nærværende litteraturgennemgang (Speight et al. 2023)), og vedrører en undergruppe af patienter med malign hæmatologisk sygdom med mulig eller bekræftet germline prædisposition, nemlig patienter hvor der planlægges blod- eller knoglemarvstransplantation, herunder bl.a. genetisk diagnostik med WGS (Clark et al. 2023).

Anbefalinger

Anbefalingerne fokuserer på de unikke udfordringer ved udredning og valg af knoglemarvs-donorer indenfor familien, herunder balancering af de presserende behov hos den berørte patient med de potentielle implikationer af test hos raske risikopersoner i familien, og omfatter bl.a.:

- Patienter med behov for knoglemarvstransplantation bør vurderes for evt. arvelig årsag (germline prædisposition).
- Man bør undgå utilsigtet brug af en rask slægtning, der bærer familiens germline prædisposition, som donor. Dette kræver høj grad af klinisk opmærksomhed, samt relevant og rettidig udredning af patienten og mulige donorer indenfor familien.
- Ved mistanke om germline prædisposition bør udredning af potentielle ikke-beslægtede frivillige donorer og beslægtede donorer laves sideløbende, for at undgå forsinkelse ift. afklaring af donor.
- Ved påvisning af germline prædisposition bør formodede donorer indenfor familien tilbydes hurtig adgang til genetisk rådgivning vedr. mulighed for test og mulige resultater.
- I tilfælde med stærk familieanamnese/syndromiske træk, men fravær af en bekræftet genetisk diagnose, anbefales tværfaglig konference (MDT) og henvisning til klinisk genetik mhp. udredning.

Klinisk effekt

Der er stigende opmærksomhed på, at medfødte varianter (*germline* prædisposition) i visse gener er forbundet med signifikant øget risiko for hæmatologisk malignitet, ofte kombineret med andre ikke-maligne kliniske manifestationer. Varianter i samme gener kan også forekomme som erhvervede (*somatiske*) mutationer, hvor de har prognostisk og behandlingsmæssig betydning for den enkelte patient, men uden at det har helbredsmæssig betydning for andre familiemedlemmer.

Klinisk effekt af genetisk diagnostik (somatisk analyse) samt en genetisk diagnose ved *germline* prædisposition omfatter:

- Identifikation af *somatiske* varianter ved myeloid neoplasie har prognostisk og behandlingsmæssig betydning for patienten.
- En *germline* prædisposition har betydning for klinisk håndtering ved allogent knoglemarvstransplantation, fx ift. timing og valg af donor.
- Hos patienten kan der være risiko for leukæmi i de transplanterede (donor) celler, fx hvis donor er beslægtet bærer af familiens *germline* prædisposition.
- Nogle *germline* varianter er (ud over risiko for hæmatologisk malignitet) forbundet med ikke-maligne træk (fx trombocytopeni, lymfødem eller luftvejssygdom) med betydning for håndtering ifm. transplantation og langsigtet opfølgning.

Bemærkning vedr. evidens

Litteraturgennemgangen omfatter ét systematisk review, der generelt vurderes at repræsentere en højere grad af evidens, samt to konsensus guidelines, ét ikke-systematisk review, og to primærstudier, der generelt vurderes at have en relativt lavere grad af evidens (sammenlignet med fx systematiske reviews og meta-analyser). På trods af variationer imellem de seks artikler, beskrives overlappende fund vedr. diagnostisk udbytte og klinisk effekt, og studierne skønnes overordnet set at være repræsentative ift. patientgruppen. En individuel vurdering af evidenskvalitet for de seks artikler via Silvi.ai er beskrevet i bilag 3. De to primærstudier er karakteriseret ved at være prospektive kohortestudier med (relativt) god follow-up (klassificeret med evidenskvalitet 1b), men er ikke fx randomiserede kontrollerede studier. De fire sekundærartikler er klassificeret med evidenskvalitet imellem 2a (n=1 systematisk review) og 4 (n=2 konsensus guidelines og n=1 ikke-systematisk review) sv.t. erfaringsbaserede ekspert-anbefalinger. Samlet repræsenterer de seks artikler således varierende grader af evidenskvalitet, når man tager det videnskabelige område i betragtning (et felt i udvikling med anvendelse af helgenomsekventering til komplekse, heterogene tilstande som kræft). Samlet indikerer vurderingen af evidenskvalitet at der foreligger varierende evidens for anvendelse af WGS til patientgruppen blandt de seks inkluderede artikler.

I forhold til evidensniveau kan det i øvrigt bemærkes, at det er et velbeskrevet fænomen, at studier på området med sjældne (mono)genetiske sygdomme typisk formelt vurderes som havende en lav kvalitet fx ved GRADE vurdering. Dette skyldes iboende udfordringer vedr. de sjældne sygdomme, hvor de fleste studier omfatter meget få patienter og/eller heterogene patientgrupper, og at der er få eller ingen randomiserede kontrollerede studier. Hertil kommer at der fx ikke findes en internationalt anerkendt ensartet metode til måling og rapportering af klinisk effekt ved anvendelse af WES/WGS hos patienter med sjældne sygdomme eller cancer (Parker et al. 2023; Walcott et al. 2021).

Internationale erfaringer

Blandt de europæiske lande, som har strategier for personlig medicin, er der overordnet to forskellige tilgange. Nogle tilbyder helgenomsekventering på nationalt plan til udvalgte patientgrupper/indikationer, baseret på konkrete faglige anbefalinger, mhp. ensartet tilbud til patienterne (fx England og Frankrig), mens andre lande har regionale initiativer som på sigt kan komme til at dække nationalt (fx Sverige) (Stenzinger et al., 2023). Andre lande som fx Holland, Island og USA har længe været anerkendt for deres førende position indenfor genomisk forskning og biotech, men uden national strategi for implementering i klinikken, hvorfor erfaringerne herfra ikke vurderes direkte sammenlignelige med det danske initiativ.

På trods af forskelle i organiseringen og den kliniske inddeling af patientgrupper, findes en række ligheder mellem det danske initiativ og initiativerne i særligt England og Frankrig, og i et vist omfang også Sverige. Det vurderes derfor, at initiativerne i offentligt regi i England, Frankrig og Sverige kan bidrage til at belyse tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen *børn og unge med kræft*.

Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen *Børn og unge med kræft* i sammenlignelige lande

Nedenfor beskrives hvilke indikationer, der tilbydes helgenomsekventering samt (for kræftgrupperne) evt. supplerende analyser som fx RNA-sekventering i de udvalgte lande.

Danmark

Patientgruppen *børn og unge med kræft* omfatter følgende fire indikationer:

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 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).

England

Genomics England ([GE](#)) og [National Health Service \(NHS\)](#) tilbyder helgenomsekventering til følgende indikationer indenfor området *børn og unge med kræft*:

- >40 forskellige indikationer under gruppen Paediatric cancer (0 til <25 år). Hertil kommer en række pædiatriske indikationer (0 til <25 år) under grupperne hæmatologisk cancer, neurologiske tumorer og solide tumorer.
- Hæmatologisk cancer (børn og voksne) hvor andre behandlingsmuligheder er udtømt.
- Udvalgte indikationer under grupperne sarkomer og neurologiske tumorer, samt solide tumorer hvor standard behandlingsmuligheder er udtømt, hvis det vurderes at bidrage til diagnostisk eller behandlingsmæssig afklaring.
- Kræft fra ukendt primær tumor.

Der tilbydes helgenomsekventering for både normalvæv og tumor, men ikke total RNA-sekventering. Desuden tilbydes flere forskellige andre typer af genetiske undersøgelser, herunder forskellige størrelser genpaneler.

Frankrig

Health Authority (HAS) tilbyder helgenomsekventering til følgende overlappende indikationer indenfor området *Børn og unge med kræft*:

- Kræft hos børn og unge, herunder solide tumorer, hæmatologisk malign lidelse og CNS-tumorer mhp. diagnose.
- Kræft hos børn og unge samt unge voksne med pædiatrisk cancer eller leukæmi, der oplever behandlingssvigt.

Det er ikke afklaret om det franske initiativ også tilbyder total RNA-sekventering eller ekspressionsarray.

Sverige

I Sverige er Genomic Medicine Sweden ([GMS](#)) organiseret som et bottom-up initiativ med udgangspunkt i forskningsmiljøerne. Der foreligger ikke beskrivelse af patientgrupper eller indikationer, der tilbydes helgenomsekventering på nationalt plan. Helgenomsekventering benyttes flere steder som førstevalg ved mistanke om sjældne sygdomme. På kræftområdet tilbydes helgenomsekventering i forskningsregi til alle børn, der diagnosticeres med kræft, ligesom der er iværksat pilotprojekter vedrørende hæmatologisk kræft og solide tumorer. GMS har et dedikeret mål om at implementere helgenomsekventering for flere patientgrupper, herunder kræft nationalt.

Opsummering af tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen *børn og unge med kræft* i sammenlignelige lande

Ved sammenligning med, hvilke indikationer, man på nationalt plan tilbyder helgenomsekventering på i England, Frankrig og til dels Sverige, ses stort set fuldt overlap med de udvalgte danske indikationer for patientgruppen *børn og unge med kræft* trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer.

For detaljeret gennemgang af overlap imellem tilbud om helgenomsekventering for patientgruppen *børn og unge med kræft* henvises til tabel herunder.

Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

På tidspunktet for udarbejdelse af anbefalingerne for patientgruppen *børn og unge med kræft*, blev specialistnetværket ikke spurgt specifikt til internationale erfaringer, og har derfor ikke angivet oplysninger herom.

Overlappende indikationer i sammenlignelige lande for patientgruppen *børn og unge med kræft* (udgangspunktet er de danske indikationer)

Bemærk, at sammenligningen ikke nødvendigvis er udtømmende. Dette skyldes, at patientgrupperne er heterogene, og omfatter mange forskellige indikationer/diagnoser, og som potentielt kan høre under flere forskellige indikationer.

Danmark: Indikationer for patientgruppen <i>børn og unge med kræft</i>, der tilbydes WGS i regi af NGC	England: Indikationer der tilbydes WGS i regi af NHS	Frankrig: Indikationer der tilbydes WGS i regi af PFMG 2025	Sverige: Indikationer der tilbydes WGS som førstevalg i regi af GMS på udvalgte hospitaler
<p>Alle børn (0-17 år) med nydiagnosticeret kræft, herunder alle CNS-tumorer (inklusive lavgradstumorer) samt myelodysplastisk syndrom.</p> <p>Unge i alderen 18-20 år, der behandles på en børneonkologisk afdeling, fordi de har en tumor, der er typisk for barnealderen, men meget sjældent hos voksne.</p>	<p>>40 forskellige indikationer under gruppen Paediatric cancer (0 til <25 år). Hertil kommer en række pædiatriske indikationer (0 til <25 år) under grupperne hæmatologisk cancer, neurologiske tumorer og solide tumorer.</p>	<p>Kræft hos børn og unge, herunder solide tumorer, hæmatologisk malign lidelse og CNS-tumorer mhp. diagnose.</p>	<p>På tre universitetshospitaler tilbydes WGS som førstevalg ved mistanke om sjældne sygdomme. Yderligere regioner/universitetshospitaler er under implementering, med dedikeret mål om national implementering på sigt. På kræftområdet tilbyder Genomic Medicine Sweden helgenomsekventering i forskningsregi til alle børn, der diagnosticeres med kræft, ligesom der er iværksat pilotprojekt med helgenomsekventering og RNA-analyse til patienter med solide tumorer (https://genomicmedicine.se/en/solid-tumours/) og hæmatologisk kræft (Hematology Genomic Medicine Sweden). I forskningsartikel af Stranneheim et al. (Stranneheim et al., 2021) beskrives erfaringer med klinisk helgenomsekventering ved sjældne sygdomme og cancer fra universitetshospitalet i Stockholm i perioden 2015 til 2019. Vurderet ud fra de rekvirerede analyser, blev helgenomsekventering tilbudt til indikationerne inherited cancer, targeted gene panel og OMIM morbid gene panel, hvori der potentielt kan være indikationer indenfor området børn og unge med kræft.</p>
<p>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 og/eller (ii) opstår inden for 5 år fra diagnosetidspunktet, dvs. også hvis dette er efter det fyldte 18. år.</p>	<p>Hæmatologisk cancer (børn og voksne) hvor andre behandlingsmuligheder er udtømt.</p> <p>Udvalgte indikationer under grupperne sarkomer og neurologiske tumorer, samt solide tumorer hvor standard behandlingsmuligheder er udtømt, hvis det vurderes at bidrage til diagnostisk eller behandlingsmæssig afklaring.</p> <p>Kræft fra ukendt primær tumor.</p>	<p>Kræft hos børn og unge samt unge voksne med pædiatrisk cancer eller leukæmi, der oplever behandlingssvigt.</p>	<p>I forskningsartikel af Stranneheim et al. (Stranneheim et al., 2021) beskrives erfaringer med klinisk helgenomsekventering ved sjældne sygdomme og cancer fra universitetshospitalet i Stockholm i perioden 2015 til 2019. Vurderet ud fra de rekvirerede analyser, blev helgenomsekventering tilbudt til indikationerne inherited cancer, targeted gene panel og OMIM morbid gene panel, hvori der potentielt kan være indikationer indenfor området børn og unge med kræft.</p>
<p>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>			

Referencer

Stenzinger A, Moltzen EK, Winkler E, Molnar-Gabor F, Malek N, et al. 2023. Implementation of precision medicine in healthcare—A European perspective. *J Intern Med*.

Stranneheim, H., Lagerstedt-Robinson, K., Magnusson, M. et al. Integration of whole genome sequencing into a healthcare setting: high diagnostic rates across multiple clinical entities in 3219 rare disease patients. *Genome Med* 13, 40 (2021).

Referenceliste

- Chen C, Qin N, Wang M, Dong Q, Tithi SS, et al. 2023. Cancer germline predisposing variants and late mortality from subsequent malignant neoplasms among long-term childhood cancer survivors: a report from the St Jude Lifetime Cohort and the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Oncol.* 24(10):1147–56
- Clark A, Thomas S, Hamblin A, Talley P, Kulasekararaj A, et al. 2023. Management of patients with germline predisposition to haematological malignancies considered for allogeneic blood and marrow transplantation: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub (GLH) Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSBMTCT). *Br J Haematol.* 201(1):
- Forrest SJ, Geoerger B, Janeway KA. 2018. Precision medicine in pediatric oncology
- Hayeems RZ, Dimmock D, Bick D, Belmont JW, Green RC, et al. 2020. Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *NPJ Genom Med.* 5(1):
- Lee J, Gillam L, Visvanathan K, Hansford JR, McCarthy MC. 2021. Clinical Utility of Precision Medicine in Pediatric Oncology: A Systematic Review. *JCO Precis Oncol.* (5):
- Parker G, Hunter S, Ghazi S, Hayeems RZ, Rousseau F, Miller FA. 2023. Decision impact studies, evidence of clinical utility for genomic assays in cancer: A scoping review. *PLoS One.* 18(3 March):
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, et al. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 350:
- Speight B, Hanson H, Turnbull C, Hardy S, Drummond J, et al. 2023. Germline predisposition to haematological malignancies: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and the NHS England Haematological Oncology Working Group. *Br J Haematol.* 201(1):
- Stenzinger A, Moltzen EK, Winkler E, Molnar-Gabor F, Malek N, et al. 2023. Implementation of precision medicine in healthcare—A European perspective
- Stoltze UK, Foss-Skiftesvik J, van Overeem Hansen T, Byrjalsen A, Sehested A, et al. 2023. Genetic predisposition and evolutionary traces of pediatric cancer risk: a prospective 5-year population-based genome sequencing study of children with CNS tumors. *Neuro Oncol.* 25(4):761–73
- Walcott SE, Miller FA, Dunsmore K, Lazor T, Feldman BM, Hayeems RZ. 2021. Measuring clinical utility in the context of genetic testing: a scoping review. *Eur J Hum Genet.* 29(3):378–86

Ordforklaring

CNV kopiantals-variation	Samlet betegnelse for en type af genetiske varianter, hvor antallet af kopier af et DNA-segment (et område af arvematerialet) varierer – fx ved at der mangler materiale (kaldet deletion) eller at der er ekstra materiale (kaldet duplikation). Kan give ophav til genetiske sygdomme.
Diagnostisk udbytte ved genetisk undersøgelse	Andel af patienter/familier, hvor der findes en forklaring på sygdomsbilledet ved genetisk undersøgelse, vurderet ud fra påvisning af specifikke genetiske varianter (klasse 4 og 5 samt evt. klasse 3 varianter) relateret til fænotypen.
French Genomic Medicine Initiative 2025 (PFMG2025)	National strategi til udvikling af personlig medicin i Frankrig og implementering af helgenomsekventering til udvalgte indikationer i det offentlige sundhedsvæsen.
Fænotype	Det kliniske billede en genforandring forårsager.
Genome-wide sekventering	Samlet betegnelse for analyser, hvor man undersøger store dele af arvemassen på én gang. Se også omfattende genetisk undersøgelse, WES og WGS.
Genomic Medicine Sweden (GMS)	Nationalt forskningsbaseret initiativ der koordinerer implementering af personlig medicin i Sverige.
Genomics England (GE)	Organisation under National Health Service i England, der implementerer og koordinerer det nationale initiativ for genomisk medicin herunder implementering i det offentlige sundhedsvæsen.
Genpanel	Molekylærgenetisk metode til samtidig sekventering af et afgrænset antal gener.
GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)	Værktøj til graduering af kvalitet af evidens til brug ved kliniske retningslinjer.
Heterogenitet	Uensartet eller forskellig. Bruges fx til at beskrive stor forskellighed indenfor en gruppe.
Klinisk effekt	Bruges typisk om effekt af sundhedsfaglige tiltag eller behandlinger, vurderet som fx nye eller ændrede muligheder for behandling eller opfølgning.
Kromosomal mikroarray	Metode til screening af hele arvemassen (alle kromosomerne) for ubalancerede kromosomafvigelse (deletioner/duplikationer) af en vis størrelse. Metoden kan bl.a. påvise de kendte mikrodeletions- og mikroduplikationssyndromer.
Metaanalyse	En kvantitativ analyse, der samler og analyserer data fra forskellige uafhængige studier, der alle har undersøgt det samme.
NGC	Nationalt Genom Center. Styrelse under Indenrigs- og Sundhedsministeriet, der har til opgave at udvikle og drive Danmarks nationale infrastruktur for personlig medicin.
Omfattende genetisk undersøgelse	Samlet betegnelse for analyser, hvor man undersøger store dele af arvemassen på én gang. WES, WGS, større genpaneler

	og kromosomal mikroarray falder under denne betegnelse. Se også Genome-wide sekventering.
PICO	Akronym for Population, Intervention, Comparator og Outcomes. Model til fokusering af klinisk spørgsmål ved systematisk litteraturgennemgang.
Primærlitteratur	Publikation af originale forskningsresultater.
Procestid	Procestid for gennemførelse af helgenomsekventering defineres fra det tidspunkt, hvor prøven modtages i hhv. WGS-facilitet Vest eller Øst, til data er frigivet til den fortolkende afdeling.
RKKP-databaser	Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram: landsdækkende kliniske kvalitetsdatabaser.
Sekundærlitteratur	Publikation, der indeholder bearbejdet data fra allerede publicerede studier.
Sekundære fund/tilfældighedsfund	Når man i forbindelse med genetisk diagnostik finder genetiske varianter, som ikke har relation til henvisningsdiagnosen (patientens/familiens fænotype), men skønnes at give øget risiko for anden sygdom og dermed kan have helbredsmæssig betydning.
Sjældne sygdomme	Sjældne sygdomme omfatter en række typisk medfødte, arvelige, kroniske, komplekse og alvorlige sygdomme og tilstande med en hyppighed på ca. 1-2 ud af 10.000 eller derunder. Uddybet i National strategi for sjældne sygdomme (sst.dk) .
VUS (variant af usikker eller ukendt klinisk betydning)	Klassifikation af en genetisk variant, hvor den kliniske betydning af varianten er usikker eller ukendt. Bruges når varianten ikke kan klassificeres som enten godartet (benign) eller sygdomsdisponerende (patogen). Svarer til klasse 3 i ACMGs variantklassifikation (klasse 1-5).
WES (exomsekventering, helexomsekventering)	Analysemetode, der læser (sekventerer) alle proteinkodende DNA-sekvenser kaldet exons. Exons udgør 1-2% af menneskets arvemasse Efterfølgende kan relevante gener analyseres nærmere. Oftest vil det dreje sig om kendte sygdomsdisponerende gener, som er bredt associeret med patientens fænotype.
WGS (genomsekventering, helgenomsekventering)	Analysemetode, som læser (sekventerer) alle genomets DNA-sekvenser både den proteinkodende og den ikke-proteinkodende del af arvemassen. Efterfølgende kan relevante gener analyseres nærmere. Oftest vil det dreje sig om kendte sygdomsdisponerende gener, som er bredt associeret med patientens fænotype.

Bilag til statusrapport



Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data

Status på implementering af helgenomsekventering

Antal helgenomsekventering per patientgruppe

WGS-faciliteterne leverer månedligt opgørelser over det totale antal gennemførte helgenomsekventeringer per patientgruppe til NGC.

I rapporten rapporteres på antallet af forbrugte genomækvivalenter a 30X i driftsperioden for patientgruppen. For kræftgrupperne desuden hvor mange germline, tumor og RNA prøver, der er rekvireret for patientgruppen.

Procestid

Procestid for gennemførelse af helgenomsekventering defineres fra det tidspunkt, hvor prøven modtages i hhv. WGS-facilitet vest eller øst og til data er frigivet til den fortolkende afdeling. Procestid er for den samlede produktion (dvs. alle 17 patientgrupper).

Der afrapporteres én samlet procestid for de to WGS-sekventeringsenheder, som vil repræsentere procestid for 90% af prøverne (90% kvantilen).

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Litteraturgennemgang

Effekt af helgenomsekventering i patientgruppen belyses ud fra gennemgang af forskningsbaseret litteratur på området. Litteraturgennemgang i rapporten er baseret på følgende elementer:

- a) Referencer angivet af specialistnetværket. Disse udtrækkes fra anbefalingerne sammen med evt. supplerende referencer fra specialistnetværket og inddrages i den systematiske litteraturgennemgang i det omfang, det danner mening iht. det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO).
- b) Systematisk litteraturgennemgang baseret på PICO modellen (Population, Intervention, Comparator og Outcomes), som benyttes til at strukturere og definere et klinisk spørgsmål, og derved fokusere litteraturgennemgangen.

For uddybet metodebeskrivelse for litteraturgennemgang - se bilag 2.

Internationale erfaringer

Internationale erfaringer består af to dele:

Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen i sammenlignelige lande

Klinisk anvendelse af helgenomsekventering og – for kræftgrupperne - evt. supplerende analyser som fx total RNA-sekventering eller expressionsarray i sammenlignelige lande defineres som, at helgenomsekventering og evt. supplerende analyser tilbydes patienter via det offentlige sundhedsvæsen til en patientgruppe/indikation, der overlapper med en patientgruppe/indikation, der tilbydes helgenomsekventering og (for kræftgrupperne) RNA-sekventering i regi af NGC. Oplysningerne indhentes ved gennemgang af hjemmesider og drøftelser med blandt andet samarbejdspartnere i England ([Genomics England](#)), Frankrig ([2025 French Genomic Medicine Initiative](#)) og Sverige ([Genomic Medicine Sweden](#)).

Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

Ovenstående er suppleret af specialistnetværkets beskrivelse af anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen/indikationen internationalt. Oplysninger herom er udtrukket fra det afgrænsningsskema, som specialistnetværket har udarbejdet ifm. afgrænsning af patientgruppen.

Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser – belyst ud fra patientcases

Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser er belyst med op til fem patientcases. Cases er udarbejdet af medlemmer af specialistnetværket.

Ved udarbejdelsen af cases har specialistnetværket taget udgangspunkt i en generisk skabelon til beskrivelse af patientcase. Patientcases er anonymiserede, således at patienten ikke vil kunne genkendes af f.eks. patienten selv, pårørende, eller andre udenforstående. Hvis det er vurderet, at patientcasen ikke kunne anonymiseres i tilstrækkelig grad, er der indhentet samtykke fra patienten til deling af vedkommendes case.

Det er forventet, at patientcases kan blive brugt offentligt, idet de offentliggøres i rapporten. Derfor er der i hvert enkelt tilfælde taget stilling til, om der skulle indhentes samtykke. Det er den kliniker, der har udarbejdet patienthistorien, der har vurderet behov for samt indhentet evt. samtykke.

Klinikerperspektiv

Der er gennemført et semistruktureret fokusgruppeinterview med klinikere i forbindelse med specialistnetværkets første møde om udarbejdelse af statusrapport for patientgruppen.

Specialistnetværket har, som led i deres anbefalinger for patientgruppen, beskrevet den mulige kliniske effekt ved helgenomsekventering, sammenlignet med nuværende udredning. Ved interviewet er specialistnetværkets forventninger perspektiveret i forhold til nuværende erfaringer for brug af helgenomsekventering (samt RNA-sekventering for kræftgrupperne).

Der har i interviewet desuden været fokus på eventuelle andre afledte effekter af tilbud om helgenomsekventering og RNA-sekventering (for kræftgrupperne), fx i form af ensartet tilbud nationalt, øget fagligt fokus på patientgruppen, tværfagligt og/eller nationalt samarbejde eller lignende.

Interviewet har taget udgangspunkt i en retningsgivende spørgeguide. Informanter er sundhedsfagligt personale. Informanterne er som udgangspunkt medlemmer af specialistnetværket, men der er suppleret med personer uden for netværket inviteret af regionale kontaktpersoner for personlig medicin.

Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang

Baggrund

Dette notat beskriver metode til litteraturgennemgang til belysning af forskningsbaseret viden om effekt af helgenomsekventering (WGS) i forbindelse med evaluering af den kliniske anvendelse af helgenomsekventering i patientgrupper.

Litteraturgennemgangen indeholder følgende elementer:

- a) Referencer angivet af specialistnetværket
- b) Systematisk litteraturgennemgang baseret på PICO modellen.

Referencer angivet af specialistnetværket

Specialistnetværkene har, som led i deres anbefalinger for patientgruppen, beskrevet det forventede diagnostiske udbytte og mulig klinisk effekt ved helgenomsekventering for patientgruppen, sammenlignet ved nuværende diagnostik, bl.a. baseret på referencer. I de tilfælde, hvor der ikke er angivet referencer i anbefalingerne, udtrækkes eventuelle referencer fra indstilling(er) for patientgruppen.

Derudover er specialistnetværkene, i forbindelse med opstart af evaluering af patientgruppen, blevet opfordret til at indsende evt. supplerende nyere referencer, der belyser effekten af helgenomsekventering for patientgruppen.

Referencerne er vurderet forud for den systematiske litteraturgennemgang, og bl.a. anvendt til at indkredse fagspecifikke søgetermer til litteratursøgningen. Referencerne er desuden screenet med henblik på evt. inklusion i den samlede litteraturgennemgang ud fra de generelle kriterier for inklusion/eksklusion (fx publikationstype eller -tidspunkt), samt kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen.

Systematisk litteraturgennemgang, PICO modellen

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

Den systematiske litteraturgennemgang er baseret på PICO modellen, der er akronym for Population, Intervention, Comparator og Outcomes. PICO benyttes til at strukturere og definere et klinisk spørgsmål, og derved fokusere litteraturgennemgangen (for uddybning henvises til beskrivelse af PICO modellen fra [Det Kgl. Bibliotek](#)). PICO modellen er valgt, da den hyppigt benyttes ved litteraturgennemgang på det sundhedsfaglige område ved forskning og i offentlige organisationer, der arbejder med tilsvarende typer opgaver som NGC, fx Sundhedsstyrelsen (SST) og Behandlingsrådet.

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for de enkelte patientgrupper fastlægges i samarbejde med specialistnetværket, og beskrives i separat dokument for hver patientgruppe (dokument: Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen [*navn på patientgruppen*]).

I patientgrupper med mange indikationer vil der ikke blive lavet separate litteratursøgninger på alle indikationer men på udvalgte indikationer. Kriterier for udvælgelse af indikationer kunne fx være hyppighed (forventet antal patienter til helgenomsekventering), overlap imellem indikationer og/eller "repræsentative" indikationer for patientgruppen. Det fastlægges og beskrives i samarbejde med specialistnetværket.

Søgeprotokol for systematisk litteraturgennemgang

Søgeprotokollen er udarbejdet af NGC med udgangspunkt i evaluering af patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og unge under 18 år*, der har fungeret som pilotgruppe for de øvrige patientgrupper. Metode til litteraturgennemgang er udviklet med rådgivning fra Specialistnetværk for børn og voksne med sjældne sygdomme og Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering. Forskningsbibliotekarer fra Det

Administrative Bibliotek og SST har og vil bidrage med faglig sparring i forhold til udvikling af søgestrategi for de konkrete patientgrupper, valg af metoder/værktøjer, fastlæggelse af søgetermer mm. NGC er overordnet ansvarlig for litteraturgennemgangen.

Litteraturgennemgangen er udført i samarbejde med [Silvi.ai](#), der er involveret med det formål at afprøve om brugen af kunstig intelligens kan reducere tidsforbruget ved systematisk litteraturgennemgang og generere samme høje kvalitet. Silvi.ai bruger kunstig intelligens til at indsamle og analysere data til systematisk litteraturgennemgang eller meta-analyse på en transparent og systematisk måde (for uddybende information se [her](#)).

NGC har udarbejdet søgestrategi, søgestreng og specifikke parametre for screening og dataekstrahering mm, som beskrevet i denne metodebeskrivelse. I udvalgte tilfælde vil Silvi.ai bidrage med strukturering og gennemførelse af konkrete litteratursøgninger, samt med blindet dobbelt-review i hhv. screenings- og dataekstraktionsfasen, på baggrund af udførlige vejledninger fra NGC. Kvalitet af outcome sikres ved stikprøvekontroller for alle indikationer/patientgrupper, samt løbende drøftelser og kalibreringsøvelser. Såfremt silvi.ai anvendes vil NGC fungere som 'resolver' i tilfælde af uenighed blandt de to Silvi-reviewere. NGC vil godkende det endelige resultat af hhv. screening og dataekstrahering. Silvi.ai har ikke indflydelse på valg af metode, søgestrategi, databehandling eller resultat af litteraturgennemgangen, der i øvrigt gennemføres som beskrevet i metoden herunder.

Søgeprotokollen er inspireret af evidensbaserede modeller for systematisk litteraturgennemgang, bl.a. PRISMA systematisk review protokol ([PRISMA-P](#)) (Shamseer et al., 2015) og Sundhedsstyrelsens modeller for systematisk litteraturgennemgang (fx SST [søgeprotokol](#) for Nationale Kliniske Retningslinjer), og tilpasset det aktuelle formål. Flowdiagram over strategi ved den systematiske litteratursøgning kan ses sidst i dokumentet.

Inklusions- og eksklusionskriterier

Overordnede inklusionskriterier relateret til bl.a. periode, sprog og publikationstype er beskrevet herunder. Inklusions- og eksklusionskriterier relateret til den enkelte patientgruppe beskrives separat for hver patientgruppe (dokument: Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen [*navn på patientgruppen*]).

Overordnede inklusions- og eksklusionskriterier (kort)

Baggrund	PICO (fokuseret klinisk spørgsmål) for patientgruppen, der danner baggrund for den systematiske litteraturgennemgang, beskrives separat (dokument: Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen [<i>navn på patientgruppen</i>]).
Søgetermer	Søgestrategi baseres på kontrollerede emneord (medical subject headings (MeSH)) og fritekst søgeord relateret til centrale emner, fx whole genome sequencing (WGS), whole exome sequencing (WES) og fagspecifikke søgetermer for patientgruppen.
Inklusionskriterier	Sprog: Engelsk Periode: Sekundærlitteratur sidste 5 år. Primærlitteratur sidste 2 år (evt. længere efter konkret vurdering). Art: Human Publikationstyper: Ved databasesøgning søges som udgangspunkt efter sekundærlitteratur med den højeste grad af evidens, fx kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews.
Eksklusionskriterier	Sprog: Ikke-engelsksproget litteratur. Periode: Publikationer ældre end 5 år.

Art: Andre end human
Publikationstyper: Notes, letter, editorial, conference abstract, kommentarer. Uafsluttede studier. Abstract only. Grundforskning (fx studier der kun omhandler dyr eller cellestudier).

Informationskilder

Database	Interface	Dato for søgning
PubMed	Internet	Dato for søgning: xx.xx.xxxx

Søgestrategi

Databasesøgning

Der søges som udgangspunkt efter sekundærlitteratur med den højeste grad af evidens, herunder fx kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews publiceret indenfor de sidste 5 år. I helt særlige tilfælde kan søgningen overvejes udvidet med søgning efter primærlitteratur indenfor de sidste 2 år, fx hvis der ikke findes relevant sekundærlitteratur, der besvarer det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO). Evt. behov herfor fastlægges efter konkret vurdering.

Publikationstyper

Vi vil som udgangspunkt inkludere sekundærlitteratur, herunder kliniske retningslinjer, meta-analyser, systematiske reviews, der generelt har den højeste grad af evidens (for uddybning henvises til beskrivelse af evidensniveauer fra [Det Kgl. Bibliotek](#)). Ved behov vil vi inkludere primærlitteratur, fx casestudier, case reporter, case-kontrol studier, observationsstudier, randomiserede kontrollerede forsøg eller anden primærlitteratur der opgør effekt af WES/WGS. Den brede søgestrategi, med mulighed for inklusion af flere forskellige publikationstyper, er valgt pga. en forventning om et begrænset antal opdaterede kliniske retningslinjer og/eller anden sekundærlitteratur vedrørende effekt af WES/WGS indenfor området med sjældne sygdomme med formodet (mono)genetisk ætiologi og/eller cancer.

Publikationstyper som notes, letter, editorial, conference abstract, commentaries eller lignende vil ikke blive inkluderet. Det samme gælder abstract only, uafsluttede studier (fx igangværende reviews) og grundforskning (fx studier der kun omhandler dyr eller cellestudier). Sortering/filtrering for publikationstyper vil ske i databasesøgningen (søgestreng i PubMed) og ved efterfølgende manuel sortering.

Informationskilder

Der planlægges litteratursøgning i én elektronisk database, [PubMed](#), der er offentlig tilgængelig og hyppigt anvendt ved litteratursøgning på det biomedicinske og sundhedsvidenskabelige område.

Referencesøgning

Databasesøgningen kan ved behov suppleres med screening af referencer på indhentet litteratur og/eller 'cited by' eller 'similar articles' på centrale referencer, mhp. fremsøgning af evt. yderligere relevant litteratur der ikke er indfanget ved søgningen.

Sprog og periode

Litteratursøgningen afgrænses til engelsksprogede artikler og artikler vedr. mennesker. Dansksprogede artikler fx fremkommet ved referencesøgning kan inddrages efter konkret vurdering. For at fokusere på den

nyeste litteratur på området vil litteratursøgningen periodemæssigt blive afgrænset til de sidste 5 år for sekundærlitteratur. For primærlitteratur afgrænses til de sidste 2 år, evt. længere efter konkret vurdering. Filtrering for sprog, art (human) og periode vil ske via søgestrengene i PubMed og ved efterfølgende manuel sortering.

Søgetermer

Der vil blive udviklet en søgestrategi til PubMed med udgangspunkt i centrale søgeord som fx whole genome sequencing (WGS). Søgestrategien tilpasses og målrettes den enkelte patientgruppe med fagspecifikke søgetermer. Søgestrategien vil indeholde en kombination af kontrollerede emneord (medical subject headings (MeSH)), der bidrager til at fokusere og afgrænse litteratursøgningen, og fritekst søgeord der inddrages mhp. at indfange de nyeste publikationer, som endnu ikke er indekseret.

Screening, selektion og behandling af data

Frem søgt litteratur vil indledningsvist blive håndteret i PubMed, og herefter indhentet til et referencehåndteringsprogram (fx Mendeley) mhp. yderligere screening/sortering. Efter import til referencehåndteringsprogram vil referencer blive screenet for evt. duplikeret import, og duplikationer fjernes.

For at opnå en systematisk litteratursøgning vil vi benytte følgende tre trin ved screening af fremsøgt litteratur:

1. Sortering på baggrund af titel og evt. keywords, hvor publikationer, der åbenlyst falder udenfor emnet frasorteres i PubMed. Dette vil foregå ved en videnskabelig medarbejder.
2. Sortering ved læsning af abstract. Indledende screeningen foregår ved en videnskabelig medarbejder, hvor artikler der åbenlyst falder udenfor emnet frasorteres. Resterende artikler screenes hver af to til tre videnskabelige medarbejdere, med løbende kalibreringsøvelse for at sikre ensartet vurdering. Ved uenighed drøftes artiklerne i plenum mhp. at opnå enighed.
3. Sortering ved læsning af fuld tekst foregår som ved 2. screening. Endelig inklusion/eksklusion besluttet ved enighed hos minimum to videnskabelige medarbejdere.

I de tilfælde, hvor der identificeres flere publikationer af samme type (sekundærlitteratur fx reviews), der har høj grad af overlap ift. fx patientgruppe(r) eller outcome(s) i fokus, vil artikler der indeholder en formaliseret kvalitetsvurdering blive vægtet højest, og nyere artikler prioriteret over ældre artikler. Den konkrete tilgang vil blive beskrevet ved behov.

I tilfælde hvor databasesøgningen frembringer et stort antal artikler, vil der være behov for at begrænse omfanget. I så fald vil strategi for screening/sortering mhp. inklusion blive beskrevet nærmere, men kunne fx foregå ved at frasortere artikler, der vedrører et lille antal patienter og/eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme. Sortering kunne yderligere ske ud fra eks. sammenlignelighed med patientgruppen afgrænset af specialistnetværket og/eller klinisk kontekst, således at litteraturgennemgangen fokuseres på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur. Evt. uenighed ift. screening/sortering af litteratur, eller efterfølgende dataekstrahering, vil blive afklaret ved intern drøftelse blandt de videnskabelige medarbejdere.

Ved screening på artikelniveau inddeles publikationer i følgende tre kategorier:

- 1A: Opfylder kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Inkluderes til evidenssynthesen, dvs. resume mhp. ekstraktion af konklusion til statusrapporten.

- 1B: Opfylder kriterier beskrevet i PIC men ikke O, dvs. rapporterer ikke en form for (eller kun meget overordnet) klinisk effekt som outcome. Kan indgå i referencelisten til litteraturgennemgangen, for at belyse omfanget/kvaliteten af litteratur på området, men inkluderes ikke i evidenssynthesen.
- 2: Opfylder ikke P, I, C og/eller O, eller de generelle kriterier for inklusion/eksklusion (fx publikationstype eller -tidspunkt), og ekskluderes derfor.

Dataekstrahering

Vi vil benytte en systematisk narrativ syntese til dataekstrahering og dataanalyse. Den narrative model er valgt på grund af den ofte heterogene litteratur på området, både i relation til population (fx ofte små, heterogene patientgrupper blandt de sjældne sygdomme og til dels patienter med cancer) og outcomes, der ofte rapporteres heterogent og evt. case-baseret (Hayeems et al., 2020; Parker et al., 2023; Walcott et al., 2021).

Den narrative syntese vil beskrive dels de enkelte inkluderede studier, dels fund/konklusioner på tværs af studierne. Data vil blive ekstraheret med summarisk beskrivelse af karakteristika og fund for inkluderede studier. Følgende information udtrækkes:

- Studiedesign
- Formål
- Outcome(s) i fokus
- Inkluderede studier (ved reviews/meta-analyser, retningslinjer)
- Fund (overordnet og fordelt på de enkelte outcomes)
- Konklusion
- Evt. bemærkninger vedr. bias eller lignende
- Ved kliniske retningslinjer desuden den samlede anbefaling/konklusion.

Data fra inkluderede artikler vil blive ekstraheret af en eller flere videnskabelige medarbejdere, afhængigt af omfang/antal af inkluderede artikler. Dataekstrahering ved involvering af flere personer vil foregå uafhængigt af hinanden, med indledende kalibreringsøvelse for at sikre ensartet håndtering af data.

Kvalitetsvurdering/vurdering af risiko for bias

Vi vil prioritere sekundærlitteratur (fx retningslinjer, systematiske reviews) der indeholder en formaliseret kvalitetsvurdering som fx AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) eller GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), frem for fx primærlitteratur eller litteratur der ikke indeholder kvalitetsvurdering.

Der vil ikke blive foretaget en formel kvalitetsvurdering (fx via GRADE) af den inkluderede litteratur. Baggrunden herfor er, at det vurderes at ligge udenfor omfang af den planlagte litteraturgennemgang, om end vi er bevidste om at dette rummer en kilde til bias.

For at skabe en ensartethed i vurdering af litteratur på tværs af patientgrupper, vil vi dog vægte/vurdere forskellige studietyper ud fra en GRADE-inspireret tankegang om evidensniveau. Ved gennemgang af resultater fra litteraturgennemgangen vil vi således beskrive sekundærlitteratur som fx kliniske retningslinjer eller meta-analyser, der generelt vurderes at have den højeste grad af evidens, som havende stærk evidens eller en høj grad af evidens, mens observationelle studier (fx case studier) vil blive betegnet som havende begrænset eller lav evidens.

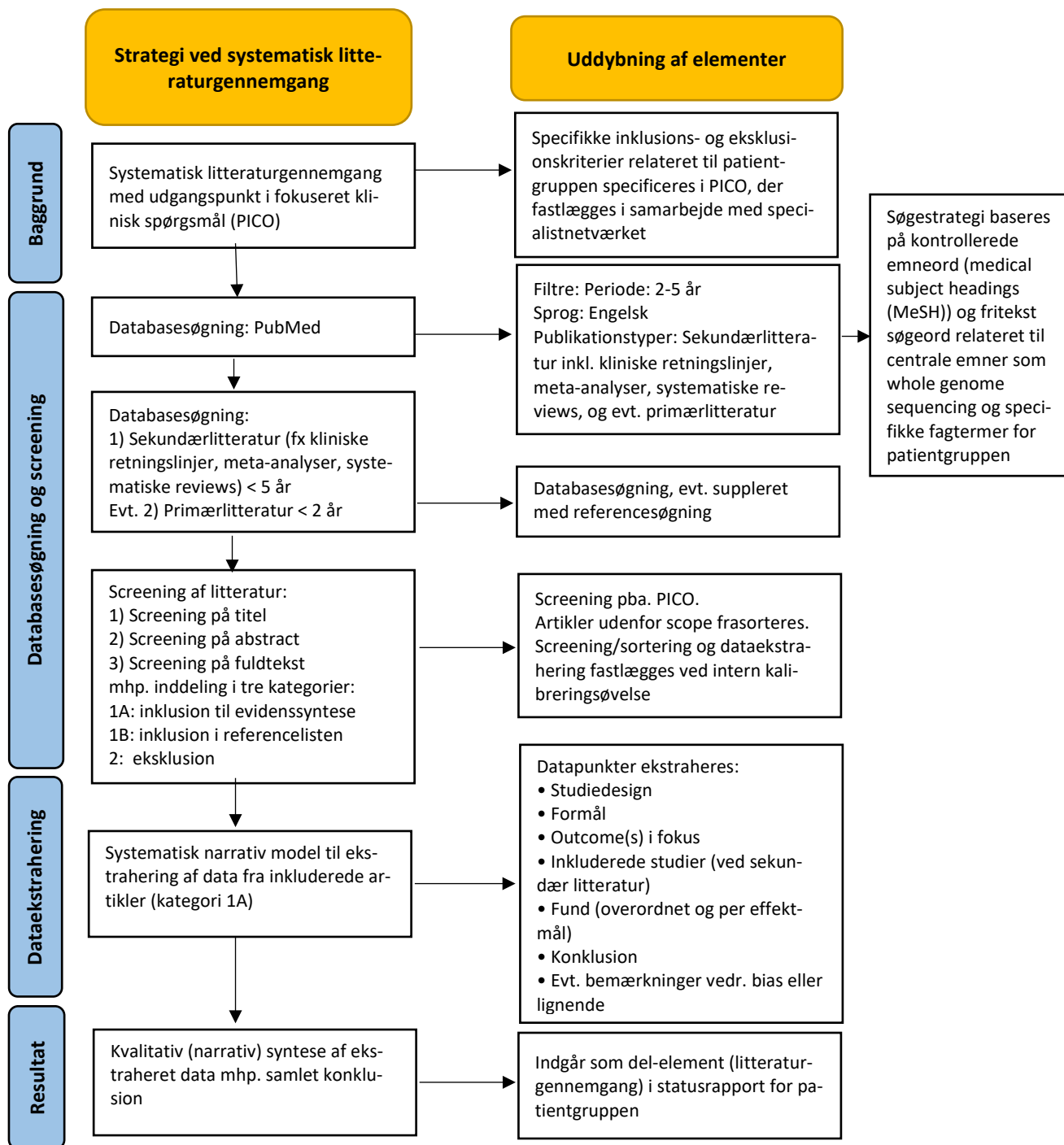
I de tilfælde, hvor Silvi.ai bidrager som reviewere, vil Silvi.ai vurdere kvalitet af evidens ud fra [Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence \(March 2009\)](#). Vurdering af evidenskvalitet fra Silvi.ai inddrages da i den samlede vurdering af artikler inkluderet i litteraturgennemgangen.

I forhold til evidensniveau kan det i øvrigt bemærkes, at det er et velbeskrevet fænomen, at studier på området med sjældne (mono)genetiske sygdomme typisk formelt vurderes som havende en lav kvalitet fx ved GRADE vurdering. Dette skyldes iboende udfordringer vedr. de sjældne sygdomme, hvor de fleste studier omfatter meget få patienter og/eller heterogene patientgrupper, og at der er få eller ingen randomiserede kontrollerede studier. Hertil kommer at der fx ikke findes en internationalt anerkendt ensartet metode til måling og rapportering af klinisk effekt ved anvendelse af WES/WGS hos patienter med sjældne sygdomme eller cancer (Parker et al., 2023; Walcott et al., 2021).

Beskrivelse af resultaterne

Resultat af litteratursøgningen (søgestreng, søgedato og fund) vil blive beskrevet i den endelige søgeprotokol, sammen med flowchart over litteratursøgningen og selektionsprocessen. Søgeprotokollen vil indgå i den samlede rapport over litteraturgennemgangen, sammen med resultat af dataekstraheringen. Den samlede konklusion vil afspejle vægten af evidens fundet ved litteraturgennemgangen.

Flowdiagram over strategi ved systematisk litteraturgennemgang:



Referencer

- Hayeems, R. Z., Dimmock, D., Bick, D., Belmont, J. W., Green, R. C., Lanpher, B., Jobanputra, V., Mendoza, R., Kulkarni, S., Grove, M. E., Taylor, S. L., & Ashley, E. (2020). Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *NPJ Genomic Medicine*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/S41525-020-00164-7>
- Parker, G., Hunter, S., Ghazi, S., Hayeems, R. Z., Rousseau, F., & Miller, F. A. (2023). Decision impact studies, evidence of clinical utility for genomic assays in cancer: A scoping review. *PLoS ONE*, 18(3 March). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280582>
- Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L. A., Altman, D. G., Booth, A., Chan, A. W., Chang, S., Clifford, T., Dickersin, K., Egger, M., Gøtzsche, P. C., Grimshaw, J. M., Groves, T., Helfand, M., ... Whitlock, E. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 350. <https://doi.org/10.1136/BMJ.G7647>
- Walcott, S. E., Miller, F. A., Dunsmore, K., Lazor, T., Feldman, B. M., & Hayeems, R. Z. (2021). Measuring clinical utility in the context of genetic testing: a scoping review. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 29(3), 378–386. <https://doi.org/10.1038/S41431-020-00744-2>

Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang

I dette notat:

1. afgrænses patientgruppen *børn og unge med kræft* ud fra PICO modellen til brug for den systematiske litteraturgennemgang i patientgruppen og
2. resultater for den systematiske litteraturgennemgang præsenteres.

Baggrund

Omfattende genetiske analyser, som helexomsekventering (WES) og helgenomsekventering (WGS), benyttes i stigende grad hos børn og unge med kræft som led i diagnostisk eller prognostisk afklaring, til afklaring af behandlingsmuligheder og/eller ved mistanke om arvelig disposition. Der er tiltagende evidens for brug af omfattende genetiske analyser som diagnostisk værktøj, mens konkret klinisk effekt af WES/WGS er mindre velbelyst (Hayeems et al., 2020; Parker et al., 2023; Walcott et al., 2021). Vi planlægger en systematisk litteraturgennemgang vedr. kvalitativ evidens for klinisk effekt af WES/WGS i patientgruppen *børn og unge med kræft*, med det formål at besvare følgende fokuserede kliniske spørgsmål (PICO):

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

Hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering (WGS) hos børn og unge med kræft, som afgrænset i patientgruppen *børn og unge med kræft*?

Herunder følger hhv. *inklusionskriterier* og *eksklusionskriterier* for patientgruppen.

Inklusionskriterier

Population (P)

- Børn og ung med kræft, herunder som udgangspunkt:
 - Børn (0-17 år) med nydiagnosticeret kræft, inklusive CNS-tumorer samt myelodysplastisk syndrom.
 - Unge (18-20 år) der behandles for en tumor, der er typisk for barnealderen, men meget sjælden hos voksne.
- Patienter hvor kræftdiagnosen er stillet i børnealderen (0-17 år) og der opstår resistens, progression recidiv, eller 2. kræftsygdom (i), mens patienten er <18 år og/eller (ii) op til 5 år fra diagnose-tidspunktet, med:
 - Behandlingsresistent, progredieret eller recideret kræft.
 - 2. (eller senere) kræftsygdom.

Intervention (I)

- Helgenomsekventering (WGS) eller helexomsekventering (WES) udført på tumorvæv (somatisk analyse) og på blod/relevant normalt væv (mhp. germline analyse) eller alene udført på tumorvæv (somatisk analyse).

Comparison (sammenligning (C))

- Ikke udført WES/WGS på tumorvæv og/eller på blod/normal væv.

Outcomes (O) (effekt mål)

Rapportering af målbar ændring i/opgørelse af klinisk effekt af germline og/eller somatiske varianter fundet ved WES/WGS, fx:

- Primære helbredsmæssige effektmål (fx morbiditet/helbredsmæssig status, funktionsniveau, (sygdomsfri) overlevelse, progressionsrate, responsrate, Growth Modulation Index (GMI) eller lignende).
- Diagnostisk ift. bidrag til diagnostisk eller prognostisk afklaring med betydning for klinisk håndtering (fx behandlingsintensitet, undgå unødvendig behandling/undersøgelser, bidrag til beslutningsstøtte eller lignende).
- *Konkret* eller *mulig* behandlingsmæssig betydning for patienten fx
 - Nyt/ændret behandlingsmulighed, hvor der ikke tidligere var (målrettet) tilbud.
 - Kortsigtet aktiv klinisk håndtering (fx ændring i medicin, diæt, procedurer og/eller behandling inkl. mere målrettet behandling), eller mulighed herfor (fx beskrevet som 'actionable findings' eller 'targetable genomic aberrations'), og/eller adgang til kliniske forsøg.
 - Langsigtet opfølgning (fx diagnostiske undersøgelser, kontrolprogram fx kræftovervågning (surveillance), henvisning til specialist, sociale services eller livsstilsændringer).
- Studier der belyser tid til diagnose/behandling eller mere kvalitative parametre som fx forbedret rådgivning, eller evt. forbedret livskvalitet kan indgå.
- Håndtering af patientens familiemedlemmer (fx kaskadescreening, henvisning til specialist og/eller ændret klinisk håndtering af familiemedlemmer).
- Evt. (hvor relevant) reproduktive muligheder for patienten/familien (fx at opnå graviditet, afbryde graviditet, benytte assisteret reproduktion, ægsortering (preimplantations genetisk test), sæd-/ægdonation eller prænatal genetisk diagnostik ifa. moderkageprøve/fostervandsbiopsi).
- Studier der ud over diagnostisk udbytte (fx ved germline analyse mhp. at stille en prædispositionsdiagnose) også belyser klinisk effekt (fx tid til diagnose eller andre helbredsmæssige effekter) kan indgå.

Eksklusionskriterier

Population

- Studier der alene vedrører voksne ældre end 18 år (op til ~22 år ved recidiv) sv.t. afgrænsning af patientgruppen.
- Studier der ikke relaterer til børn og unge med kræft.
- WES/WGS foretaget som led i prænatal genetisk diagnostik.

Begrundelse for afgrænsning:

Patientgruppen *børn og unge med kræft* er yderst heterogen, og vanskelig at beskrive og afgrænse fyldestgørende, hvorfor der er valgt en bred fænotypisk afgrænsning af populationen. Studier, der omfatter WES/WGS foretaget som led i prænatal genetisk diagnostik, udelukkes, da den fænotypiske beskrivelse hos fostre adskiller sig fra levendefødte, og er forbundet med en større grad af usikkerhed.

Intervention

- Analyser på mindre end WES niveau, fx targeteret/panel analyse, ikke-genom-niveau sekventering fx Sanger.
- Ingen genetiske analyser udført.

Begrundelse for afgrænsning:

WES/WGS baseret analyse er valgt mhp. fokusering af litteraturgennemgangen, selvom outcome (fx klinisk effekt af diagnostisk afklaring eller afklaring af behandlingsmuligheder) må formodes at være det samme uafhængigt af den anvendte metode. Omfattende genetiske analyser som WES/WGS adskiller sig dog fra

målrettet/targeteret genetisk analyse på nogle områder, fx mulighed for hypoteseløs genetisk analyse og (ved germline analyse) risiko for sekundære fund eller tilfældighedsfund, hvilket taler for en særskilt vurdering af klinisk effekt ved WES/WGS.

Outcome

- Publikationer der ikke opgør en form for klinisk effekt af WES/WGS (fx helbredsmæssig effekt/ændret klinisk håndtering/tid til diagnose), eller kun beskriver hypotetisk klinisk effekt.
- Alene rapportering af diagnostisk udbytte uden samtidig rapportering af klinisk effekt (fx tid til diagnose eller andre helbredsmæssige effekter).

Begrundelse for afgrænsning:

Studier der alene rapporterer diagnostisk udbytte (ved germline analyse) udelukkes med den begrundelse, at diagnostisk værdi varierer betydeligt afhængigt af den undersøgte population/indikation (fænotype), selektion (kohorte), setting (fx klinik/forskning), diagnostisk strategi mm. Det vurderes derfor ikke meningsfuldt at fokusere alene på diagnostisk udbytte for den samlede patientgruppe, som en del af litteraturgennemgangen.

Referencer

- Hayeems, R. Z., Dimmock, D., Bick, D., Belmont, J. W., Green, R. C., Lanpher, B., Jobanputra, V., Mendoza, R., Kulkarni, S., Grove, M. E., Taylor, S. L., & Ashley, E. (2020). Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *NPJ Genomic Medicine*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/S41525-020-00164-7>
- Parker, G., Hunter, S., Ghazi, S., Hayeems, R. Z., Rousseau, F., & Miller, F. A. (2023). Decision impact studies, evidence of clinical utility for genomic assays in cancer: A scoping review. *PLoS ONE*, 18(3 March). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280582>
- Walcott, S. E., Miller, F. A., Dunsmore, K., Lazor, T., Feldman, B. M., & Hayeems, R. Z. (2021). Measuring clinical utility in the context of genetic testing: a scoping review. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 29(3), 378–386. <https://doi.org/10.1038/S41431-020-00744-2>

Resultat af litteraturgennemgang

Søgestrategi og procedure for udvælgelse af studier

Søgestrategi - databasesøgning

Patientgruppen *børn og unge med kræft* omfatter fire indikationer:

1. Børn (0-17 år) med nydiagnosticeret kræft, inklusive CNS-tumorer samt myelodysplastisk syndrom.
2. Unge (18-20 år) der behandles for en tumor, der er typisk for barnealderen, men meget sjælden hos voksne.

Patienter hvor kræftdiagnosen er stillet i børnealderen (0-17 år) og der opstår resistens, progression recidiv, eller 2. kræftsygdom (i), mens patienten er <18 år og/eller (ii) op til 5 år fra diagnosetids-punktet, med:

3. Behandlingsresistent, progredieret eller recidiveret kræft.
4. 2. (eller senere) kræftsygdom.

I samarbejde med specialistnetværket blev besluttet en søgestrategi hvor der søges efter sekundærlitteratur, herunder kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews, til belysning af effekt af helgenomsekventering for patientgruppen som helhed.

Søgning efter sekundærlitteratur blev udført i januar 2024 i PubMed databasen. Vi søgte efter engelsksproget sekundærlitteratur publiceret i perioden 2018 – januar 2024, med en kombination af MeSH-termer og fritext søgeord relateret til patientgruppen. Det skal bemærkes, at på grund af et relativt begrænset resultat ved søgningerne blev søgetermer relateret til både population, intervention og publikationstype udvidet ad flere omgange, med det formål at favne patientgruppen bedst muligt, uden at dette dog ændrede resultatet væsentligt. Frem søgte artikler, samt artikler angivet af specialistnetværket, blev først screenet på titel og abstract, og herefter evt. på fuldtekst ud fra dels de generelle kriterier for inklusion/eksklusion, fx publikationstype, periode og sprog, dels ud fra kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Vi ekskluderede artikler, der ikke vedrører WES/WGS, og hvor der ikke blev rapporteret en form for klinisk effekt. Desuden blev artikler der vedrører få patienter (fx færre end 10-15 patienter) eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme ekskluderet, for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur

Den anvendte søgeprotokol og udvælgelsesproces for sekundærlitteratur fra databasesøgningen, og det samlede resultat af litteraturgennemgangen er beskrevet nedenfor.

Søgeprotokol og udvælgelsesproces

Databasesøgning	Database	Dato for søgning
Sekundærlitteratur	PubMed	24/1 2024

Søgekriterier

Sprog	Engelsk
Periode	Sekundærlitteratur: 2018 – 24/1 2024
Publikationstyper	Sekundærlitteratur herunder practice guideline, meta-analyse, systematisk review, Health Technology Assessment, expert opinion, consensus statement expert statement, joint position paper, scientific statement

Søgeprotokol - sekundærlitteratur

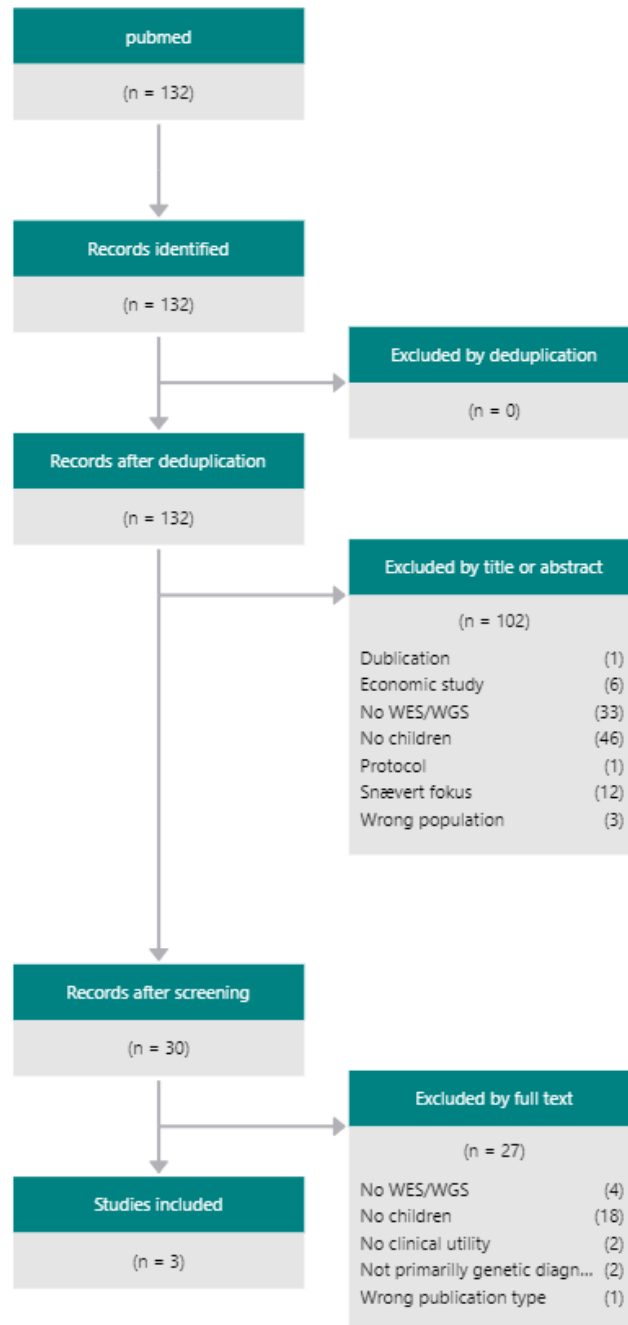
Search	Query	Results
#1	Search: "neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "Paediatric oncolog**"[text word] OR "Paediatric cancer**"[text word] OR "Pediatric oncolog**"[text word] OR "Pediatric cancer**"[text word] OR "childhood cancer**"[text word] OR "Neoplastic syndrome**"[text word] OR "Hereditary Cancer**"[text word] OR "cancer predisposition**"[text word] Sort by: Publication Date	2,546,771
#2	Search: (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word] OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc**"[Text Word]) OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "Exome sequenc**"[text word] OR "Genome sequenc**"[text word]) AND ("neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "Paediatric oncolog**"[text word] OR "Paediatric cancer**"[text word] OR "Pediatric oncolog**"[text word] OR "Pediatric cancer**"[text word] OR "childhood cancer**"[text word] OR "Neoplastic syndrome**"[text word] OR "Hereditary Cancer**"[text word] OR "cancer predisposition**"[text word]) Sort by: Publication Date	21,249
#3	Search: (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline**"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion**"[Title] OR "consensus statement**"[Title] OR "consensus guideline**"[Title] OR "expert statement**"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "position statement**"[Title] OR "scientific statement**"[Title])) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word] OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc**"[Text Word]) OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "Exome sequenc**"[text word] OR "Genome sequenc**"[text word]) AND ("neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "Paediatric oncolog**"[text word] OR "Paediatric cancer**"[text word] OR "Pediatric oncolog**"[text word] OR "Pediatric cancer**"[text word] OR "childhood cancer**"[text word] OR "Neoplastic syndrome**"[text word] OR "Hereditary Cancer**"[text word] OR "cancer predisposition**"[text word])) Sort by: Publication Date	245
#4	Search: ("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline**"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion**"[Title] OR "consensus statement**"[Title] OR "consensus guideline**"[Title] OR "expert statement**"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "position statement**"[Title] OR "scientific statement**"[Title])) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms]	133

Se-arch	Query	Results
	<p>OR (("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word]) OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "Exome sequenc*"[text word] OR "Genome sequenc*"[text word]) AND ("neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "Paediatric oncolog*"[text word] OR "Paediatric cancer*"[text word] OR "Pediatric oncolog*"[text word] OR "Pediatric cancer*"[text word] OR "childhood cancer*"[text word] OR "Neoplastic syndrome*"[text word] OR "Hereditary Cancer*"[text word] OR "cancer predisposition*"[text word])) Sort by: Publication Date</p>	
#5	<p>Search: ("english"[Language]) AND (("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter] OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion*"[Title] OR "consensus statement*"[Title] OR "consensus guideline*"[Title] OR "expert statement*"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "position statement*"[Title] OR "scientific statement*"[Title])) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word]) OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "Exome sequenc*"[text word] OR "Genome sequenc*"[text word]) AND ("neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "Paediatric oncolog*"[text word] OR "Paediatric cancer*"[text word] OR "Pediatric oncolog*"[text word] OR "Pediatric cancer*"[text word] OR "childhood cancer*"[text word] OR "Neoplastic syndrome*"[text word] OR "Hereditary Cancer*"[text word] OR "cancer predisposition*"[text word])))) Sort by: Publication Date</p>	<p>132</p>

Resultat af litteratursøgning – sekundærlitteratur

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for sekundærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Samlet resultat af litteraturgennemgang

Databasesøgning og screening resulterede i inklusion af i alt tre sekundærartikler (Clark et al. 2023; Lee et al. 2021; Speight et al. 2023).

Referencer angivet af specialistnetværket blev screenet som beskrevet ovenfor, dvs. ud fra de samme kriterier som artikler fundet ved databasesøgning. Screeningen resulterede i inklusion af én sekundærartikel (Forrest et al. 2018) og to primærartikler (Chen et al. 2023; Stoltze et al. 2023). Vurdering af alle referencer fra specialistnetværket fremgår af oversigt sidst i dokumentet.

I alt danner seks artikler dermed grundlag for evidenssyntesen. De inkluderede artikler fremgår af referencelisten (Referencer til evidenssyntesen) nedenfor.

Resumé af seks artikler inkluderet til evidenssyntese

Forklaring til tabeller med resumé:

Tabellerne indeholder resumé af artikler inkluderet i litteraturgennemgangen, alfabetisk efter forfatter. Resuméet er baseret på data ekstraheret via Silvi.ai samt manuel gennemgang af artiklerne, og er på publikations sproget (primært engelsk).

For hver publikationstype (hhv. sekundærlitteratur og primærlitteratur) findes én tabel med *baggrundsinformation* og én tabel med *resultater*.

For uddybende information henvises til artiklerne.

Sekundærlitteratur

Tablet: Baggrundsinformation for sekundærlitteratur vedr. børn og unge med kræft

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations	Evidence level (Oxford)
Clark et al. 2023	Management of patients with germline predisposition to haematological malignancies considered for allogeneic blood and marrow transplantation: Best practice consensus guidelines from the	Patients with haematological malignancy with potential or confirmed germline predisposition who are considered for allogeneic blood and marrow transplantation.	United Kingdom	Children and adults	Consensus guidelines	The consensus guideline was developed following a workshop held in July 2022 on the impact of germline predisposition to haematological malignancies related to allogeneic BMT by key stakeholder groups including the UKCGG, the Cancer Research UK (CRUK) funded CanGene-CanVar research programme (CGCV), NHS England GLH-	Constitutional and somatic Whole Genome Sequencing (WGS), either paired (synchronous) or unpaired (asynchronous), with focus on identifying germline variants.	None reported in relation to the consensus guideline.	4 (collection of expert recommendations based on experience)

	UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub (GLH) Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSBMTCT)					Haematological Oncology Malignancies Working Group and the BSBMTCT; and based on a previous workshop detailed in a companion manuscript (Speight et al. 2023, included below).			
Forrest et al. 2018	Precision medicine in pediatric oncology	Children with cancer, including solid (including CNS) and hematologic malignancies, including newly diag-	International (review) / authors from USA, France	Children	Review (non-systematic)	Non-systematic review of recently reported prospective clinical sequencing studies and completed or ongoing precision medicine trials in pediatric oncology. Methods not elaborated further.	Reviews studies using different sequencing platforms including targeted panels, whole exome- and whole genome sequencing	Limitations in the presented precision medicine trials in pediatric oncology include small sample size and the inability to conduct randomized trials, causing some studies to be underpow-	4 (non-systematic review, no methodology explained)

		nosed and relapsed/refractory cancer.					(WES/WGS). Focus on somatic (tumor) analysis.	ered due to the rarity of some pediatric cancers. No limitation related to the review are described.	
Lee et al. 2021	Clinical Utility of Precision Medicine in Pediatric Oncology: A Systematic Review	Children with cancer (pediatric oncology)	Australia (authors)/ International (systematic review)	Children and young adults (Patients below age 25 years at the earliest reported timepoint—either time of diagnosis or study inclusion).	Systematic review	Systematic review searching PubMed, Medline, and Embase for clinical trials and observational studies using molecular assays to identify molecular targets to guide allocation of targeted cancer drugs and reported clinical outcomes. In total, 21 studies were identified, enrolling 1,408 pediatric patients across nine countries.	Molecular techniques for somatic (tumor) analysis including next-generation sequencing (NGS), gene panels, whole-exome sequencing (WES) and whole-genome sequencing (WGS), with WES/WGS used in 11/21 included studies.	Inconsistent outcome reporting and limited comparison with conventional treatment hindered evaluation of the clinical utility of precision medicine. Almost all studies reported barriers to the allocation of targeted drugs, i.e.: lack of FDA (or equivalent) approval; safe pediatric dosing information; inability to access a clinical trial; or patient was retained on a traditional therapeutic regime. Furthermore, little evidence currently exists to guide use of targeted therapeutic agents in combination (compared to monotherapy). To	2a (systematic review of smaller studies with good follow-up)

								address the complicated genetic landscape of tumors, researchers need to design smarter trials that investigate the utility of combinations of novel drugs.	
Speight et al. 2023	Germline predisposition to haematological malignancies: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and the NHS England Haematological Oncology Working Group	Patients with haematological malignancy with potential or confirmed germline predisposition.	United Kingdom	Children and adults	Consensus guidelines	Best practice consensus guideline from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and NHS England Haematological Oncology Working Group, based on a workshop held in April 2022 aiming to establish consensus guidelines on clinical and laboratory pathways. Before the meeting, a background document including extensive literature review and a scoping survey was sent to delegates. Consensus was reached through structured discussion and in-meeting polling when ≥80% agreed.	Genetic testing for haematological malignancies including multi-gene panels or whole genome sequencing (WGS), with analysis of tumour only, or paired germline and tumour analysis.	Despite discussion and reframing of best practice statements, we could not reach consensus regarding the type and frequency of screening, or if screening should be offered at all to carriers of specific genes/variants; highlighting that gene-specific guidance is required and that there is a lack of evidence regarding the utility of screening for specific patient groups. Unique challenges arose related to donor selection for patients requiring allogenic transplant when potential related donors carry/	4 (recommendations based on 146 stakeholders' expertise)

								are at risk of inheriting a constitutional variant predisposing to haematological malignancy.	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

Tabel: Resultater for sekundærlitteratur vedr. børn og unge med kræft

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Clark et al. 2023	Here, we present best practice consensus guidelines arrived at following a meeting convened by a number of key stakeholder groups.	Not reported (recommendations)	<p>There is a growing recognition that constitutional variants in certain genes are associated with a significantly increased risk of haematological malignancy, often combined with other non-malignant features. Mutations in these genes can also be acquired somatic mutations in myeloid neoplasms and confer prognostic significance for the affected individual, while not having implications for other family members.</p> <p>Clinical utility of precise identification of somatic variants or a germline predisposition include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Somatic variants may inform prognosis and treatment of the patient. • Knowledge of a germline predisposition is relevant for decision-making in allogeneic BMT i.e. for timing and choice of donor. • For the patient there is a risk of donor-derived leukaemia (DDL) i.e. if they receive HSC donation 	TABLE 2 Statements on which consensus was reached.	<p>The consensus guidelines focused on challenges unique to BMT, particularly in relation to testing and selection of related donors, balancing the urgent needs of the affected patient against the potential impact of testing at-risk asymptomatic relatives.</p> <p>Recommendations include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients requiring BMT should be assessed for potential heritable cause. • It is important to avoid inadvertently using a carrier relative as a donor. This requires a high index of suspicion, and timely testing of patients and potential family donors. • Where there are concerns about heritable risk, evaluation of potential unrelated volunteer donor(s) and related donors should happen in parallel to allow donor options to be assessed without delay. • When a germline variant is identified, putative donor relatives should be of-

			<p>from a related donor with a germline predisposition.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Some germline variants are associated with non-malignant phenotypes (e.g. thrombocytopenia, lymphoedema or respiratory disease), with implications peri-transplant and long-term follow-up. 		<p>ferred urgent access to genetic counselling on their own options for testing and outcomes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • If concerned about a strong family history/syndromic features in the absence of a confirmed genetic diagnosis, discussion in MDT is recommended, and the family should be referred to clinical genetics service for further advice and management.
Forrest et al. 2018	The current review describes recent advances and unique challenges in precision medicine for pediatric cancers and highlights clinical trials assessing the clinical impact of targeted therapy matched to molecular alterations identified by tumor profiling.	Recent genomic developments have revealed important aspects of the pediatric cancer genome, compared to adult cancers, and have furthered identification of high-risk genomic features that are associated with prognosis and guide treatment stratification. Recent clinical sequencing studies on children and adolescents with solid tumors, the diverse sequencing platforms used in the studies resulted in similar	<p>In early clinical sequencing studies in pediatric oncology, relatively few patients (3–18%) received targeted therapy matched to an identified actionable variant. Recent and ongoing clinical trials are presented, including pros and cons of different study designs. Examples of molecular characterization with implication for diagnosis and treatment include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Philadelphia chromosome-like (Ph-like) ALL occurring in 15% of children and adolescents is associated with significantly poorer outcome and response to conventional treatment, but may be sensitive to targeted treatments or combination therapy. • Molecular characterization in medulloblastoma has revealed four subgroups with significant implications for prognosis and treatment. <p>Overall, clinical utility of genomic tumor-profiling includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Improved classification. 	Table 2. Published clinical sequencing studies in pediatric oncology. Table 3. Examples of precision trials in pediatric oncology.	The field of precision medicine in pediatric oncology has seen a number of advances in the last decade, and there are now a range of precision trials available for children with cancer. The initial pediatric precision oncology trials will improve our understanding of the clinical impact of targeted therapies. Aggregation of sequencing, clinical and correlative biology data from targeted therapy trials will lead to further discoveries and increased opportunities for precision medicine in children with cancer. Finally, continued drug development, discovery sequencing and preclinical biologic investigation shared across continents are likely to expand opportunities for precision oncology in pediatric cancers. Altogether, precision medicine trials in pediatric oncology must be responsive to rapid advancements in genomic technologies, evolving understanding of the cancer genome, and the availability of targeted therapeutics.

		rates (30–60%) of potentially actionable variants.	<ul style="list-style-type: none"> • Identification of high-risk genomic features that informs prognosis and guide treatment. • The ultimate goal is to cure more patients and decrease toxicity of cancer treatment. 		
Lee et al. 2021	Clinical evidence on efficacy of novel targeted drugs is limited given the rarity of pediatric cancer and lack of published evidence for the use of these drugs in children. This systematic review aimed to evaluate the existing evidence on clinical utility of precision medicine in pediatric oncology; particularly: (1) determining the likelihood that precision medicine can identify targetable alterations and influence clinical management and (2) characterizing clinical outcomes	Successful molecular assays were conducted on the majority of enrolled patients, with WES/WGS used in 11/21 included studies. Targetable mutations were identified in 34.3% to 100% (average 46%) of patients across the 21 studies. Processing time was reported in 12 studies to range from 6 to 60 days.	Therapeutic targets were found in 647 of 1,408 patients (46%); however, only 175 of these (27%) received a targeted drug, due to a range of different barriers to allocating targeted drugs. Only 73/175 (41.7%) treated with targeted drugs ultimately received an objective clinical response, which constitutes only 5.2% of the full cohort. Patient outcomes included complete remission in 12 patients (0.9%). Seven studies found clinical improvement in at least half of the patients who received targeted drugs; in the remaining studies the majority of patients progressed or were lost to follow-up. Four studies compared targeted drugs with standard-of-care, and found similar treatment-response and/or progression-free survival between the two groups. The clinical utility of genomic profiling of tumors include: <ul style="list-style-type: none"> • More accurate diagnosis and prognostication by identifying disease subgroups within tumor classes. 	TABLE 1. Summary of Results From Included Trials and Observational Studies. TABLE 2. Summary of Best-Reported Patient Outcomes Across Included Trials and Observational Studies. TABLE 3. Summary of Final Patient Outcomes Reported Across Included Trials and Observational Studies. FIG 3. Graph of patient outcomes summed across all 21 clinical studies (N = 1,408).	Precision medicine can feasibly and robustly identify molecular targets in a clinical setting. However, the inaccessibility of targeted drugs is a significant barrier, restricting the exploration of its therapeutic potential in pediatric oncology. Also, inconsistent outcome reporting and limited comparison with conventional treatment hindered evaluation of the clinical utility of precision medicine. Future clinical trials should endeavor to link the molecular testing results with access to targeted drugs and standardize outcome reporting to advance understanding of the benefits of this novel paradigm in improving patient outcomes.

	for patients treated with molecularly targeted agents.		<ul style="list-style-type: none"> • Revising/refining histopathologic diagnosis to more accurately predict patient response to treatment, and thereby influencing treatment decisions. • May give access to clinical trials for molecularly targeted therapy. • Enables genetic counseling. • Overall aim is to improve patient survival and limit toxicity by targeting tumor-specific mutations. 		
Speight et al. 2023	There are currently no national or international best practice guidelines on management of carriers of germline predisposition to haematological malignancy or their at-risk relatives. To address this gap, the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and the NHS England Haematological Oncology Working Group held a workshop over two days on 28– 29th April	No genetic findings are reported, other than stating that: NGS is now standard of care in diagnostic evaluation of patients with suspected haematological malignancies. Tumour-based (bone marrow or leukemic blood cells) testing or paired tumour and germline sequencing can also identify individuals with potential or confirmed germline predisposition to haematological malignancy.	<p>Clinical utility of genetic testing/a genetic diagnosis is discussed briefly including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The identification of somatic gene variants can inform diagnosis, prognosis and therapeutic options. • Identification of germline predisposition to haematological malignancy may affect surveillance, and enables the possibility of cascade predictive testing in family members and may inform bone marrow donor selection. 	TABLE 2 Statements on which consensus was reached.	<p>Consensus was reached on best practice relating to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • somatic reporting (i.e. report possible germline origin of a variant with potential clinical significance); • confirmatory testing of suspected germline variants (i.e. in the proband first when possible, before cascade testing in relatives); • suitability of different sample types (with a ranked list of sample options); • the need for patient information/support (including recommendation to inform patients of the possibility of finding germline variants); • MDT working including Clinical Genetics input (i.e. pathway for referral); • Age of predictive testing and management of carriers should be individualised considering the genotype and family history. • Further work (requiring resources) is needed to develop gene-specific vari-

	2022, with the aim of establishing consensus guidelines on relevant clinical and laboratory pathways					ant interpretation guidance, to capture prospective data, and to further develop/share patient and educational materials. Key recommendations included: 1. There should be close liaison between somatic and germline teams for variant interpretation. 2. There is a need for MDT working to provide the best patient care. 3. Prospective data should be collected to inform future best practice.
--	--	--	--	--	--	--

Primærlitteratur

Tabel: Baggrundsinformation for primærlitteratur vedr. børn og unge med kræft

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations	Evidence level (Oxford)
Chen et al. 2023	Cancer germline predisposing variants and late mortality from subsequent malignant neoplasms among long-term childhood	Long-term survivors of childhood cancer, with DNA available (4402 participants in the SJLIFE cohort, and 2839 participants in the CCSS expansion cohort)	USA	Children (median age at childhood cancer diagnosis: SJLIFE cohort: 6,3 (2,8–	Cohort study	We combined data from two retrospective cohort studies, St Jude Lifetime Cohort (SJLIFE) and the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), with prospective follow-up of patients who were alive for at least 5 years after diagnosis with childhood cancer (i.e., long-term childhood cancer survivors) with corresponding	Germline analysis with whole exome or whole genome sequencing (WES/WGS)	Availability of WES/WGS data can be variable with respect to follow-up length, and may impose bias. Cancer predisposing variants associated with increased risk of early mortality may be under-represented. Substantial genetic heterogeneity and small	1b (Large prospective cohort with good follow-up)

	cancer survivors: a report from the St Jude Lifetime Cohort and the Childhood Cancer Survivor Study			12,5), CCSS cohort: 7,4 (3,3–13,6))		germline whole genome or whole exome sequencing data. Cancer predisposing variants affecting 60 genes associated with well-established autosomal-dominant cancer-predisposition syndromes were characterized.		sample size prevented sub-stratification, e.g. for gene-treatment interactions. Age differences among carriers in the two cohorts may explain higher incidence of subsequent malignant neoplasm-related mortality. Finally, mortality risk of cancer predisposing variants might change with increasing age and extended follow-up.	
Stoltze et al. 2023	Genetic predisposition and evolutionary traces of pediatric cancer risk: a prospective 5-year population-based genome sequencing study of	128 children with CNS tumors.	Denmark	Children (Median age at diagnosis was 7.0 years (SD 4.7)).	Prospective, population-based cohort study	In this prospective, population-based study, we performed germline WGS in a cohort of 128 children consecutively diagnosed with CNS tumors, supplemented by systematic pedigree analysis covering 3543 close relatives. SNVs and SVs in 315 cancer-related genes were extracted from WGS data and classi-	Germline whole-genome sequencing (WGS), with limited results reported from somatic analysis.	The relatively short and variable length of follow-up made correlations between germline variants and prognosis/survival unjustified. Comparisons of age of onset and pedigree-based incidence scores were limited by sample size. Also, parental sequenc-	1b (prospective cohort study, good follow-up)

	children with CNS tumors					ified by a multidisciplinary team in accordance with ACMG guidelines.		ing was only available for cases with pathogenic alterations in known CPS genes, not other constrained genes.	
--	--------------------------	--	--	--	--	---	--	---	--

Tabel: Resultater for primærlitteratur vedr. børn og unge med kræft

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Chen et al. 2023	Carriers of cancer predisposing variants are at an increased risk of developing subsequent malignant neoplasms among those who have survived childhood cancer. We aimed to investigate whether cancer predisposing variants contribute to the risk of subsequent malignant neoplasm-related late mortality among long-term childhood cancer survivors, by ex-	641 (5.1%) of 12.469 participants carried cancer predisposing variants, with 294 (6.7%) in the SJLIFE cohort and 347 (4.3%) in the CCSS cohort.	Cancer predisposing variants were significantly associated with increased severity of subsequent malignant neoplasms, and carriers had a significantly higher risk of subsequent neoplasm-related late mortality compared to non-carriers, even after adjusting for factors such as genetic ancestry, sex, age at diagnosis, and cancer treatment exposures. There was substantial variation in the types of subsequent neoplasms associated with mortality among the carriers. Clinical utility of recognition of a germline cancer predisposing variant includes: <ul style="list-style-type: none"> • More precise risk stratification including long-term outcomes for survivors of childhood cancer. 	Table 2: Associations between cancer predisposing variant carrier status and severity of subsequent malignant neoplasms. Table 3: Associations between cancer predisposing variant carrier status and mortality.	On the basis of these findings, we postulate that clinical genetic testing for cancer predisposing variants can help identifying childhood cancer survivors at increased risk of subsequent neoplasms. Implementing early personalised cancer surveillance and prevention strategies can facilitate early detection and improve the prognosis and the overall quality of life for survivors of childhood cancer. Thus, these results have crucial implications on the provision of genetic counselling and testing and on informing future clinical recommendations for precision medicine for this growing population.

	<p>pand our analytical sample size to > 12.000 participants.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Enables personalized surveillance strategies based on genetic risk assessment, including more vigilant monitoring and early detection measures. • By incorporating genetic information into risk assessment and management algorithms, clinicians can optimize care delivery and improve long-term outcome for survivors. 		
<p>Stoltze et al. 2023</p>	<p>In this nationwide germline WGS study, we seek to establish the prevalence of both pathogenic SNVs and structural variants (SVs) across known cancer predisposition genes in a population-based cohort of 128 children consecutively diagnosed with CNS tumors. Moreover, we hypothesize that pediatric-onset CPS (pCPS) genes show significantly</p>	<p>Previous childhood cancer studies have found pathogenic germline variants in cancer predisposition syndrome (CPS) genes in 7-9% and up to 35% depending on tumor type and study methodology. Pediatric CNS tumors are the most common form of solid neoplasms in children and the leading cause of cancer-related death among children, but their underlying causes are not well understood. New methodologies are needed to efficiently investigate potential predisposing variants outside of well-established cancer risk genes. In this nationwide cohort of 128 consecutive children with CNS tumors, 13 (10%) harbored pathogenic variants in</p>	<p>The genetic finding was reported to have clinical impact during childhood in 12 of the 13 children with pathogenic variants in CPS genes. Children with CPS-variants were more likely to have medulloblastoma (OR 5.9), develop multiple/metasynchronous CNS tumors (P = 0.01), and had a lower mean age at diagnosis [4.4 years vs. 7.2 years, P = 0.496). Pedigree analysis of 3543 relatives found no significant differences between families of probands with or without variants in CPS genes, indicating that family history alone may not be a reliable indication for genetic testing in these cases.</p>	<p>Table 2 Overview of rare pathogenic variants in known cancer predisposition genes among 128 children with CNS tumors. Table 3 Clinical information for the 13 patients identified with rare pathogenic cancer predisposition gene alterations.</p>	<p>In summary, this population-based study establishes that approximately 10% of pediatric brain and spinal cord tumors can be attributed to rare variants in known CPS genes. Our findings clearly illustrate the importance of assessing both SVs and SNVs when investigating genetic predisposition to childhood cancer. Moreover, our novel approach to investigate constrained genes may increase the understanding of genetic susceptibility in children with CNS tumors. These results have direct implications for clinical genetic counseling, may inform future novel gene-disease association studies and add to the mounting evidence of genetic predisposition in pediatric neuro-oncology. However, further research is needed to validate the findings and explore potential therapeutic implications.</p>

	<p>higher constraint than other genes, including adult-onset CPS (aCPS) genes.</p>	<p>known cancer genes. Similar carrier frequencies were seen among children with low-grade glioma (12.8%) and high-grade tumors (12.2%). The study identified rare variants in three CPS genes not previously linked to pediatric CNS tumor, suggesting potential new associations between specific tumor entities and established CPS genes. The study also found that known pediatric-onset cancer genes are more evolutionarily constrained than genes associated with risk of adult-onset malignancies and other genes.</p>	<p>Clinical utility of a precise genetic germline diagnosis was reported in 12/13 germline mutation carriers to include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gene-specific tumor surveillance. • Gene-specific management including avoidance of radiotherapy when possible. • Possible access to specific protocol. • Risk reduction surgeries. • May contribute in clarification of diagnosis, i.e. for syndromic phenotypes extending beyond the cancer diagnosis. • Somatic analysis identified somatic alterations with potential relevance i.e. in tumor pathogenesis. 		
--	--	---	---	--	--

Referencer til evidenssyntesen

- Chen C, Qin N, Wang M, Dong Q, Tithi SS, et al. 2023. Cancer germline predisposing variants and late mortality from subsequent malignant neoplasms among long-term childhood cancer survivors: a report from the St Jude Lifetime Cohort and the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Oncol.* 24(10):1147–56
- Clark A, Thomas S, Hamblin A, Talley P, Kulasekararaj A, et al. 2023. Management of patients with germline predisposition to haematological malignancies considered for allogeneic blood and marrow transplantation: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub (GLH) Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSBMTCT). *Br J Haematol.* 201(1):
- Forrest SJ, Georger B, Janeway KA. 2018. Precision medicine in pediatric oncology
- Lee J, Gillam L, Visvanathan K, Hansford JR, McCarthy MC. 2021. Clinical Utility of Precision Medicine in Pediatric Oncology: A Systematic Review. *JCO Precis Oncol.* (5):
- Speight B, Hanson H, Turnbull C, Hardy S, Drummond J, et al. 2023. Germline predisposition to haematological malignancies: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and the NHS England Haematological Oncology Working Group. *Br J Haematol.* 201(1):
- Stoltze UK, Foss-Skiftesvik J, van Overeem Hansen T, Byrjalsen A, Sehested A, et al. 2023. Genetic predisposition and evolutionary traces of pediatric cancer risk: a prospective 5-year population-based genome sequencing study of children with CNS tumors. *Neuro Oncol.* 25(4):761–73

Referencer angivet af specialistnetværket

Herunder findes udtræk af referencer angivet af specialistnetværket i deres anbefalinger (afgrænsnings-skema) for patientgruppen. I de tilfælde, hvor der ikke er angivet referencer i anbefalingerne udtrækkes eventuelle referencer fra indstilling(er) for patientgruppen.

Som led i evaluering af effekt af helgenomsekventering for patientgruppen har vi bedt specialistnetværket om at indsende evt. nye/supplerende referencer, som ikke er angivet i anbefalingerne eller indstilling(er) for patientgruppen og som specifikt belyser effekt af helgenomsekventering for patientgruppen, såfremt specialistnetværket har kendskab hertil.

Specialistnetværket har ikke angivet referencer i anbefalingerne. Nedenstående referencer er trukket ud fra indstillingerne for patientgruppen, samt opdateret med nye/supplerende fra specialistnetværket	Vurdering efter screening	Begrundelse for vurdering
Sekundærlitteratur		
Forrest, Suzanne J.a; Geoerger, Birgitb,c; Janeway, Katherine A, "Precision medicine in pediatric oncology", Current Opinion in Pediatrics: February 2018 - Volume 30 - Issue 1 - p 17–24	Inkluderet	
Pearson AD, et al.; Members of Working Group 1 of the Paediatric Platform of ACCELERATE: Implementation of a mechanism of action biology-driven early drug development for children with cancer. Eur J Cancer 2016; 62: 124-31.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2018
Thomassen M, Jochumsen KM, Mogensen O, Tan Q, Kruse TA. Gene expression meta-analysis identifies chromosomal regions involved in ovarian cancer survival. Genes Chromosomes Cancer. 2009 Aug;48(8):711-24. PMID: 19441089.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2018
Primærlitteratur		
Bakhuizen JJ, Hopman SMJ, Boscha MI, Dommering CJ, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Assessment of Cancer Predisposition Syndromes in a National Cohort of Children With a Neoplasm. JAMA Netw Open. 2023 Feb 1;6(2):e2254157. doi:	Ekskluderet	Intervention (hovedsageligt) <WES/WGS, og teoretisk klinisk effekt

10.1001/jamanetworkopen.2022.54157. PMID: 36735256; PMCID: PMC9898819.		
Chen C, Qin N, Wang M, Dong Q, Tithi SS, et al. Cancer germline predisposing variants and late mortality from subsequent malignant neoplasms among long-term childhood cancer survivors: a report from the St Jude Lifetime Cohort and the Childhood Cancer Survivor Study. <i>Lancet Oncol.</i> 2023 Oct;24(10):1147-1156. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00403-5. PMID: 37797633; PMCID: PMC10712938.	Inkluderet	
Hol JA, Kuiper RP, van Dijk F, Waanders E, van Peer SE, et al. Prevalence of (Epi)genetic Predisposing Factors in a 5-Year Unselected National Wilms Tumor Cohort: A Comprehensive Clinical and Genomic Characterization. <i>J Clin Oncol.</i> 2022 Jun 10;40(17):1892-1902. doi: 10.1200/JCO.21.02510. Epub 2022 Mar 1. PMID: 35230882; PMCID: PMC9177240.	Ekskluderet	Snævert fokus, primært teoretisk klinisk effekt
Stoltze UK, Foss-Skiftesvik J, van Overeem Hansen T, Byrjalsen A, Sehested A, Scheie D, Stamm Mikelsen T, Rasmussen S, Bak M, Okkels H, Thude Callesen M, Skjøth-Rasmussen J, Gerdes AM, Schmiegelow K, Mathiasen R, Wadt K. Genetic predisposition and evolutionary traces of pediatric cancer risk: a prospective 5-year population-based genome sequencing study of children with CNS tumors. <i>Neuro Oncol.</i> 2023 Apr 6;25(4):761-773. doi: 10.1093/neuonc/noac187. PMID: 35902210; PMCID: PMC10076945.	Inkluderet	
Health services for children in Western Europe. <i>Lancet</i> 2013; 381: 1224- 1234.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Peixoto A, Santos C, Pinheiro M, Pinto P, et al. International distribution and age estimation of the Portuguese BRCA2 c.156_157insAlu founder mutation. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2011	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021

Jun;127(3):671-9. Epub 2010 Jul 22. PMID: 20652400.		
Sandrine M Caputo SM, Léone M, Damiola F, Ehlen A, et al. Full in-frame exon 3 skipping of BRCA2 confers high risk of breast and/or ovarian cancer. <i>Oncotarget</i> . 2018 Apr 3;9(25):17334-17348. PMID: 29707112; PMCID: PMC5915120.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Staaf J, Glodzik D, Bosch A, Vallon-Christersson J, Reuterswärd C, Häkkinen J, Degasperi A, Amarante TD, Saal LH, Hegardt C, Stobart H, Ehinger A, Larsson C, Rydén L, Loman N, Malmberg M, Kvist A, Ehrencrona H, Davies HR, Borg Å, Nik-Zainal S. Whole-genome sequencing of triple-negative breast cancers in a population-based clinical study. <i>Nat Med</i> . 2019 Oct;25(10):1526-1533. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31570822; PMCID: PMC6859071.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Sørensen KP, Thomassen M, Tan Q, Bak M, Cold S, Burton M, Larsen MJ, Kruse TA. Long non-coding RNA HOTAIR is an independent prognostic marker of metastasis in estrogen receptor-positive primary breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat</i> . 2013 Dec;142(3):529-36. doi: 10.1007/s10549-013-2776-7. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24258260.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Sørensen KP, Thomassen M, Tan Q, Bak M, Cold S, Burton M, Larsen MJ, Kruse TA. Long non-coding RNA expression profiles predict metastasis in lymph node-negative breast cancer independently of traditional prognostic markers. <i>Breast Cancer Res</i> . 2015 Apr 11;17(1):55. PMID: 25887545; PMCID: PMC4416310.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Thomassen M, Tan Q, Eiriksdottir F, Bak M, Cold S, Kruse TA. Comparison of gene sets for expression profiling: prediction of metastasis from low-malignant breast cancer. <i>Clin Cancer Res</i> . 2007 Sep	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021

15;13(18 Pt 1):5355-60. PMID: 17875763.		
Østrup O. et al. Importance of Comprehensive Molecular Profiling for Clinical Outcome in Children with Recurrent Cancer. Front Pediatr. 2018).	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

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

