



NATIONALT
GENOM CENTER

Statusrapport

Erfaringer med national implementering af helgenomsekventering

Patientgruppen

*Kræft hos unge voksne samt
arvelig kræft hos voksne*



Indholdsfortegnelse

Formål og grundlag for statusrapporten	1
Specialistnetværk for patientgruppen <i>kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne</i>.....	1
Patientgruppen <i>kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne</i>	3
Ledelsesresumé.....	4
Resumé af patientcases.....	4
Resumé af klinikerinterview	5
Resumé af litteraturgennemgang.....	6
Resumé af internationale erfaringer	7
Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen <i>kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne</i>.....	8
Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver	10
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering	10
Klinikerperspektiv	12
Litteraturgennemgang.....	17
Internationale erfaringer	28
Referenceliste	32
Ordforklaring	33
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	19
Resumé af syv artikler inkluderet til evidenssyntese	20
Referencer til evidenssyntesen	36
Referencer angivet af specialistnetværket.....	37

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 *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne*, 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

- Antal helgenomsekventering per region/patientgruppe
- Procestid

2. Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

- Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser – belyst ved patientcases
- Klinikerperspektiv
- Litteraturgennemgang
- 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 *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne*

Statusrapporten er udarbejdet af Nationalt Genom Center i samarbejde med det nationale specialistnetværk for *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne*.

Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Peter Johansen (<i>formand</i>)
Region Sjælland	Onkologi	Karen Julie Gehl
Region Syddanmark	Klinisk genetik	Karina Rønlund
Region Hovedstaden	Onkologi	Bent Ejlertsen
Region Midtjylland	Klinisk genetik	Charlotte Kvist Lautrup (<i>næstformand</i>)
Region Nordjylland	Klinisk genetik	Lone Sunde
LVS*	Klinisk akademiker	Mads Thomassen
LVS	Klinisk genetik	Charlotte Lautrup
LVS	Klinisk genetik	Karin Wadt
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram	Medlem af Udvalg for Genetik under Danish Breast Cancer Cooperative Group	Karin Wadt
Supplerende faglig ekspert Danske Patienter	Onkologi	Britt Elmedal Laursen <i>Ingen udpeget</i>

*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 *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne*

Resumé af specialistnetværkets anbefalinger fra 2022

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 27. april 2022. Herunder følger et kort resumé af specialistnetværkets beskrivelse af den forventede effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Indikationer

Patientgruppen *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne* indeholder følgende tre indikationer:

1. Invasiv cancer
2. Hæmatologisk malign lidelse
3. Behandlingskrævende CNS-tumorer

Kræftsygdomme skal være stillet ved patologisk undersøgelse som led i almindelig diagnostisk udredning (med få undtagelser).

Diagnostisk udbytte

For den samlede patientgruppe unge voksne med kræft og arvelig kræft hos voksne er forbedringen af det diagnostiske udbytte primært drevet af, at der bliver et systematisk tilbud om genetiske undersøgelser. Derudover vil en bredere molekylær-genetisk screening af den enkelte kræftpatient forventeligt øge det diagnostiske udbytte. For unge voksne med kræft (18-30 år) forventes det, at 5-10 % af den samlede screenede patientgruppe vil få en prædispositionsdiagnose i forhold til nuværende strategi, da tilbuddet vil gælde alle unge på tværs af kræftsygdomme (baseret på national og international praksis jf. referencer). Det vil sige, at det absolutte antal, der får en diagnose vil øges grundet det mere systematiske tilbud om genetiske undersøgelser, men procentuelt forventes der ikke en øgning. For voksne patienter med kræft OG hvor der er en mistanke om arvelig kræftdisposition men uafklaret genetisk ætiologi efter vanlig genetisk udredning, forventes det samlet set, at 25-30 % vil få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering (baseret på national og international praksis jf. referencer). Det vil sige de 20 % som diagnosticeres med nuværende genpaneler samt de yderligere 5-10 %, som forventes diagnosticeret med helgenomsekventering. Via en bedre dækning af genomet vil det give bedre mulighed for afklaring af betydningen af varianter af ukendt betydning. Dette forudsætter dog, at helgenomsekventering er af samme kvalitet som nuværende udbudte genpaneler.

Forventet klinisk effekt

Med indførelse af helgenomsekventering forventes alle patienter at opnå en klinisk effekt. Samlet set vil der for de patienter, hvor der findes genetisk disposition, kunne tilbydes:

- mere målrettet behandling af den aktuelle kræftsygdom (5-10%)
- forebyggelse i forhold til ny sygdom (100 %)
- håndtering af eventuel risiko hos slægtninge (100 %)
- hvor det er relevant - mulighed for reproduktive valg, herunder præimplantations-test (PGT-M) (ukendt andel).

Ledelsesresumé

Denne statusrapport belyser effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne* ud fra fire perspektiver samt følger op på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen. I forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten bemærker specialistnetværket, at fokus for patientgruppen er undersøgelse for en underliggende arvelig årsag til kræft i form af germline prædisposition, mens undersøgelse af tumorvæv kun er relevant i enkelte, udvalgte tilfælde. I regi af NGC har patientgruppen *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne* fået tilbud om helgenomsekventering siden august 2022. De første prøver er sekventeret i juli 2022 som en del af et testprogram. Der er sekventeret i alt 405 genomækvivalenter (405 prøver) for patientgruppen. Over de seneste 6 mdr. (1/10 2023 -1/4 2024) er der modtaget 7% af det samlede indmeldte antal genomækvivalenter på 283 ækvivalenter per måned for nyhenviste patienter. Specialistnetværket har bl.a. fremført følgende barrierer for rekvirering af helgenomsekventering:

- Der er færre patienter end forventet, der opfylder de beskrevne kriterier.
- Tilgangen med at anvende genpaneler til nogle indikationer/patienter indenfor patientgruppen kan også have haft en effekt på prøveantallet.
- Der kan være lidt forskellige diagnostiske tilgange til, hvornår der rekvireres.

Specialistnetværket fremhævede på et møde i april 2024, at potentialet ved helgenomsekventering i fremtiden er enormt stort. Kræft er komplekse sygdomme, oftest med multifaktoriel ætiologi. Helgenomsekventering forventes at få stigende betydning i fremtiden, i takt med at det bliver muligt at inkludere polygen risiko scores i risikoberegningen.

Denne rapport indeholder ikke en opgørelse af 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 *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne* har indsendt fem patientcases. Én case beskriver, hvordan fund af en genetisk årsag i et relativt nybeskrevet gen forklarede flere tilfælde af tidlig tarmkræft i en familie. Den genetiske diagnose gav mulighed for familieudredning, hvor slægtnings risiko afklares med gentest. Herved kan kontrolprogram for tarmkræft målrettes risikopersonerne, mens ca. halvdelen af slægtningene kan tages ud af kontrol, fordi de ikke har øget risiko for tarmkræft. I en anden case fandt man ved helgenomsekventering en sjældent genetisk årsag hos en patient med tre forskellige typer af kræft i ung alder. Patienten og risikopersoner i familien kan herefter tilbydes tæt kontrol pga. øget risiko for kræft i blodet, og (helbredende) knoglemarvstransplantation kan tilbydes tidligt ved tegn på kræft. Hos en tredje patient med flere kræftformer fandt man ved helgenomsekventering, sammen med andre undersøgelser, to genetiske varianter, der tilsammen kan forklare patientens forskellige kræftformer. Fundene illustrerer, hvordan helgenomsekventering i fremtiden kan bruges til at identificere sygdomsrisiko der skyldes flere gener. I en fjerde case påviste helgenomsekventering en genetisk variant hos en patient med polypper (godartede tumorer) på tarmen forbundet med øget risiko for tarmkræft. Varianten, der ikke var blevet fundet ved tidligere standardudredning, forklarede patientens symptomer. I en femte case fandt man ved helgenomsekventering en genetisk variant forbundet med øget livstidsrisiko for kræft, som ikke ville være blevet fundet ved standard genetisk udredning. Den genetiske diagnose gav mulighed for familieudredning, så kontrolprogram kunne målrettes risikopersoner i familien.

Resumé af klinikerinterview

Interview med klinikere kaster lys over to overordnede emner:

Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Klinikerne anfører, at anvendelse af helgenomsekventering har 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.

Voksne patienter udredes ofte med genpaneler først, hvorfor det diagnostiske udbytte ved helgenomsekventering er relativt lavere end hos børn. Men også hos voksne kan der gøres 'nye' fund, om end tallene ikke er opgjort. Samlet ses et stort fremtidigt potentiale i indsamlingen af den store mængde af data. Specialistnetværket pointerer, at 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), hvor potentialet er særlig stort.

Tilbuddet om helgenomsekventering som første analyse bidrager 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.

Etableringen af det nationale set-up har bygget videre på et allerede eksisterende nationalt samarbejde i forhold til øget viden, samarbejde og standardisering. Klinikerne værdsætter desuden muligheden for at drøfte/afklare varianter af ukendt betydning på tværs i de faglige netværk qua det tætte samarbejde og vidensdeling.

Klinikerne fremhæver særligt, at helgenomsekventering giver vigtige data om fx strukturelle varianter og intronvarianter. De påvises ikke med genpaneler eller exomsekventering, hvorfor der kan være behov for supplerende analyser, hvilket tager tid og koster penge. Hvis man fjerner tilbuddet om helgenomsekventering ville man gå tilbage til den diagnostiske odysse og området ville blive sat tilbage ift. adgang til nye behandlinger.

Interviewdeltagerne anfører nogle udfordringer forbundet med tilbud om helgenomsekventering:

Ift. sekventering bliver tolkning af omfattende data mere kompliceret og den øgede arbejdsbyrde for fortolkere er en stor udfordring. Det er en ulempe/konsekvens, der følger med ny viden og teknologisk udvikling. Klinikerne anfører, at det er noget der skal håndteres, og der er behov for mere viden, læring og forskning.

Brede perspektiver på national implementering

Klinikerne nævner, at samarbejdet er blevet fremskyndet og mere formaliseret, nok særligt ift. det multidisciplinære samarbejde. Flere klinikere fremhæver positivt at tilbuddet 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.

Klinikerne fremhæver, 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.

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.
- Evt. tiltag, der adresserer øget kommunikation i den brede befolkning om genetisk udredning, så viden om muligheder og begrænsninger ved genetiske analyser udbredes.
- Et udviklingsønske er øget fokus på polygen ætiologi for at give mere valide risikoestimerer 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 risikoestimerer 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 mammo-grafiscreening.

Resumé af litteraturnemgang

Ved litteraturnemgangen blev identificeret i alt syv artikler (seks sekundærartikler og én primærartikel), som vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser hos (unge) voksne med kræft, herunder patienter med (mistanke om) arvelig kræft. Artiklerne vurderes at være repræsentative for patientgruppen *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne*, samt at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

I forhold til litteraturnemgangen bemærker specialistnetværket, at fokus for denne patientgruppe er germline analyse af normalt væv for en evt. underliggende arvelig årsag, mens undersøgelse af tumurvæv kun er relevant i enkelte, udvalgte tilfælde, mens de inkluderede artikler kan omfatte beskrivelse af klinisk effekt af både germline analyse og somatisk analyse af tumurvæv.

I artiklerne beskrives kræft at være genetisk drevne sygdomme 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. deres familiemedlemmer. Foreneligt hermed indgår genetisk diagnostik i de eksisterende WHO-klassifikationer for bl.a. hjernetumorer og hæmatologisk kræft, ligesom fire guidelines/position papers fra internationale faglige organisationer anbefaler, at der tilbydes (omfattende) genetisk udredning. Blandt andet anbefales helgenomsekventering som førstevalg ved hæmatologisk kræft, hvor der mistænkes en underliggende arvelig årsag (såkaldt germline prædisposition).

Klinisk effekt af genetisk diagnostik beskrives overordnet som afgørende ift. diagnostisk afklaring med mulig behandlingsmæssig betydning, men afhænger af om der er tale om *germline analyse* af normalt væv for en underliggende arvelig (germline) prædisposition, med helbredsmæssige konsekvenser både for patienten og andre familiemedlemmer eller evt. *somatisk analyse* for *erhvervede* varianter i tumurvæv, med behandlingsmæssig betydning for patienten.

Klinisk effekt af præcis genetisk diagnostik i form af en *germline prædisposition* beskrives som vigtig for diagnose, risikovurdering og prognose, med klinisk betydning for patient og evt. pårørende. For eksempel har patienter med prædisponerende germline varianter (signifikant) tidligere sygdomsdebut og øget livstidsrisiko for udvikling af kræft end patienter uden prædisposition. Påvisning af en germline prædisposition har behandlingsmæssig betydning ved den primære kræftdiagnose, fx adgang til målrettet behandling, kliniske forsøg, eller planlægning af indgreb, ligesom det giver mulighed for langsigtet opfølgning mhp. tidlig detektion/intervention og derved optimeret behandling ved evt. ny kræft, eller ved andre organspecifikke komplikationer, som kan ses ved visse arvelige kræftsyndromer. En genetisk germline diagnose har betydning ud-

over patienten, da den giver mulighed for genetisk rådgivning og reproduktive valg, samt mulighed for familieudredning, herunder opfølgning af risikopersoner i familien. Familieudredning fremhæves bl.a. ved arvelig hæmatologisk kræft, hvor brug af knoglemarvsdonor indenfor familien overvejes.

Nogle studier nævner, at det komplekse genetiske landskab ved kræft kan give diagnostiske udfordringer, hvorfor der er behov for specialiseret multidisciplinært samarbejde. Desuden fremhæves behov for kendskab til fordele og ulemper ved forskellige metoder, da tekniske begrænsninger (fx ved genpaneler eller exomsekventering) kan medføre, at genetiske diagnoser overses, mens helgenomsekventering tilbyder omfattende genomisk analyse, men er begrænset af omkostninger og kompleks dataanalyse. Flere studier nævner begrænsninger i form af små og heterogene studiepopulationer, med få randomiserede kontrollerede forsøg og forskelligartet rapportering af outcome, hvilket gør det vanskeligt at sammenligne klinisk effekt. Der er derfor behov for yderligere undersøgelser af klinisk effekt af genomisk diagnostik indenfor kræftområdet, med standardiseret rapportering af outcome, samt behov for yderligere ressourcer til dette arbejde. Vurdering af evidenskvalitet i de syv 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 *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne*, trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer.

Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne

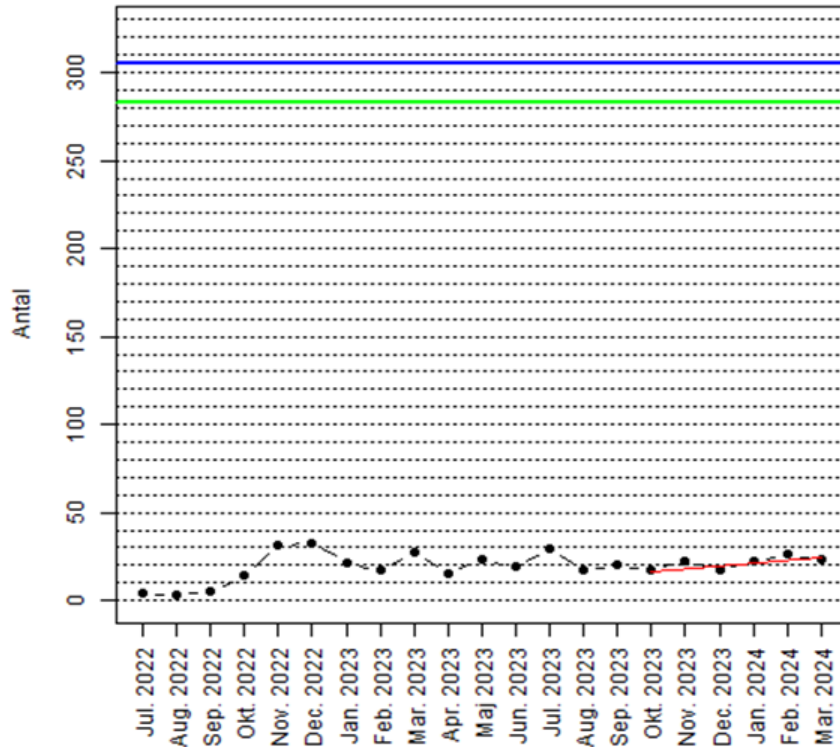
I forbindelse med specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen blev det estimeret, at der skal anvendes ca. 3660 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, somatiske analyser, trioanalyser, samt et antal tidligere henviste patienter. De første prøver er sekventeret i juli 2022 som en del af et testprogram.

Der er sekventeret i alt 405 genomækvivalenter (405 prøver) for patientgruppen. Over de seneste 6 mdr (1/10 2023 -1/4 2024) er der modtaget 7% af det samlede indmeldte antal genomækvivalenter på 283 ækvivalenter per måned for nyhenviste patienter.

Specialistnetværket pegede på et møde i april 2024 på følgende potentielle barrierer for rekvirering af helgenomsekventering:

- Forskellige økonomiske afregningsmodeller i regionerne og også forskelle mellem afdelinger indenfor samme region. Nogle afdelinger får en regning ved rekvirering af helgenomsekventering, mens andre ikke gør (rammebudget).
- Nogle medlemmer vurderede, at der er færre patienter end forventet der opfylder de beskrevne kriterier.
- Tilgangen med at anvende genpaneler til nogle indikationer/patienter indenfor patientgruppen kan også have haft en effekt på prøveantallet
- Evt. kan der være lidt forskellige diagnostiske tilgange til, hvornår man rekvirerer. Nogle steder kan det være, at man rekvirerer med det samme, en patient falder indenfor kriterierne, mens man andre steder også lader andre overvejelser indgå forud for rekvirering (herunder fx økonomi, en forhåndsvurdering af udbyttet mv.). Der er fx forskelle i antal gener i genpanelerne, som har betydning for, hvor meget man finder (fx jo mindre genpanel, der benyttes i forvejen, desto større merværdi af WGS kan der potentielt være).

Unge voksne med kræft samt arvelig kræft



Grafen viser udvikling i genomækvivalenter for patientgruppen. Den blå linje repræsenterer det månedlige antal indmeldt fra specialitnetværket inkl. tidl. henviste patienter. Den grønne linje repræsenterer det månedlige antal nyhenviste patienter indmeldt fra specialitnetværket. 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 unge voksne med kræft samt arvelig kræft

Region/sted	Okt. 2023	Nov. 2023	Dec. 2023	Jan. 2024	Feb. 2024	Mar. 2024
Hovedstaden	6	14	7	7	13	9
Midtjylland	4	0	2	2	2	2
Nordjylland	1	1	0	2	0	1
Sjælland	1	2	4	4	3	3
Syddanmark	5	5	4	7	8	8
Total	17	22	17	22	26	23

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

Revurdering af tidligere udredt familie med mange slægtninge med tarmkræft diagnosticeret i ung alder. Fund af sygdomsdisponerende variant i relativt nyt beskrevet gen. Frem til nu var alle førstegradsslægtninge (søskende, børn) til de i familien med tarmkræft anbefalet hyppige regelmæssige undersøgelser med koloskopi (kikkertundersøgelse af tyktarmen). Med den genetiske diagnose er der mulighed for at målrette opfølgingsprogram og afklare slægtnings risiko vha. gentest. Herved kan ca. halvdelen af slægtningene tages ud af kontrol. Varianten ville dog også have været fundet, hvis man havde udredt med standard-panel, da genet var inkluderet her for nyligt.

Patientcase 2

Patient undersøgt med helgenomsekventering på baggrund af 3 forskellige typer af kræft og derudover cytopeni (lavt celletal) i blodet før 60 årsalderen. Der blev fundet en sjælden genetisk tilstand, nedarvet med vigende arvegang, og andre familiemedlemmer i risiko blev identificeret efter genetisk rådgivning. Personer, i risiko for denne tilstand, følges med hyppige blodprøver, da tidlig behandling med knoglemarvstransplantation er helbredende, og udføres ved afvigende blodprøver. Varianten blev fundet grundet en bredere screening end man vanligt ville have gjort.

Patientcase 3

Hos patient med flere kræftsygdomme er der fortaget helgenomsekventering af tumor og undersøgelse af frit cirkulerende DNA (ctDNA). I ctDNA fandt man varianter i flere gener, hvoraf varianter i to gener blev klassificeret som sandsynligt sygdomsdisponerende. Der blev derfor suppleret med undersøgelse af DNA fra blodceller, hvor de to varianter blev genfundet. Hvilket viser, at der ikke var tale om varianter i patientens normale genom. Varianten i det ene gen kan forklare nogle af patientens kræftsygdomme. Varianten i det andet gen kan have potentieret effekten af det andet, og dermed måske forklare patientens øvrige kræftsygdomme. Dette fund peger på, at vi i fremtiden kan bruge genomsekventering til at identificere sygdomsrisiko med oligo-/polygen ætiologi.

Patientcase 4

En patient med mistanke om sjældent polyposesyndrom (syndrom med øget antal polypper (godartede tumorer) på tarmen forbundet med øget risiko for tarmkræft). Der blev ikke påvist sygdomsdisponerende genvarianter ved standardudredning. Ved helgenomsekventering fandtes en dyb intronvariant (en variant udenfor de kodende områder i genet), som forklarede patientens fænotype. Patienten kunne tilbydes

opfølgning på baggrund af øget risiko for flere kræftsygdomme, og slægtninges risiko kunne afklares vha. gentest på blodprøve.

Patientcase 5

En patient med en deletion af promotorregionen (dvs. at der mangler noget i 'startregionen') af et relevant cancerprædispositions-gen (et gen, der er forbundet med øget livstidsrisiko for kræft). Deletionen ville ikke være fundet med standard genpaneler. Derved blev det muligt at målrette opfølgningsprogram for patienten og afklare slægtninges risiko vha. gentest og målrette kontrolprogrammet også de slægtninge som bar varianten.

Klinikerperspektiv

Specialistnetværket havde på møde i april 2024 følgende tilføjelser til det tidligere afholdte interview: Potentialet ved helgenomsekventering i fremtiden er enormt stort. Helgenomsekventering har særligt betydning ved de komplekse tilstande med polygen ætiologi og anvendelsen af helgenomsekventering forventes at stige med tiden, efterhånden som der opnås øget viden og forbedrede muligheder for analyse og fortolkning på WGS-data (fx PRS, mutationssignaturer i tumorer, samt fx strukturelle varianter om end de er sjældne i denne gruppe).

Yderligere kan det fremhæves, at der er fordele og ulemper ved forskellige metoder, afhængigt af det kliniske spørgsmål. Fordele ved helgenomsekventering på det monogene område er bl.a., at man fx bedre kan finde strukturelle varianter, varianter i introns og varianter i nye gener. Omvendt vil andre metoder med større læsedybde (end WGS) være bedre at anvende ved mistanke om mosaicisme.

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.

I forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten bemærker specialistnetværket, at fokus for denne patientgruppe er undersøgelse for en underliggende arvelig årsag til kræft i form af germline prædisposition, mens undersøgelse af tumurvæv kun er relevant i enkelte, udvalgte tilfælde, hvilket adskiller sig fra patientgruppen *børn og unge med kræft*, der omfatter begge typer analyse. Da de to grupper blev interviewet sammen, rummer nedenstående derfor perspektiver vedr. begge analyser, mens de perspektiver, der er trukket frem i ledelsesresuméet, (primært) vedrører germline analyse.

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.

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 lægemidler til målrettet behandling.

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 regelmæs-

sigt 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 ladt 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 svært 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.

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?

- 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.

- 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 mammo-grafiscreening.

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 *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne*?”. 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 *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne* indeholder indikationerne:

1. Invasiv cancer
2. Hæmatologisk malign lidelse
3. Behandlingskrævende CNS-tumorer

Ved arvelig kræft hos voksne (>30 år) skal beskrevne kriterier for mistanke om arvelig kræft/familiær disposition være opfyldt.

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

I forhold til litteraturgennemgangen bemærker specialistnetværket, at fokus for denne patientgruppe er germline analyse af normalt væv for en evt. underliggende arvelig årsag, mens undersøgelse af tumorbæv kun er relevant i enkelte, udvalgte tilfælde, mens de inkluderede artikler kan omfatte beskrivelse af klinisk effekt af både germline analyse og somatisk analyse af tumorbæv.

Søgning i PubMed databasen blev gennemført i januar 2024, med søgning efter engelsksproget sekundærlitteratur publiceret indenfor de seneste fem år. Artikler identificeret ved databasesøgning, samt referencer angivet af specialistnetværket, blev screenet ud fra inklusionskriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Kun studier der vedrører heleksom- 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 databasesøgning samt supplerende referencesøgning blev identificeret i alt syv artikler, herunder seks sekundærartikler (Clark et al. 2023; Goodman et al. 2022; Gurnari et al. 2023; Larson et al. 2021; Rosenquist et al. 2022; Speight et al. 2023) og én primærartikel (Sosinsky et al. 2024).

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

De udvalgte artikler relateret til patientgruppen *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne*

De syv inkluderede artikler vedrører voksne (n=3) eller børn og voksne (n=4) med kræft, herunder patienter med (mistanke om) arvelig kræft, dvs. en medfødt genetisk (germline) prædisposition til kræft. Tre artikler vedrører kræft i bred forstand (Larson et al. 2021; Rosenquist et al. 2022; Sosinsky et al. 2024), mens én artikel vedrører en specifik form for kræft glioblastom (en aggressiv hjernetumor) (Goodman et al. 2022), og tre artikler vedrører hæmatologisk kræft (Clark et al. 2023; Gurnari et al. 2023; Speight et al. 2023). De syv artikler vedrører populationer primært udgået fra vestlige lande, og vurderes samlet set at være repræsentative for patientgruppen *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne*.

Artiklerne vedrører klinisk brug af genetisk diagnostik hos patienter med kræft, herunder germline og/eller somatisk analyse med omfattende genetisk diagnostik med WGS (n=4), WES (n=1) eller begge metoder (n=2), og vurderes at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

I artiklerne beskrives kræft, inklusive arvelig kræft, at være genetisk drevne sygdomme, 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. deres familiemedlemmer. Foreneligt hermed indgår genetisk diagnostik i de eksisterende WHO-klassifikationer for bl.a. hjernetumorer og hæmatologisk kræft, ligesom fire guidelines/position papers fra internationale faglige organisationer anbefaler, at der tilbydes (omfattende) genetisk udredning. Blandt andet anbefales omfattende genomisk diagnostik fx med WGS hos patienter med glioblastom hvor det skønnes at kunne have behandlingsmæssig konsekvens (Goodman et al. 2022), ligesom WGS anbefales som førstevalg ved hæmatologisk kræft hvor der mistænkes en medfødt genetisk (germline) prædisposition (Gurnari et al. 2023).

Diagnostisk udbytte beskrives varierende, og afhænger bl.a. af om der er tale om *germline analyse* af normalt væv for en medfødt (germline) genetisk prædisposition, med helbredsmæssige konsekvenser både for patienten og andre familiemedlemmer, eller evt. *somatisk analyse* for *erhvervede* varianter i tumorvæv, med mulig behandlingsmæssig betydning for patienten. For eksempel: Ved *germline analyse* hos 3008 voksne med hæmatologisk kræft fandtes en prædisponerende germline variant hos 5-10% af patienterne (Gurnari et al. 2023). I et stort studie af voksne med solide tumorer fandtes germline varianter i en række kræftgener, hyppigst hos patienter med æggestokkræft (rapporteret hos op mod 13%) samt ved kræft i bryst, tarm, livmoder og bugspytkirtel (rapporteret hos <5%) (Sosinsky et al. 2024). Forekomsten af targeterbare varianter påvist ved *somatisk analyse* varierede på tværs af forskellige kræfttyper, fra få % til 100%, men var ofte høj, og typisk fra ca. 20% til 100% i tre studier der vedrører kræft i bred forstand. Andelen af targeterbare varianter varierede afhængigt af sekventeringsmetode, med tendens til højere forekomst ved omfattende genomisk udredning med fx WGS end ved målrettet sekventering, ligesom andelen beskrives at være stigende over tid, formentlig relateret til identifikation af nye targets og nye behandlingstilbud (Larson et al. 2021; Rosenquist et al. 2022; Sosinsky et al. 2024).

Klinisk effekt af genetisk diagnostik beskrives overordnet som afgørende ift. at sikre diagnostisk afklaring med mulig behandlingsmæssig konsekvens, men afhænger af om der er tale om germline eller somatisk analyse. Klinisk effekt af præcis genetisk diagnostik i form af en *germline prædisposition* beskrives som vigtig for diagnose, risikovurdering og prognose, med betydning for klinisk håndtering af patient og evt. pårørende, da patienter med prædisponerende germline varianter har (signifikant) tidligere sygdomsdebut, og øget livstidsrisiko for udvikling af kræft end patienter uden prædisposition (Clark et al. 2023; Gurnari et al. 2023; Sosinsky et al. 2024; Speight et al. 2023). Påvisning af en germline prædisposition har betydning for klinisk håndtering ved den primære kræftdiagnose, fx adgang til målrettet behandling, kliniske forsøg, eller planlægning af indgreb, ligesom det giver mulighed for langsigtet opfølgning mhp. tidlig detektion/intervention og derved optimeret behandling ved evt. ny kræft, eller andre organspecifikke komplikationer, som kan ses ved visse arvelige kræftsyndromer. En genetisk germline diagnose har betydning udover patienten, da den giver mulighed for genetisk rådgivning og reproduktive valg, samt mulighed for familieudredning, herunder opfølgning af risikopersoner i familien. Familieudredning fremhæves bl.a. ved arvelig hæmatologisk kræft, hvor brug af knoglemarvsdonor indenfor familien overvejes. Klinisk effekt af *somatiske varianter* beskrives som at bidrage til diagnostisk afklaring med betydning for klassificering, risikostratificering og prognostisering. Endvidere kan somatiske varianter guide behandlingsvalg ved at forudsige patientens respons på (eller resistens eller toksicitet overfor) fx kemoterapi eller målrettet behandling. Omfattende genomisk diagnostik som WGS kan bidrage med ny/yderligere genetisk viden, der kan vejlede om (nye) behandlingsvalg.

Nogle studier nævner diagnostiske udfordringer pga. det komplekse genetiske landskab ved kræft, hvor flere forskellige typer af genetiske/genomiske varianter kan have klinisk betydning, hvilket nødvendiggør specialiseret multidisciplinært samarbejde. Nogle studier nævner teknologiske begrænsninger fx ved målrettet sekventering som genpaneler og WES, der kan overse vigtige genomiske varianter, mens WGS tilbyder omfattende genomisk analyse, men er begrænset af omkostninger og kompleks dataanalyse. Særligt indenfor hæmatologisk kræft fremhæves behovet for kendskab til fordele og ulemper ved forskellige metoder, da tekniske begrænsninger kan medføre at genetiske diagnoser overses. Flere studier nævner generelle begrænsninger i form af små og heterogene studiepopulationer, med varierende metoder (fx til sekventering), begrænset sammenligning af standardbehandling og målrettet behandling, og generelt få randomiserede kontrollerede kliniske forsøg. Desuden nævnes forskelligartet rapportering af outcome, varierende datakvalitet, samt risiko for fx publikationsbias, hvilket gjorde det vanskeligt at sammenligne den kliniske effekt. Der er derfor behov for yderligere, veltilrettelagte undersøgelser af klinisk effekt af genomisk diagnostik indenfor kræftområdet, med standardiseret rapportering af outcome, samt behov for yderligere ressourcer til dette arbejde.

Evidenssyntese

De syv inkluderede artikler omfatter:

Tre artikler vedrørende kræft i bred forstand, herunder to sekundærartikler og én primærartikel:

1. Systematisk review af Larson et al. vedrørende voksne patienter med kræft, som havde været vurderet ved et molekulært tumor board (MTB), med inklusion af 14 studier med i alt 3,328 patienter. Genetisk diagnostik af tumor (somatisk analyse), heraf størstedelen med store genpaneler (>300 gener), mens 2 studier brugte WES (Larson et al. 2021).
2. Rosenquist et al. præsenterer ikke-systematisk review af studier med WGS af tumor og normalt væv (germline og somatisk analyse) hos patienter med kræft (Rosenquist et al. 2022).
3. Primærartikel af Sosinsky et al. præsenterer resultater af genetisk diagnostik med WGS af tumor og normalt væv (germline) fra en stor kohorte på 15,241 voksne med kræft, rekrutteret via kræft-programmet i Genomics Englands the 100,000 Genomes Project (Sosinsky et al. 2024).

Én sekundærartikel vedrørende en specifik form for kræft (glioblastom):

4. Systematisk review og guideline fra USA, fra the Joint Tumor Section of the American Association of Neurological Surgeons (AANS) og the Congress of Neurological Surgeons (CNS), med anbefalinger om udredning og håndtering af voksne patienter med glioblastom (en aggressiv hjernetumor), herunder genetisk diagnostik af tumor (somatisk analyse) med WES/WGS (Goodman et al. 2022).

Tre sekundærartikler vedrørende hæmatologisk kræft:

5. Position paper af Gurnari et al. om germline prædisposition hos patienter med myelodysplastisk syndrom, med fokus på allogent hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). Anbefalingerne udgår fra the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) og vedrører bl.a. genetisk diagnostik inkl. WES/WGS (Gurnari et al. 2023).
6. 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).
7. 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).

Tre artikler vedrørende kræft i bred forstand, herunder to sekundærartikler og én primærartikel:

Ad. 1:

Systematisk review af Larson et al. vedrørende voksne patienter med kræft, som havde været vurderet ved et molekylært tumor board (MTB), med inklusion af 14 studier med i alt 3,328 patienter. Genetisk diagnostik af tumor (somatisk analyse), heraf størstedelen med store genpaneler (>300 gener), mens 2 studier brugte WES (Larson et al. 2021).

Diagnostisk udbytte

Andelen af targeterbare varianter varierede fra 36-100% i de 14 studier, med stigende forekomst over tid, formentlig relateret til identifikation af nye targets og nye behandlingstilbud. Kun det senest publicerede studie inkluderede tumor mutational burden (TMB) som en targeterbar variant.

Klinisk effekt

Andelen af patienter, der modtog målrettet behandling på baggrund af anbefaling fra MTB, varierede fra 11-43% i de 14 studier. Andelen af patienter, der oplevede klinisk effekt af en MTB-anbefalet målrettet behandling (defineret som stabil sygdom, delvis eller fuld respons) varierede fra 42-100%. Blandt de studier, der opgjorde responsrate, havde patienter, der modtog en MTB-anbefalet målrettet behandling, en overordnet responsrate på 0-67% (defineret som delvis eller fuld respons). I det eneste studie baseret på kliniske resultater med kontrolgruppe, havde patienter, der modtog en MTB-anbefalet målrettet behandling signifikant bedre progressionsfri overlevelse end patienter der modtog standardbehandling.

Forfatterne beskriver, at udviklingen i NGS-teknologier identificerer yderligere targeterbare varianter og biomarkører hos kræftpatienter, der kan guide behandlingsvalg. Der er desuden stigende opmærksomhed på muligheden for at identificere germline varianter, der – ud over at være targets for målrettet behandling – er relevante for den kliniske håndtering af både patienten og familien. Med et stigende antal kræftpatienter er det tiltagende vigtigt for klinikere at kunne fortolke komplekse genomiske data, samt sikre patienterne adgang til relevante behandlinger og kliniske forsøg, hvilket tværfaglige MTB'er kan bidrage til.

Forfatterne konkluderer, at MTB'er ser ud til at forbedre outcome hos kræftpatienter, selvom datakvaliteten er begrænset af mangel på prospektive randomiserede kontrollerede forsøg. Fremtidig forskning bør koncentrere sig om prospektive forsøg og standardisering af tilgang og resultater fra MTB.

Forfatterne nævner begrænsninger ifa. at kliniske forsøg, der sammenligner målrettet behandling med standardbehandling næsten altid er positive, men at den rapporterede effekt af NGS til behandlingsvalg er varierende. Ni af de 14 studier havde klinisk effekt eller responsrate som primært effektmål, men ingen var randomiserede eller kontrollerede for ikke-MTB-rettede effekter, hvilket begrænsede vurdering af effektivitet af målrettet behandling og anbefalingerne fra MTB. Desuden blev årsager til ikke at modtage MTB-anbefalet behandling sjældent rapporteret, men omfattede hyppigst: mangel på targeterbare varianter, hurtigt progredierende sygdom; at patienter ikke var i stand til at rejse eller ikke berettiget til klinisk forsøg.

Ad. 2:

Rosenquist et al. præsenterer ikke-systematisk review med gennemgang af studier med WGS af normalt væv og tumor hos patienter med kræft. Formålet er at gennemgå evidens for klinisk effekt af omfattende genomisk diagnostik og drøfte praktiske udfordringer ved rutinemæssig implementering i sundhedsvæsenet (Rosenquist et al. 2022).

Diagnostisk udbytte

Genetiske resultater fra udvalgte studier omfatter:

- WGS/RNA-seq hos 30 glioblastom-patienter viste højere sensitivitet end genpanel, med 39,5% flere fund. Alle patienter (100%) havde targeterbare varianter, men kun 10% fik ændret behandlingsplan.
- Klinisk WGS (germline + tumor) hos >6000 voksne med kræft i Holland fandt en eller flere targeterbare varianter hos 70%.
- WGS hos >20.000 kræftpatienter i Genomics Englands 100.000 Genome Project fandt targeterbare varianter hos >50%.
- Rutinemæssig genomisk diagnostik hos alle børn med kræft på St. Jude Children's Research Hospital viste en højere sensitivitet på 98% ved kombineret 30X WGS/WTS (hel-transkriptom-sekventering), sammenlignet med sensitivitet på 78% ved 100X WES/WTS, hvorved WGS som enkelt-under søgelse udkonkurrerede WTS og WES enten alene eller i kombination.

Klinisk effekt

Klinisk effekt af genomisk diagnostik i udvalgte studier omfatter:

- WGS var effektivt og havde klinisk effekt i nyere studie af patienter med leukæmi, med fund af ny genetisk information hos 25% og ændret risikostratificering hos 16%.
- I pilot-studie med 500 CLL-patienter inkluderet i kliniske forsøg, var WGS signifikant bedre til at forudsige progressionsfri overlevelse sammenlignet med enkelt-gen test.
- WGS hos patienter med fremskreden kræft i Holland fandt off-label indikationer for registrerede målrettede lægemidler hos 8%. Et følgestudie om alternativ brug af godkendte lægemidler (drug repurposing) inkluderede 50% af patienterne baseret på WGS, hvoraf en tredjedel havde klinisk gavn.

Klinisk effekt af genetisk information i onkologi omfatter overordnet:

- Hjælp til afklaring af diagnose og prognose.
- Hjælp til afklaring af evt. familiær risiko.
- Hjælp til klinisk beslutningstagen ud over at forudsige respons på en bestemt målrettet behandling, fx risikostratificering eller guide behandlingsvalg.
- Genetisk tumorprofilering kan hjælpe med at forudsige eller overvåge respons på behandling eller forudsige progressionsfri- eller samlet overlevelse.
- WGS kan give yderligere klinisk relevant information, sammenlignet med målrettet NGS, fx afklare usikker diagnose, informere om prognose eller vejlede om (nye) behandlingsvalg.
- Endelig tillader germline analyse, som ofte ikke er tilgængelig fra målrettet NGS, identifikation af cancer prædisposition og farmakogenomisk information.

Forfatterne konkluderer, at onkologisk præcisionsmedicin kræver både effektive og vel-tolererede behandlinger og præcis diagnostik, hvilket gør omfattende genomisk diagnostik afgørende for genetisk drevne sygdomme som kræft. Begyndende evidens viser, at genomisk analyse kan hjælpe med at skelne mellem kræftstadier og forudsige behandlingsrespons. Øget klinisk anvendelse af WGS vil øge viden om genotype-fænotype sammenhænge, der kan bidrage til klinisk beslutningstagen. Efterhånden som genetisk diagnostik bliver standard indenfor kræftbehandling, vil kapaciteten/ydelsen øges, faciliteret af teknologiske fremskridt og faldende sekventeringsomkostninger. Store regionale/nationale initiativer har allerede implementeret klinisk WGS til udvalgte patientgrupper, med potentiale til yderligere udbredelse. Betydningen af tumorprofilering i genom-skala ift. målrettet behandling af kræft er endnu ikke fuldt afklaret. Der er derfor behov for yderligere, veltilrettelagte undersøgelser af klinisk effekt af genomisk diagnostik indenfor kræftområdet.

Ad. 3:

Primærartikel af Sosinsky et al. præsenterer resultater af genetisk diagnostik med WGS af normalt væv (germline) og tumor fra en stor kohorte på 15,241 voksne med solide tumorer, rekrutteret via kræft-programmet i Genomics Englands the 100,000 Genomes Project (Sosinsky et al. 2024).

Diagnostisk udbytte

Kombineret WGS-analyse af normalt væv og tumor tillod samtidig påvisning af germline og somatiske varianter. Pangenomiske markører som homolog rekombinations defekt (HRD) og tumor mutational burden (TMB) varierede signifikant på tværs af kræfttyper, med mulig klinisk relevans: Fx blev HRD påvist hos 40% af high-grade serøs ovariecancer, hvoraf de 30% var associeret med germline varianter, hvilket understreger værdien af kombineret germline og somatisk analyse.

Klinisk effekt

Klinisk effekt af medfødte (germline) varianter:

Patienter med prædisponerende germline varianter havde (signifikant) tidligere sygdomsdebut end patienter uden prædisposition. Patienter med ovariecancer havde den højeste forekomst af targeterbare germline varianter, hvor 13% havde varianter i BRCA1/2. Yderligere havde 5-10% af deltagerne farmakogenomiske germline varianter (i DPYD), med betydning for dosisjustering ved behandling af flere kræftformer.

Overordnet beskrives klinisk effekt af germline varianter som:

- Information om diagnose og prognose (fx forventet debutalder og samlet overlevelse).
- Betydning for patienthåndtering (fx behandlingsmuligheder eller adgang til kliniske forsøg).
- Muliggør genetisk rådgivning og familieudredning.

Klinisk effekt af somatiske mutationer:

Der blev påvist klinisk relevante somatiske mutationer hos 20-49% i flere kræftformer og hos <20 % hos nogle kræftformer. De hyppigst muterede gener var TP53 og PIK3CA, med mulig behandlingsmæssig konsekvens: Fx blev PIK3CA-mutationer fundet i flere tumortyper, mens det i øjeblikket kun er indikeret til testning ved brystkræft, hvorfor behandling med PIK3CA-hæmmere kan være indikeret for andre kræfttyper.

Varianter i 15 gener viste prognostisk værdi ift. overlevelse. Pangenomiske markører med behandlingsmæssig betydning inkluderede HRD i ovarietumorer (tilgængelige for behandling med PARP-hæmmere), mens HRD blev også påvist i andre kræfttyper, der kunne have gavn af PARP-hæmmere. HRD hjalp også med at forudsige behandlingsresultat, fx associeret med en bedre prognose hos patienter behandlet med platinbaserede terapier. Overordnet beskrives klinisk effekt af somatiske varianter som:

- Information om diagnose, klassificering, risikostratificering og prognose, inkl. samlet overlevelse.
- Kan forudsige respons (eller toksicitet) på og guide behandling, inkl. adgang til kliniske forsøg.

På baggrund af resultaterne konkluderer forfatterne, at WGS fuldt ud kan karakterisere det genomiske landskab af en tumor, inkl. pangenomiske markører samt potentielt patogene germline varianter. Koblingen af WGS og kliniske data over tid tillod vurdering af behandlingsresultater for patienter stratificeret efter pangenomiske markører, og kan give yderligere prognostisk indsigt baseret på forekomst af specifikke mutationer. Ved yderligere forskning, med kobling af kliniske, genomiske og helbredsmæssige data kan analyserne findes, med bedre prognostiske og prædiktive biomarkører, hvilket kan forbedre resultaterne for patienter med kræft.

Forfatterne nævner begrænsninger ift. at WGS er et værdifuldt udgangspunkt til molekylær profilering af cancer, men at andre modaliteter/omics-data sandsynligvis vil supplere/overtage på sigt. Trods dette er der stadig udfordringer med implementering af klinisk WGS i NHS England pga. omkostningerne sammenlignet

med genpaneler. Levering af banebrydende genomisk diagnostik kræver udvikling af sekventering og analyse-infrastruktur, med klinisk relevante svartider, kombineret med udvikling af viden og færdigheder hos fagprofessionelle der arbejder med kræftbehandling.

En sekundærartikel vedrørende en specifik form for kræft (glioblastom):

Ad. 4:

Systematisk review og guideline fra the Joint Tumor Section of the American Association of Neurological Surgeons (AANS) og the Congress of Neurological Surgeons (CNS) om udredning og håndtering af voksne patienter med glioblastom (en aggressiv hjernetumor), herunder genetisk diagnostik af tumor (somatisk analyse) med WES/WGS. Formålet er at opdatere vejledningen med nyeste viden, inkl. betydningen af molekylære undersøgelser til diagnostik, prognose og behandling af glioblastom (Goodman et al. 2022).

Anbefalinger

- Primær eller gentagen WGS, alternativt omfattende genpanel-analyse, bør overvejes hos patienter, hvis behandling kan blive påvirket heraf, fx. som er kandidater til eller interesserede i målrettet behandling baseret på molekylære karakteristika, eller til vurdering af egnethed til kliniske forsøg.

Diagnostisk udbytte

Glioblastom er molekylært set meget heterogent med høj mutationsrate, hvor progredierende glioblastom ser ud til at udvise iboende eller erhvervet resistens overfor behandling. Omfattende genomisk analyse med bl.a. WGS har øget forståelsen for de varianter, der forekommer i primært og progredierende glioblastom. De fleste studier viser en øget forekomst af varianter i recidiverende glioblastom, hvor ca. 17% viser såkaldt hypermutation. Således viser progredierende glioblastom en tydelig udvikling i molekylære ændringer, sammenlignet med primært glioblastom.

Klinisk effekt

Et studie undersøgte anvendeligheden af omfattende genomisk diagnostik af tumor til at guide behandlingsvalg, og viste lovende resultater i en lille kohorte. Studiet tog højde for blod-hjernebarrieren, herunder behandlingernes evne til at krydse barrieren, hvilket er en vigtig overvejelse ved udformning af behandlingsanbefalinger. Mens målrettet behandling, især med enkelt-terapi, har begrænset effekt ved progredierende glioblastom, kan gentagen molekylær testning bidrage til at kvalificere behandlingen af patienter i kliniske forsøg med målrettet terapi.

Forfatterne konkluderer, at igangværende forskning med omfattende genomisk diagnostik har øget viden om molekylære ændringer i glioblastom over tid og efter behandling. Dette har givet større forståelse af den genetiske heterogenitet ved glioblastomer, samt integration af molekylære karakteristika i klassifikationssystemet og i målrettede behandlinger. Nylige kliniske forsøg uden molekylære kriterier har givet skuffende resultater, hvilket understreger vigtigheden af at integrere molekylære karakteristika i forsøgsdesignet. Der er dog fortsat behov for bedre forståelse af den betydelige molekylære og udviklingsmæssige diversitet i glioblastomer, herunder et forfinet klassifikationssystem og identifikation af biomarkører, der forudsiger respons eller resistens over for målrettede terapier, hvilket vil være afgørende for yderligere fremskridt. Forfatterne nævner begrænsninger ifa. at studier af progredierende glioblastomer kan være biased imod yngre, sundere patienter hvor re-resektion er muligt, og derved potentielt ikke er repræsentative for mere diffuse eller aggressive glioblastomer. Forfatterne nævner teknologiske begrænsninger ifa. at targeterede paneler tilbyder omkostningseffektiv analyse med simpel databehandling, men begrænsninger pga. varierende antal og indhold af gener og kræver opkoncentrering (enrichment) af de udvalgte gener. WES kræver opkoncentrering af exons og grundig dataanalyse. WGS giver omfattende genomisk analyse men er dyrt og

kræver omfattende dataanalyse, og kan identificere varianter der måske ikke er tilgængelige for målrettet behandling eller relevante for diagnosen.

Tre sekundærartikler vedrørende hæmatologisk kræft:

Ad. 5:

Gurnari et al. præsenterer et position paper om germline prædisposition hos patienter med myelodysplastisk syndrom ifm. allogeen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), på vegne af the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Udgivelsen er baseret på spørgeskemaundersøgelse blandt 26 europæiske ekspert-centre for HSCT, samt litteraturgennemgang og input fra internationale eksperter, og vedrører genetisk diagnostik for germline prædisposition inkl. WES/WGS (Gurnari et al. 2023).

Anbefalinger

- Genetisk udredning for germline prædisposition ved myelodysplastisk syndrom bør følges af relevant præ- og post-test genetisk rådgivning.
- Udredning anbefales som udgangspunkt at ske samtidig med diagnosticering af myelodysplastisk syndrom for at undgå forsinkelse af HSCT (giver tid til analyse af kontrolvæv for germline variant samt til familieudredning, fx ved brug af donor indenfor familien).
- Udredning med WGS ($\geq 30 \times$) anses som optimalt (pga. mulighed for SNV- og CNV-detektering samt udvidelse af analysen ved behov), sammenlignet med fx WES eller genpaneler.

Diagnostisk udbytte

Et studie af 3008 voksne patienter med hhv. knoglemarvssvigt og myeloid neoplasi fandt germline varianter hos hhv. 9.7% og 5.3% af patienterne.

Klinisk effekt

Myeloid neoplasi er karakteriseret ved betydelig genetisk heterogenitet, hvor WES/WGS har bidraget med ny genetisk viden, herunder et stigende antal germline varianter der prædisponerer til myeloid neoplasi. Den relativt høje forekomst af germline prædisposition hos patienter med myelodysplastisk syndrom er vigtig at erkende, da det kan have klinisk betydning bl.a. ifm. HSCT.

Klinisk effekt af en præcis genetisk diagnose i form af en germline prædisposition omfatter:

- Identifikation af en arvelig prædisposition er essentielt for korrekt klinisk håndtering, da det kan være forbundet med særlige komplikationer før- og efter HSCT, hvor målrettet/gen-specifik håndtering kan være relevant, fx ved forbehandling (konditionering), eller pga. særlig risiko for komplikationer efter HSCT, fx graft-versus-host disease (GVHD).
- Vigtigt for donorudvælgelse (fx så brug af familiedonor der bærer samme prædisposition undgås).
- Patienter med en arvelig prædisposition kan have særlig behov for opfølgning, fx pga. risiko for yderligere malignitet. Fx stiger risiko for myeloid neoplasi fra nær nul ved 40-årsalderen til 50% ved 90-årsalderen hos patienter med germline varianter i DDX41-genet.
- Identificerer patienter med risiko for organspecifikke komplikationer med behov for målrettet opfølgning (fx Fanconi-anæmi og telomeropatier).
- Mulighed for genetisk rådgivning af pårørende.

Forfatterne konkluderer, at opmærksomhed på/udredning for germline prædisposition er centralt ifm. allogeen HSCT hos patienter med myelodysplastisk syndrom. Pga. de komplekse kliniske problemstillinger bør patienterne håndteres i specialiserede centre med multidisciplinær involvering. Forfatterne nævner, at

trods begrænsninger ved brug af spørgeskemaundersøgelse identificerede de en række områder med betydelig variation i international praksis, fx: Stor variation ift. anvendt NGS-plattform og antal undersøgte gener; tilgængelighed af/tilbud om genetisk diagnostik for germline prædisposition; tidspunkt for udredning; og DNA-kilde (kontrolvæv). Disse forskelle havde klinisk betydning, fx ift. valg af konditioneringsstrategi eller anvendelse af alternativ donor, hvilket understreger behovet for harmonisering på området.

Ad. 6:

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 normalvæv og tumor kan bidrage til at identificere evt. germline prædisposition til hæmatologisk malignitet.

Klinisk effekt af genetisk diagnostik, hhv. somatisk analyse og germline analyse for genetisk prædisposition, omfatter:

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

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. 7:

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-donor 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 i 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 omfatter:

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

Bemærkning vedr. evidens

Litteraturgennemgangen omfatter to systematiske reviews, der generelt vurderes at repræsentere en højere grad af evidens, samt tre konsensus guidelines/position paper, ét ikke-systematisk review, samt ét primærstudie, 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 syv 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 syv artikler via Silvi.ai er beskrevet i bilag 3. De to systematiske reviews er klassificeret med evidenskvalitet 2a, mens de tre konsensus guidelines/position paper og det

ikke-systematiske review er klassificeret med evidenskvalitet 4, sv.t. erfaringsbaserede ekspert-anbefalinger. Primærartiklen repræsenterer en stor (national) prospektiv kohorte med god follow-up og er klassificeret med evidenskvalitet 1b. De syv artikler repræsenterer således varierende grad 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 syv 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 *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne*.

Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgrupperne *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne* 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 *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne* omfatter følgende to indikationer:

1. Unge voksne (18-30 år) med kræft, herunder med invasiv cancer, hæmatologisk malign lidelse eller behandlingskrævende CNS-tumor.
2. Voksne patienter diagnosticeret med invasiv cancer, hæmatologisk malign lidelse eller behandlingskrævende CNS-tumor, hvor der mistænkes arvelig kræft/familie disposition på baggrund af anamnesen/familieanamnesen.

For patienter med kræft inkluderer tilbuddet normalvævs-sekventering samt, i udvalgte tilfælde, dyb sekventering af tumoren samt total RNA-sekventering af tumoren.

Yderligere information om indikationer og underliggende kriterier for patientgruppen *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne* kan læses [her](#).

England

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

- >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.
- Akut leukæmi (børn og voksne)
- Hæmatologisk cancer (børn og voksne) hvor andre behandlingsmuligheder er udtømt.
- Indikationer som kan være associeret med kræft hos unge og/eller arvelig kræft, fx:
 - High-grade ovariecarcinom
 - Triple-negativ brystkræft
 - Kræft fra ukendt primær tumor
 - 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.

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, indenfor en række andre familiære/arvelige kræftformer.

Frankrig

The 2025 French Genomic Medicine Initiative ([PFMG 2025](#)) og the French National Health Authority (HAS) tilbyder helgenomsekventering til følgende overlappende indikationer indenfor området *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne*:

- Patienter med kræft og alvorlig familie historik der tyder på prædisposition og med normalt genpanel.
- Patienter med 'ekstreme' tumor-fænotyper og ingen familiær historik og med normalt genpanel.
- Udvalgte indikationer som kan være associeret med arvelig kræft, fx:
 - Akut leukæmi som er behandlingsrefraktær/har relaps.
 - Udvalgte lymfomsygdomme som er behandlingsrefraktære/har relaps.
 - Patienter med avanceret kræft og behandlingssvigt, der kan drage fordel af målrettet molekylær terapi som en del af et klinisk forsøg.
 - Kræft fra ukendt primær tumor
- Herud over kan der være tilbud indenfor indikationen 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 *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne* 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 *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne*, trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer.

For detaljeret gennemgang af overlap imellem tilbud om helgenomsekventering for patientgruppen *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne* henvises til tabel herunder.

Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

I anbefalingerne for patientgruppen *Kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne* er anført, at helgenomsekventering benyttes som led i studier, som beskrevet nedenfor, men så vidt vides ikke som generelt tilbud fraset, som det foregår hos Genomics England. Undersøgelser af pædiatriske patienter har vist, at der findes en underliggende monogen cancer-prædisposition hos knap 10 % af patienterne.

Lignende resultat er fundet ved undersøgelse blandt pædiatriske cancerpatienter i Danmark. Det er fortsat sparsomt med undersøgelser af voksne unge med kræft, men det forventes, at et lignende diagnostisk udbytte kan findes blandt disse. Dette bygger på eksisterende viden om unge med mamma- og kolorektalcancer samt de første resultater fra forskningsprojekter fra blandt andet England og USA. Ligeledes er der en lignende kategori hos Genomics England - https://cancerres.aacrjournals.org/content/80/16_Supplement/1122 og Genomics England: Young onset tumour syndromes (30781).

<https://www.genomicsengland.co.uk/about-genomics-england/the-100000-genomes-project/information-for-gmcstaff/rare-disease-documents/rare-disease-eligibility-criteria/>.

<https://ascopost.com/news/june-2020/young-adults-with-cancermay-benefit-from-germline-genetic-testing/>.

Overlappende indikationer i sammenlignelige lande for patientgruppen *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne* (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>kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne</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
Kræft hos unge voksne (18-30 år)	>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. Akut leukæmi (børn og voksne). Hæmatologisk cancer (børn og voksne), hvor andre behandlingsmuligheder er udtømt. Indikationer som kan være associeret med kræft hos unge og/eller arvelig kræft hos voksne, fx: <ul style="list-style-type: none"> • High-grade ovariecarcinom • Triple-negativ brystkræft 	Tilbydes til en række indikationer til unge samt voksne med arvelig kræft, herunder bl.a. <ul style="list-style-type: none"> • Patienter med kræft og alvorlig familiehistorik der tyder på prædisposition og med normalt genpanel. • Patienter med 'ekstreme' tumor-fænotyper og ingen familiær historik og med normalt genpanel. • Udvalgte indikationer som kan være associeret med arvelig kræft, fx: <ul style="list-style-type: none"> ○ Akut leukæmi som er behandlingsrefraktær/har relaps. ○ Udvalgte lymfom sygdomme som 	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 har Genomic Medicine Sweden iværksat pilotprojekter 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

	<ul style="list-style-type: none"> • Kræft fra ukendt primær tumor <p>Udvalgte indikationer under grupperne sarkomer og neurologiske tumorer, samt solide tumorer hvor standard behandlingsmuligheder er udtømt, og hvis det vurderes at bidrage til diagnostisk eller behandlingsmæssig afklaring.</p>	<p>er behandlingsre-fraktære/har re-laps.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kræft fra ukendt primær tumor. ○ Patienter med avanceret kræft og behandlingssvigt, der kan drage fordel af målrettet molekyllær terapi som en del af et klinisk forsøg. 	<p>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 Kræft hos unge voksne og arvelig kræft hos voksne.</p>
Arvelig kræft hos voksne (>30 år)	<p>Akut leukæmi (børn og voksne), hvor der hos nogle kan være (mistanke om) arvelig disposition.</p> <p>Hæmatologisk cancer (børn og voksne), hvor andre behandlingsmuligheder er udtømt, hvor der hos nogle kan være (mistanke om) arvelig disposition.</p> <p>Indikationer som kan være associeret med kræft hos unge og/eller arvelig kræft hos voksne, fx:</p> <ul style="list-style-type: none"> • High-grade ovariecarcinom • Triple-negativ brystkræft • Kræft fra ukendt primær tumor <p>Udvalgte indikationer under grupperne sarkomer og neurologiske tumorer, samt solide tumorer hvor standard behandlingsmuligheder er udtømt, og hvis det vurderes at bidrage til diagnostisk eller behandlingsmæssig afklaring.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Herud over kan der være tilbud indenfor indikationen Kræft hos børn og unge samt unge voksne med pædiatrisk cancer eller leukæmi, der oplever behandlingssvigt. 	

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

- 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):
- Goodman AL, Velázquez Vega JE, Glenn C, Olson JJ. 2022. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines update on the role of neuropathology in the management of progressive glioblastoma in adults
- Gurnari C, Robin M, Godley LA, Drozd-Sokołowska J, Włodarski MW, et al. 2023. Germline predisposition traits in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a survey-based study and position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Lancet Haematol*. 10(12):e994–1005
- 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):
- Larson KL, Huang B, Weiss HL, Hull P, Westgate PM, et al. 2021. Clinical Outcomes of Molecular Tumor Boards: 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):
- Rosenquist R, Cuppen E, Buettner R, Caldas C, Dreau H, et al. 2022. Clinical utility of whole-genome sequencing in precision oncology
- 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:
- Sosinsky A, Ambrose J, Cross W, Turnbull C, Henderson S, et al. 2024. Insights for precision oncology from the integration of genomic and clinical data of 13,880 tumors from the 100,000 Genomes Cancer Programme. *Nat Med*. 30(1):279–89
- 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
- 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 evidenssyntesen.
- 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.

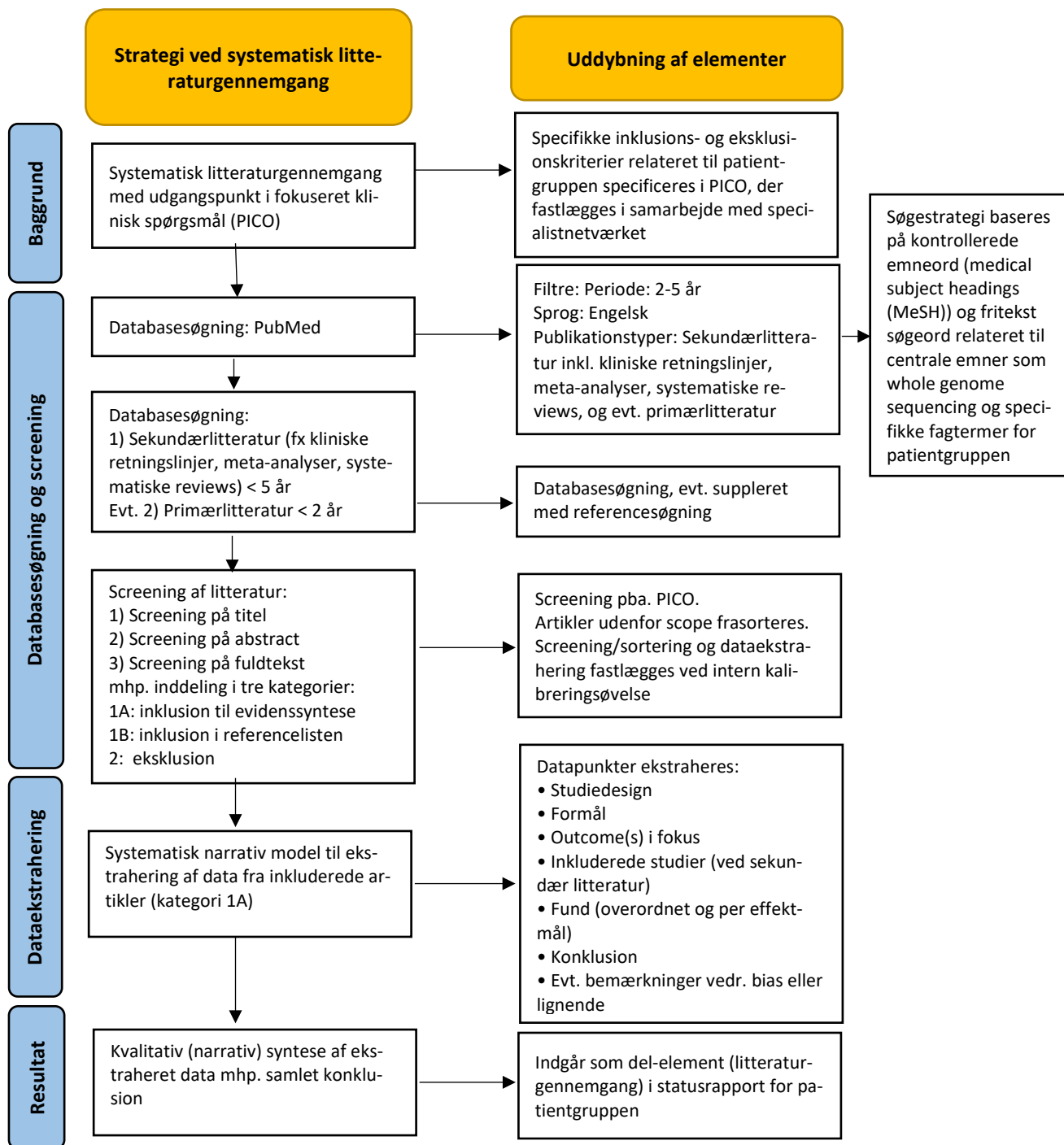
I de tilfælde, hvor Silvi.ai bidrager som reviewere, vil Silvi.ai vurdere kvalitet af evidens ud fra [Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence \(March 2009\)](#). Vurdering af evidenskvalitet fra Silvi.ai inddrages da i den samlede vurdering af artikler inkluderet i litteraturgennemgangen.

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 *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne* 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 patienter 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 *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne*, med det formål at besvare følgende fokuserede kliniske spørgsmål (PICO):

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

Hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering (WGS) hos unge voksne med kræft samt voksne hvor der mistænkes arvelig kræft, herunder med invasiv cancer, hæmatologisk malign lidelse eller behandlingskrævende CNS-tumorer, som afgrænset i patientgruppen *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne*?

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

Inklusionskriterier

Population (P)

- Unge voksne (18-30 år) med kræft, herunder med invasiv cancer, hæmatologisk malign lidelse eller behandlingskrævende CNS-tumor.
- Voksne patienter ≥ 18 år diagnosticeret med invasiv cancer, hæmatologisk malign lidelse eller behandlingskrævende CNS-tumor, og hvor der mistænkes arvelig kræft/familiær disposition på baggrund af anamnesen/familieanamnesen.
- Hos voksne patienter skal kræftdiagnose(rne) som hovedregel være stillet inden $\sim 50-60$ -års alderen, sv.t. afgrænsningen af patientgruppen.

Intervention (I)

- Helgenomsekventering (WGS) eller helexomsekventering (WES) udført på tumorvæv (somatisk analyse) og 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).
- 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 børn <18 år.
- Studier der ikke relaterer til voksne ≥18 år med kræft.
- WES/WGS foretaget som led i prænatal genetisk diagnostik.

Begrundelse for afgrænsning:

Patientgruppen *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne* 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 litteraturgengangen.

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 *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne* indeholder indikationerne:

1. Invasiv cancer
2. Hæmatologisk malign lidelse
3. Behandlingskrævende CNS-tumorer

Ved arvelig kræft hos voksne (>30 år) skal beskrevne kriterier for mistanke om arvelig kræft/familier disposition være opfyldt.

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 fritekst søgeord relateret til patientgruppen. Frem søgte artikler, samt artikler angivet af specialistnetværket, blev først screenet på titel og abstract, og herefter evt. på fuldt tekst 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

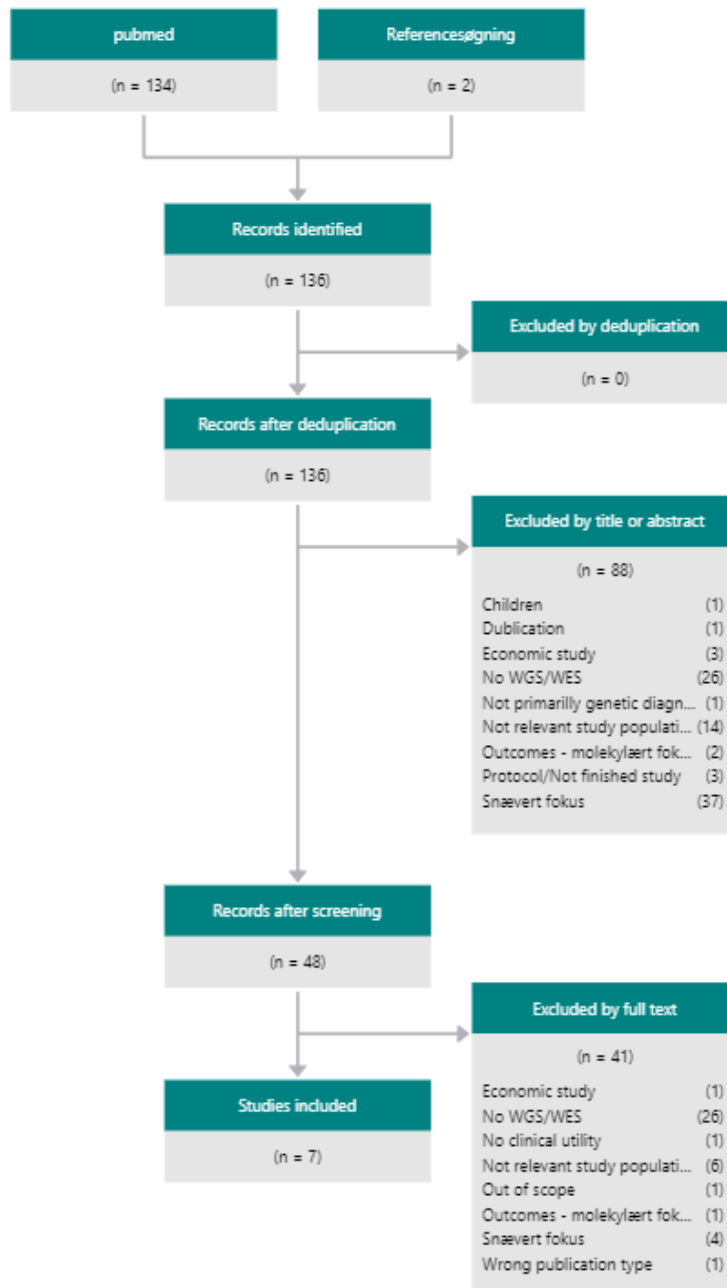
Se-arch	Query	Results
#1	<p>Search: "neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "metastatic tumour*"[Text Word] OR "metastatic tumor*"[Text Word] OR "metastatic cancer*"[text word] OR "Neoplastic syndrome*"[text word] OR "Hereditary cancer*"[text word] OR "cancer predisposition*"[text word] OR "familial cancer*"[text word] OR "inherited cancer*"[text word] OR "bone marrow diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/pathology"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "leukemia/congenital"[MeSH Terms] OR "leukemia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "leukemia/drug therapy"[MeSH Terms] OR "leukemia/genetics"[MeSH Terms] OR "leukemia/pathology"[MeSH Terms] OR "brain tumour*"[Text Word] OR "brain tumor*"[Text Word] OR "brain neoplasm*"[Text Word] Sort by: Publication Date</p>	<p>2,619,558</p>
#2	<p>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 "metastatic tumour*"[Text Word] OR "metastatic tumor*"[Text Word] OR "metastatic cancer*"[text word] OR "Neoplastic syndrome*"[text word] OR "Hereditary cancer*"[text word] OR "cancer predisposition*"[text word] OR "familial cancer*"[text word] OR "inherited cancer*"[text word] OR "bone marrow diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/pathology"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "leukemia/congenital"[MeSH Terms] OR "leukemia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "leukemia/drug therapy"[MeSH Terms] OR "leukemia/genetics"[MeSH Terms] OR "leukemia/pathology"[MeSH Terms] OR "brain tumour*"[Text Word] OR "brain tumor*"[Text Word] OR "brain neoplasm*"[Text Word]) Sort by: Publication Date</p>	<p>21,733</p>
#3	<p>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 "metastatic tumour*"[Text Word] OR "metastatic tumor*"[Text Word] OR "metastatic cancer*"[text word] OR "Neoplastic syndrome*"[text word] OR "Hereditary cancer*"[text word] OR "cancer predisposition*"[text word] OR "familial cancer*"[text word] OR "inherited cancer*"[text word] OR "bone marrow diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/pathology"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hematologic neo-</p>	<p>247</p>

Search	Query	Results
	<p>plasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "leukemia/congenital"[MeSH Terms] OR "leukemia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "leukemia/drug therapy"[MeSH Terms] OR "leukemia/genetics"[MeSH Terms] OR "leukemia/pathology"[MeSH Terms] OR "brain tumour"[Text Word] OR "brain tumor"[Text Word] OR "brain neoplasm"[Text Word])) Sort by: Publication Date</p>	
#4	<p>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] 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 "metastatic tumour"[Text Word] OR "metastatic tumor"[Text Word] OR "metastatic cancer"[text word] OR "Neoplastic syndrome"[text word] OR "Hereditary cancer"[text word] OR "cancer predisposition"[text word] OR "familial cancer"[text word] OR "inherited cancer"[text word] OR "bone marrow diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/pathology"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "leukemia/congenital"[MeSH Terms] OR "leukemia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "leukemia/drug therapy"[MeSH Terms] OR "leukemia/genetics"[MeSH Terms] OR "leukemia/pathology"[MeSH Terms] OR "brain tumour"[Text Word] OR "brain tumor"[Text Word] OR "brain neoplasm"[Text Word])) Sort by: Publication Date</p>	<p>135</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 "metastatic tumour"[Text Word] OR "metastatic tumor"[Text Word] OR "metastatic cancer"[text word] OR "Neoplastic syndrome"[text word] OR "Hereditary cancer"[text word] OR "cancer predisposition"[text word] OR "familial cancer"[text word] OR "inherited cancer"[text word] OR "bone marrow diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/genetics"[MeSH</p>	<p>134</p>

Search	Query	Results
	<p>Terms] OR "bone marrow diseases/pathology"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "leukemia/congenital"[MeSH Terms] OR "leukemia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "leukemia/drug therapy"[MeSH Terms] OR "leukemia/genetics"[MeSH Terms] OR "leukemia/pathology"[MeSH Terms] OR "brain tumour*"[Text Word] OR "brain tumor*"[Text Word] OR "brain neoplasm*"[Text Word]))) Sort by: Publication Date</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 fem sekundærartikler (Clark et al. 2023; Goodman et al. 2022; Gurnari et al. 2023; Larson 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 nul artikler, idet hovedparten af artiklerne blev ekskluderet pga. alder, da de stammede fra specialistnetværkets oprindelige afgrænsning af patientgruppen, eller fordi de vedrører børn. Vurdering af alle referencer fra specialistnetværket fremgår af oversigt sidst i dokumentet.

På grund af et relativt begrænset resultat fra databasesøgningen og (særligt) fra referencer angivet af specialistnetværket, blev det besluttet at supplere med referencesøgning via referencer fra databasesøgningen. Dette resulterede i inklusion af én yderligere sekundærartikel (Rosenquist et al. 2022). Desuden blev det besluttet at supplere med en ny stor opgørelse fra the 100,000 Genomes Cancer Programme i England (Sosinsky et al. 2024) – en primærartikel der er angivet af specialistnetværket for *udbredt og uhelbredelig kræft*, der patientmæssigt overlapper med patientgruppen *kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne*, og derfor blev vurderet relevant at inkludere.

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

Resumé af syv 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 publikationssproget (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. kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne

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 UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub	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-Haematological Oncology Malignancies Working Group and the BSBMTCT; and based on a previous workshop detailed in a	Constitutional and somatic Whole Genome Sequencing (WGS), either paired (synchronous) or unpaired (asynchronous), with focus on identifying	None reported in relation to the consensus guideline.	4 (collection of expert recommendations based on experience)

	(GLH) Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSBMTCT)					companion manuscript (Speight et al. 2023, included below).	germline variants.		
Goodman et al. 2022	Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines update on the role of neuropathology in the management of progressive glioblastoma in adults.	Adults with progressive or recurrent glioblastoma (GBM)	USA	Adults	Systematic review and guideline	Evidence-based clinical practice guideline based on systematic review, from a writing group under the Joint Tumor Section of the American Association of Neurological Surgeons (AANS) and the Congress of Neurological Surgeons (CNS), addressing the role of neuropathology in diagnosis, prognosis and management of progressive GBM. (Of note: Here, we focused on the section: "For adult patients with progressive GBM, does WGS or large panel sequencing provide management or prognostic information beyond that derived from histologic analysis?", assessed in n=10 studies).	Genetic testing (somatic analysis) for GBM including large panels or whole exome or genome sequencing (WES/WGS)	Studies on progressive glioblastomas may be biased towards younger, healthier patients eligible for resection, whose tissue may not fully represent alterations in more aggressive tumors. Identifying these alterations requires further investigation. Targeted panels offer cost-effective analysis with straightforward data processing, but their gene composition varies and requires target region enrichment. WES necessitates exon enrichment and thorough data analysis. WGS provides a comprehensive view but is	2a (broad systematic review of relevant articles)

								costly and requires extensive data analysis, with many identified alterations that may not be therapeutically targetable or relevant to diagnosis.	
Gurnari et al. 2023	Germline predisposition traits in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a survey-based study and position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT	Patients with myelodysplastic syndromes; with focus on evaluation of germline predisposition in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation (HSCT).	European/International (position paper from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), based on input from international experts).	Children and adults	Position paper	We took a snapshot of the European situation in 2023 by disseminating an electronic survey to 72 selected EBMT centres with high expertise in HSCT and myelodysplastic syndromes, with responses from 26 centres (36%) from 12 countries. Results were discussed by an international group of experts, and served as basis for the position paper, combined with comprehensive literature review.	Genetic testing for germline predisposition for myeloid disorders including whole exome and whole genome sequencing (WES/WGS).	Many efforts have been dedicated to establish guidelines for deciding whom (age criterion), how (platform) and what (germline DNA source) to test. Despite inherent limitations to such a survey, including a response rate of 1/3, several key areas were identified that require harmonization: financial issues (cost of testing); a high variance in testing platforms and availability of NGS for germline testing; time of testing; DNA source (control tissue) to verify germline variants; and size of gene panels. Highlighting variation in practice, detection of a germline predisposition led to dif-	4 (Position paper with guidelines based on expert panel)

								fering strategies regarding the use of an alternative donor or conditioning strategies.	
Larson et al. 2021	Clinical Outcomes of Molecular Tumor Boards: A Systematic Review.	Patients with cancer who were reviewed by molecular tumor board (MTB).	International (systematic review) /USA (authors). The 14 included all took place in the United States, France, or the Netherlands.	Adults (most patients were in the range of 50-68 years)	Systematic review	Systematic review searching PubMed and snowballing to identify studies reporting clinical outcomes in adults with cancer who were reviewed by an MTB. Included studies reported clinical benefit, response, progression-free survival, or overall survival. N=14 studies covering 3,328 patients were included, all comprising patients without standard-of-care treatment options and often with multiple prior lines of therapy.	Genetic testing in tumor (somatic analysis) including gene panels or whole-exome sequencing (WES). Most studies used large (>300 genes) panels, with two using whole-exome sequencing (WES) and one using a small (37 gene) panel.	Clinical trials comparing targeted and standard therapies in biomarker-selected patients are almost universally positive. However, the reported benefit of NGS for therapy selection is mixed. Of the 14 studies analyzed, nine had clinical benefit and/or response rate as primary outcome, and none were randomized or controlled for non-MTB-directed outcomes, making it difficult to determine the effectiveness of molecular targeted therapies and the recommendations of their MTBs. Also, reasons for not receiving an MTB-directed therapy were reported infrequently, but included mainly: lack of actionable mutations, rapidly progressive	2a (Systematic review of studies with mixed follow up and varying quality)

								disease, or patients unwilling to travel or ineligible for trial(s).	
Rosenquist et al. 2022	Clinical utility of whole-genome sequencing in precision oncology	Patients with cancer	International (literature review)	Children and adults	Literature review (non-systematic)	This is the third manuscript in a series of three to review and critically appraise the potential and challenges of clinical WGS in solid tumors and hematological malignancies. Review of literature (nonsystematic). Methods not specified further.	Whole genome sequencing (WGS) in tumor (somatic analysis) and/or germline analysis.	None reported	4 (Review with no reported methods section, thus estimated to be non-systematic)
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	Genetic testing for haematological malignancies including multi-gene panels or whole genome sequencing (WGS), with analysis of tumour only, or paired	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	4 (recommendations based on 146 stakeholders' expertise)

						structured discussion and in-meeting polling when ≥80% agreed.	germline and tumour analysis.	arose related to donor selection for patients requiring allogeneic transplant when potential related donors carry/ are at risk of inheriting a constitutional variant predisposing to haematological malignancy.	
--	--	--	--	--	--	--	-------------------------------	--	--

Tabel: Resultater for sekundærlitteratur vedr. kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne

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)	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. Clinical utility of precise identification of somatic variants or a germline predisposition include:	TABLE 2 Statements on which consensus was reached.	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. Recommendations include: <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

			<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 from a related donor with a germline predisposition. • 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>donors should happen in parallel to allow donor options to be assessed without delay.</p> <ul style="list-style-type: none"> • When a germline variant is identified, putative donor relatives should be offered urgent access to genetic counselling on their own options for testing and outcomes. • 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.
Goodman et al. 2022	While the previously published guidelines delineated the histologic and immunohistochemical features of progressive glioblastoma, newer studies have explored the role of ancillary and molecular studies for	Glioblastoma is molecularly heterogeneous and appears to be highly mutable with progressive glioblastoma displaying inherent or acquired resistance to treatment. WGS and large panel sequencing have expanded our understanding of the alterations that occur in primary and progressive glioblastoma. Most studies demonstrate a gain	A study by Byron et al. highlighted the feasibility of genome-wide molecular testing to guide therapy, with promising results in a small cohort. The ability of therapies to cross the blood-brain barrier was taken into account in this study and is an important consideration when designing treatment recommendations. While targeted therapies, especially as single	Table VI. Whole genome or large panel sequencing in progressive glioblastoma	Ongoing research employing whole genome, large-scale molecular studies, and methylation profiling is enhancing our understanding of the molecular alterations in glioblastomas over time and after treatment. This knowledge has led to greater understanding of the heterogeneity within these tumors, leading to the integration of molecular alterations into classification systems and targeted therapies. However, gliomas still exhibit significant molecular and behavioral diver-

	<p>the diagnosis, prognosis, and treatment of glioblastoma. This updated review addresses these advancements to evaluate which testing is most appropriate to help guide treatment and prognosis and when to test.</p>	<p>of genetic alterations in recurrent glioblastomas with approximately 17% of recurrent glioblastomas showing hypermutation. Thus, progressive glioblastoma shows a distinct evolution of molecular alterations compared to primary glioblastoma.</p>	<p>agents, have limited activity in progressive glioblastoma, repeat molecular testing could be valuable for eligible patients in clinical trials based on targeted therapy.</p>		<p>sity, highlighting the need for further refinement of classification systems – expected to be addressed in an upcoming update to the WHO classification of Central Nervous System Tumors. Recent clinical trials lacking molecular criteria have yielded disappointing results, underscoring the importance of incorporating molecular characteristics into trial design. Identifying biomarkers that predict response or resistance to targeted therapies will be critical for further progress. Recommendation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary or repeat WGS or large panel sequencing should be considered in patients in whose management may be impacted, i.e. who are eligible or interested in targeted therapy based on molecular characteristics, or for assessment of eligibility in clinical trials.
<p>Gurnari et al. 2023</p>	<p>We generated a survey to snapshot both the current European situation and the opinion of global experts in the field on germline predisposition evaluation in allogeneic HSCT for myelodysplastic syndromes within the European Society for Blood</p>	<p>The recent application of WES or WGS unveiled a plethora of germline variants predisposing to myeloid disorders. In one study, application of a germline variant panel in 3008 adult patients with bone marrow failure syndromes and patients with myeloid neoplasms, found germline variants in 9.7% and 5.3%, respectively. Given this frequency of germline variants, the consideration of</p>	<p>Germline predisposition in patients with myelodysplastic syndromes has important clinical repercussions for HSCT. Clinical utility of precise recognition of germline variants includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pivotal for correct management as patients with a hereditary predisposition might have additional complications during HSCT and long-term follow-up, including risk of additional 	<p>Table: Assessment and recommendation of methodology for germline variant testing in myelodysplastic syndromes. Figure 3: Proposed algorithm for patients with myelodysplastic syndromes</p>	<p>In the current molecular era, consideration of germline predisposition should be a mainstay in the practice of allogeneic HSCT in patients with myelodysplastic syndromes. Given the high level of expertise required for the clinical management, referral to dedicated centres should be carefully considered. A multidisciplinary approach is of paramount importance and ethical and psychological issues must be accounted for. Recommendation relating to germline variant testing in myelodysplastic syndromes include:</p>

	and Marrow Transplantation (EBMT).	germline traits might have important clinical implications.	<p>malignancies; e.g. penetrance for myeloid neoplasm in DDX41 germline mutation carriers is almost none at 40 years but rapidly increases to 50% at 90 years.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Important for pre- and post-HSCT management, e.g. may affect conditioning regimen as well as complications including graft rejection. • Important for donor selection (including use of family donors). • Identifies patients with risk of organ-specific complications needing specific monitoring (e.g. Fanconi anaemia and telomeropathies). • Enables genetic counselling for relatives. 	and suspicion of germline predisposition eligible for HSCT.	<ul style="list-style-type: none"> • All germline genetic testing must be carried out with appropriate pre-test and post-test counselling. • Testing is recommended at diagnosis of myelodysplastic syndromes to avoid delay of HSCT. • Testing with WGS ($\geq 30\times$) is considered optimal (allows SNV and CNV detection and easy expansion), compared to e.g. WES or gene panels.
Larson et al. 2021	Data supporting the clinical utility of MTBs are lacking. This systematic review aims to evaluate the effect of MTBs on clinical outcomes in patients with cancer, by focusing on reports	The frequency of actionable mutations ranged from 36% to 100% across the 14 studies. The only MTB that considered tumor mutation burden an actionable mutation was the most recently published. In general, rates of actionability increased over time, likely because of new targets and drug approvals.	To assess clinical outcomes, studies were divided into before-after (no control group) or cross-sectional cohort studies. Among n=10 cross-sectional cohort studies and n=4 before-after studies, the percentage of patients receiving MTB-recommended targeted therapies ranged from 11-39%, and 22-43%, respectively. The frequency	TABLE 1. Clinical Outcome of MTBs - Cross-Sectional Cohort Studies. Table 2: Clinical Outcome of MTBs - Before-after studies.	Advances in NGS technologies are identifying additional patients with actionable mutations, including high tumor mutation burden, loss of heterozygosity, and certain RNA fusions, which may guide treatment decisions. In addition, there is an increasing awareness of the ability to identify potential germline mutations. In addition to being targetable with small molecules, these germline mutations are clinically important for patient and family management. As the number of eligible

	that include clinical benefit (CB), response, and/or progression-free survival (PFS).		of patients achieving clinical benefit from MTB-directed therapies (defined as stable disease, partial- or complete response) ranged from 42-100%. In studies reporting response rates, patients receiving MTB-recommended therapy had overall response rates (defined as partial- or complete response) from 0-67%. In the only trial powered on clinical outcome and including a control group, the group receiving MTB-recommended therapy had significantly improved rate of progression-free survival compared with those receiving conventional therapy.		patients rises, it is increasingly important for clinicians to accurately interpret complex genomic data and to have access to therapies and clinical trials. Interprofessional MTBs can help clinicians navigate the complex world of precision medicine and provide these advanced treatments to their patients. Furthermore, as larger cohorts of data become available and shared, standardizing MTB-output, such as defining actionability, use of off-target drugs, and types of sequencing, will be imperative. In conclusion, although data quality is limited by a lack of prospective randomized controlled trials, MTBs appear to improve clinical outcomes for patients with cancer. Future research should concentrate on prospective trials and standardization of approach and outcomes.
Rosenquist et al. 2022	This review aims to summarize the evidence for the clinical utility of comprehensive genome-wide analysis and to discuss the practical challenges of implementing these omics into routine healthcare.	Genetic findings in selected studies include: <ul style="list-style-type: none"> • One study comparing utility of targeted panels vs WGS/RNA-seq in 30 glioblastoma patients found higher sensitivity of WGS/RNA-seq, detecting 39.5% more calls than panels and 97.5% of the panel-detected calls. Despite potentially clinically actionable calls in all cases, treatment plans 	Studies exploring clinical utility of genomic testing include: <ul style="list-style-type: none"> • A recent study demonstrated feasibility and clinical utility of WGS in acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome, revealing new genetic information in 25% and altering risk stratification in 16%. • In Genomics England Pilot with 500 CLL-patients recruited into clinical trials, 	Table 1 Simulation of cost differences of using WGS at different future hypothetical valuation levels compared to the standard diagnostic approaches of multi-modality testing (conventional karyotyping, FISH and targeted	Precision cancer medicine requires not only effective and well-tolerated therapies, but also precise diagnostics, making comprehensive genomic analysis crucial for genetically driven diseases like cancer. Emerging evidence already demonstrates that global genome-wide measures differentiate between cancer stages and predict treatment response. Increased integration of WGS in clinical practice will improve understanding of genotype-phenotype associations, aiding in treatment decisions. As genetic testing becomes more standard of care in cancer, there will be a shift towards high-throughput technologies, facilitated by

		<p>were altered only for 10%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The Hartwig Foundation in The Netherlands performs clinical WGS on tumor-normal pairs for advanced-stage cancer in >40 hospitals, with >6000 adults analyzed since 2016. For 70% of patients, one or more actionable variant was found. • Genomics England’s 100,000 Genome Project has recruited >20,000 patients with cancers, with actionable variants identified in >50% of cases. • At St. Jude Children’s Research Hospital, comprehensive genomic testing is routinely conducted for all pediatric cancer patients. In a systematic evaluation, the combination of 30X WGS and WTS (whole-transcriptome sequencing) had a sensitivity of 98% compared to 78% with 100X WES and WTS, whereby WGS as the single modality outperformed WTS and WES 	<p>WGS significantly improved prediction of progression-free survival compared to single-gene test.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extensive WGS on advanced-stage cancer in the Hartwig Foundation found off-label indications for registered targeted drugs in 8%. A companion drug-repurposing study enrolls 50% of patients based on WGS, a third of whom had clinical benefit. <p>Clinical utility of genetic information in oncology include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aids with diagnosis and prognosis. • Establish familial risk. • Direct treatment decisions beyond predicting response to a particular targeted therapy, e.g. risk stratification or guide therapy decisions. • Genetic analysis of tumor may help predict or monitor response to treatment, or predict progression-free-, or overall survival. • WGS may add clinically relevant information, compared to targeted NGS, e.g. clarify uncertain diagnosis, 	<p>panel sequencing) to establish the “tipping point”.</p> <p>Fig. 1. Actionability with targeted cancer drugs guided by whole-genome sequencing based on the Hartwig Medical Foundation database of metastatic solid tumors as annotated by OncoKB, CIVIC and CGI knowledge bases.</p>	<p>technological advancements and reduced sequencing cost. In fact, large-scale regional/national initiatives are introducing clinical WGS into real-world diagnostics for selected patient groups, with potential to facilitate a broader global adoption trend. However, the impact of genome-scale tumor characterization on personalized treatment and cancer care remains to be fully understood. Well-designed studies to further support the clinical impact of genomic testing in cancer are therefore needed.</p>
--	--	--	--	---	--

		either alone or in combination.	inform prognosis, or guide (new) treatment decisions. <ul style="list-style-type: none"> • Moreover, germline data, often not available from targeted NGS, allows identification of cancer predisposition and pharmacogenomic information. 		
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 2022, with the aim of establishing consensus	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 leukaemic blood cells) testing or paired tumour and germline sequencing can also identify individuals with potential or confirmed germline predisposition to haematological malignancy.	Clinical utility of genetic testing/a genetic diagnosis is discussed briefly including: <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.	Consensus was reached on best practice relating to: <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 variant interpretation guidance, to capture prospective data, and to further develop/share patient and educational materials.

	guidelines on relevant clinical and laboratory pathways					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. kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations	Evidence level (Oxford)
Sosinsky et al. 2024	Insights for precision oncology from the integration of genomic and clinical data of 13,880 tumors from the 100,000 Genomes Cancer Programme	15,241 adults with solid tumors who were recruited to the Cancer Programme of the 100,000 Genomes Project. Patients with hematological tumors and pediatric cancers were excluded.	England	Adults	Large-scale cohort study (100,000 Genomes Project)	We sequenced 16,358 tumor-normal sample pairs from 15,241 cancer patients in NHS recruited to the Cancer Programme of the 100,000 Genomes Project from 2015 to 2019; with half recruited in 2018 and the remainder recruited through the Rare Disease arm. Our integrative WGS analysis covered 33 tumor types of 13,880 tumor samples, consisting of 13,311 fresh-frozen	Whole-genome sequencing (WGS), somatic (tumor) and germline (normal tissue) analysis.	Our study used WGS, as a valuable starting point for molecular stratification of cancer, but other modalities (e.g. cf-DNA, RNA, methylation, proteomics, long-read and single-cell sequencing) will likely advance toward clinical use. Yet, challenges remain in implementing clinical WGS in NHS England due to the overall cost compared to large gene panel testing. To provide cutting-edge UK genomics services, it's essential to enhance not only sequencing and analytical	1b (Large prospective cohort study, good follow-up)

						(95.9%) and 569 formalin-fixed paraffin-embedded tumor samples (4.1%). Matched normal (germline) samples included 13,493 (99.1%) blood, 100 (0.7%) normal tissue and 23 (0.2%) saliva samples.		infrastructure but also improve tissue pathways and turnaround times for informed clinical decision-making, together the development of knowledge and skills of the multiprofessional workforce supporting cancer care.	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

Tabel: Resultater for primærlitteratur vedr. kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Sosinsky et al. 2024	The Cancer Programme of the 100,000 Genomes Project aimed to provide WGS for patients with cancer, evaluating opportunities for precision cancer care in the UK NHS. We present WGS from 13,880 solid tumors, focused on clinically actionable genes and pangenomic markers, linked to real-world longitudinal, life	Incidence of somatic mutations varied across cancer types. E.g. in glioblastoma, small variants and CNVs were present in 94% and 58% of cases, while sarcoma demonstrated the highest occurrence of actionable structural variants (13%). The percentage of cases with one or more somatic mutations present in genes indicated in the NGTDC for the applicable cancer type was high, although variable; e.g. >50% in glioblastoma, low-grade glioma, melanoma, lung- and colon adenocarcinoma. Analysis for pangenomic markers, such as homologous recombination deficiency (HRD)	Clinical utility of somatic findings: Clinically relevant somatic mutations were found in 20–49% among multiple cancer types, and in <20% in some cancer types. TP53 and PIK3CA were most frequently mutated genes, with potential clinical implications for treatment (e.g. PIK3CA mutations were found in multiple tumor types, while currently only indicated for test in breast cancer, suggesting that PIK3CA inhibitors could be considered for other cancer types). Variants in 15 genes showed prognostic	Fig. 4 Somatic and germline alterations across common tumor types. Fig. 5 Predictive value of pangenomic markers derived from WGS data. Fig. 6 Prognostic value of small variants and CNAs from WGS data	Our findings demonstrate the ability of WGS data to fully characterize the clinical genomic landscape of a tumor, including somatic variants along with potentially pathogenic germline mutations, and pangenomic markers. The linkage of WGS and longitudinal life course clinical data allowed the assessment of treatment outcomes for patients stratified according to pangenomic markers. Our findings underscore the potential for these data to provide additional prognostic insights based on the absence or presence of specific mutations. As data accumulate within the Research Environment with linkage of genomic, clinical and outcome data, more refined analyses using real-world data can take place, aided by more comprehensive tu-

	<p>course clinical, treatment and long-term survival data to highlight the learnings from the Cancer Programme and the implications for clinical care.</p>	<p>and tumor mutational burden (TMB), showed significant variation across cancer types, with potential clinical relevance. For example, HRD was identified in 40% of high-grade serous ovarian cancers with 30% linked to pathogenic germline variants, highlighting the value of combined somatic and germline analysis.</p>	<p>value by affecting overall survival (e.g. CDKN2A affected patient outcome most severely, corresponding to its association with high-grade disease and poor prognosis). Pangenomic markers with clinical implications for treatment included HRD in ovarian tumors (available for treatment with PARP inhibitors). HRD was also detected in other cancer types, that may benefit from PARP inhibitors, and HRD also predicted better outcome in patients treated with platinum therapies.</p> <p>Overall, clinical utility of somatic findings includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Information on diagnosis, classification, risk-stratification and prognosis i.e. overall survival. • May predict response (or toxicity) to treatment and direct treatment, including access to clinical trials. <p>Clinical utility of germline findings:</p> <p>Paired tumor and normal WGS allowed simultaneous detection of somatic and germline variants. Patients with predisposing germline</p>		<p>mor profiling. This will enable further refinement of prognostic and predictive molecular markers, not only with combinations of different genomic alterations, but beyond genomics, including emerging technologies to expand the reach of precision oncology to improve cancer outcomes.</p>
--	--	---	--	--	---

			<p>findings showed (significantly) earlier age at diagnosis than patients without germline predisposition. Patients with ovarian carcinoma had the highest prevalence of actionable germline findings, with 13% harboring variants in BRCA1/2. Germline pharmacogenomic variants (in DPYD) found in 5–10% of participants, guiding the recommendations for dose adjustment in treatment of several cancer types.</p> <p>Overall, clinical utility of germline findings includes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Information on diagnosis and prognosis (i.e. age of onset and overall survival).• Implications for patient management e.g. eligibility for treatment.• Enables family genetic testing.		
--	--	--	---	--	--

Referencer til evidenssyntesen

- 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):
- Goodman AL, Velázquez Vega JE, Glenn C, Olson JJ. 2022. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines update on the role of neuropathology in the management of progressive glioblastoma in adults
- Gurnari C, Robin M, Godley LA, Drozd-Sokołowska J, Włodarski MW, et al. 2023. Germline predisposition traits in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a survey-based study and position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Lancet Haematol.* 10(12):e994–1005
- Larson KL, Huang B, Weiss HL, Hull P, Westgate PM, et al. 2021. Clinical Outcomes of Molecular Tumor Boards: A Systematic Review. *JCO Precis Oncol.* (5):
- Rosenquist R, Cuppen E, Buettner R, Caldas C, Dreau H, et al. 2022. Clinical utility of whole-genome sequencing in precision oncology
- Sosinsky A, Ambrose J, Cross W, Turnbull C, Henderson S, et al. 2024. Insights for precision oncology from the integration of genomic and clinical data of 13,880 tumors from the 100,000 Genomes Cancer Programme. *Nat Med.* 30(1):279–89
- 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):

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.

Referencer angivet af specialistnetværket i anbefalingerne	Vurdering efter screening	Begrundelse for vurdering
Sekundærlitteratur		
Díaz-Gay M, Alexandrov LB. Unraveling the genomic landscape of colorectal cancer through mutational signatures. <i>Adv Cancer Res.</i> 2021;151:385-424. Epub 2021 Mar 27. PMID: 34148618.	Ekskluderet	Outcomes – molekylært fokus, teoretisk klinisk effekt
Primærlitteratur		
Byrjalsen A, Hansen TVO, Stoltze UK, Mehrjouy MM, Barnkob NM, Hjalgrim LL, Mathiasen R, Lautrup CK, Gregersen PA, Hasle H, Wehner PS, Tuckuviene R, Sackett PW, Laspiur AO, Rossing M, Marvig RL, Tommerup N, Olsen TE, Scheie D, Gupta R, Gerdes AM, Schmiegelow K, Wadt K. Nationwide germline whole genome sequencing of 198 consecutive pediatric cancer patients reveals a high incidence of cancer prone syndromes. <i>PLoS Genet.</i> 2020 Dec 17;16(12):e1009231. PMID: 33332384; PMCID: PMC7787686.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021 og population (børn)
Davies H, Glodzik D, Morganella S, Yates LR, Staaf J, Zou X, Ramakrishna M, Martin S, Boyault S, Sieuwerts AM, Simpson PT, King TA, Raine K, Eyfjord JE, Kong G, Borg Å, Birney E, Stunnenberg HG, van de Vijver MJ, Børresen-Dale AL, Martens JW, Span PN, Lakhani SR, Vincent-Salomon A, Sotiriou C, Tutt A, Thompson AM, Van Laere S, Richardson AL, Viari A, Campbell PJ, Stratton MR, Nik-Zainal S. HRDetect is a predictor of BRCA1	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021

and BRCA2 deficiency based on mutational signatures. Nat Med. 2017 Apr;23(4):517-525. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28288110; PMCID: PMC5833945.		
Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, Buchhalter I, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. Nature. 2018 Mar 15;555(7696):321-327. Epub 2018 Feb 28. Erratum in: Nature. 2018 Jul;559(7714):E10. PMID: 29489754.	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. Nat Med. 2019 Oct;25(10):1526-1533. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31570822; PMCID: PMC6859071.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Stoffel EM, Koeppe E, Everett J, Ulintz P, Kiel M, Osborne J, Williams L, Hanson K, Gruber SB, Rozek LS. Germline Genetic Features of Young Individuals With Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2018 Mar;154(4):897-905.e1. Epub 2017 Nov 14. PMID: 29146522; PMCID: PMC5847426.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Worst BC, van Tilburg CM, Balasubramanian GP, Fiesel P, Witt R, et al. Next-generation personalised medicine for high-risk paediatric cancer patients - The INFORM pilot study. Eur J Cancer. 2016 Sep;65:91-101. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27479119.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021 og population (børn)
Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, Hedges D, Ma X, Zhou X, Yergeau DA, Wilkinson MR, Vadodaria B, Chen X, McGee RB, Hines-Dowell S, Nuccio R, Quinn E, Shurtleff SA, Rusch M, Patel A, Becksfort JB, Wang S, Weaver MS, Ding L, Mardis ER, Wilson RK, Gajjar A, Ellison	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021 og population (børn)

DW, Pappo AS, Pui CH, Nichols KE, Downing JR. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. N Engl J Med. 2015 Dec 10;373(24):2336-2346. Epub 2015 Nov 18. PMID: 26580448; PMCID: PMC4734119.		
Zhao H, Thienpont B, Yesilyurt BT, Moisse M, Reumers J, Coenegrachts L, Sagaert X, Schrauwen S, Smeets D, Matthijs G, Aerts S, Cools J, Metcalf A, Spurdle A; AN-ECS; Amant F, Lambrechts D. Mismatch repair deficiency endows tumors with a unique mutation signature and sensitivity to DNA double-strand breaks. Elife. 2014 Aug 1;3:e02725. PMID: 25085081; PMCID: PMC4141275.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
https://cancerres.aacrjournals.org/content/80/16_Supplement/112	Ekskluderet	Publikationstype (poster)
SOP: Quality Assurance Audits (genomicsengland.co.uk)	Ekskluderet	Publikationstype (information til forskningsprojekt)
Rare disease 100,000 Genomes Project Genomics England	Ekskluderet	Publikationstype (hjemmeside)
https://ascopost.com/news/june-2020/young-adults-with-cancer-may-benefit-from-germline-genetic-testing/	Ekskluderet	Publikationstype (hjemmeside)



**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

