



NATIONALT  
GENOM CENTER

# Statusrapport

## Erfaringer med national implementering af helgenomsekventering

Patientgruppen

*Udbredt og uhelbredelig kræft*



## Indholdsfortegnelse

<b>Formål og grundlag for statusrapporten .....</b>	<b>1</b>
<b>Specialistnetværk for patientgruppen <i>udbredt og uhelbredelig kræft</i>.....</b>	<b>1</b>
<b>Patientgruppen <i>udbredt og uhelbredelig kræft</i> .....</b>	<b>3</b>
<b>Ledelsesresumé.....</b>	<b>6</b>
Resumé af patientcases.....	6
Resumé af klinikerinterview .....	6
Resumé af litteraturgennemgang.....	8
Resumé af internationale erfaringer .....	9
<b>Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen <i>udbredt og uhelbredelig kræft</i>.....</b>	<b>10</b>
<b>Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver .....</b>	<b>12</b>
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering .....	12
Klinikerperspektiv .....	12
Litteraturgennemgang.....	17
Internationale erfaringer .....	26
<b>Referenceliste .....</b>	<b>30</b>
<b>Ordforklaring .....</b>	<b>31</b>
<b>Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data.....</b>	<b>1</b>
<b>Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang .....</b>	<b>3</b>
<b>Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang .....</b>	<b>11</b>
Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) .....	11
Samlet resultat af litteraturgennemgang .....	18
Resumé af seks artikler inkluderet til evidenssyntese.....	19
Referencer til evidenssyntesen .....	34
Referencer angivet af specialistnetværket .....	35

## 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 *udbredt og uhelbredelig kræft*, jf. opgave tre i [kommissoriet](#) for de nationale specialistnetværk.

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

1. **Status på implementering af helgenomsekventering**
  - a. Antal helgenomsekventering per region/patientgruppe
  - b. Procestid
  
2. **Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver**
  - c. Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser – belyst ved patientcases
  - d. Klinikerperspektiv
  - e. Litteraturgennemgang
  - f. Internationale erfaringer

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

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

## Specialistnetværk for patientgruppen *udbredt og uhelbredelig kræft*

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

### Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Peter Johansen ( <i>formand</i> )
Region Midtjylland	Klinisk onkologi	Britt Elmedal Laursen ( <i>fagligt koordinerende formand</i> )
Region Sjælland	Klinisk onkologi	Malene Støchkel Frank
Region Syddanmark	Klinisk onkologi	Karin Holmskov
Region Hovedstaden	Klinisk onkologi	Ulrik Lassen ( <i>næstformand</i> )
Region Midtjylland	Klinisk onkologi	Anni Ravnsbæk Jensen
Region Nordjylland	Klinisk onkologi	Morten Ladekarl
LVS*	Molekylær diagnostik	Mads Sønderkær
LVS	Klinisk onkologi	Marianne Ingerslev Holt
LVS	Patologi	Henrik Hager
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram		<i>Ingen udpeget</i>
Danske Patienter		Mette Lemser

\*Lægevidenskabelige Selskaber

Specialistnetværkets møderække i forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten:

Møde 1 den 22. januar 2024: Specialistnetværket godkendte det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) for patientgruppen, godkendte afsnit om internationale erfaringer og deltog i interview.

Møde 2 den 19. april 2024: Specialistnetværket godkendte sammenskrivning af interview forud for møde 2, og godkendte statusrapporten på møde 2.

Referater kan findes på [ngc.dk](http://ngc.dk).

## Patientgruppen udbredt og uhelbredelig kræft

### 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 7. juli 2022. Herunder følger et kort resumé af specialistnetværkets beskrivelse af den forventede effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

### Indikationer

Patientgruppen udbredt og uhelbredelig kræft for voksne  $\geq 18$  år er inddelt i følgende indikationer:

1. Metastatisk kræft (solide tumorer)
2. Sarkom: Metastatisk eller recidiverende sarkom
3. Pancreascancer
4. Thymus epithel celle tumorer
  - Nydiagnosticeret thymus epithel celle tumorer
  - Patienter med thymus epithel carcinoma ved stillingtagen til systemisk medicinsk behandling
5. Primære hjernetumorer

### Diagnostisk udbytte

Hvorvidt selve teknologispringet fra aktuelt anvendte mindre og større paneler samt WES til WGS vil resultere i større genetisk diagnostisk og behandlingsmæssigt udbytte vides ikke, men samme skridt er taget af Genomics England. Sammenlignende studier mellem panel-, exom- og helgenomsekventering er sparsomme. Ved overgang til tilbud om helgenomsekventering via Nationalt Genom Centers infrastruktur vil de relevante patienter blive tilbudt:

- Mere ensartede genomiske undersøgelser (ensartede analyseresultater på baggrund af ensartet laboratorie- og bioinformatisk teknik samt fortolkning).
- Mere systematisk tilbud om omfattende genomiske undersøgelser til patientgruppen (organisatorisk).
- Mulighed for udvikling inden for området (fremadrettet forskning mhp. bedre stratificering af patienter ift. behandling).
- Rationel samling af analyser frem for mange redundante analyseplatforme i de diagnostiske miljøer.

### Diagnostisk udbytte for de forskellige kræfttyper

I nedenstående er det diagnostiske udbytte for nuværende genetiske udredning beskrevet for forskellige kræfttyper.

Hos patienter med **metastatisk kræft** vil ca. 20% kunne tilbydes en målrettet behandling på baggrund af genetiske undersøgelser. Dette er baseret på erfaring fra Rigshospitalet og Århus Universitetshospital samt internationale studier.

For patienter med **sarkom (metastatisk eller recidiverende sarkom)** vil ca. 20% kunne tilbydes målrettet behandling på baggrund af genetiske undersøgelser. Patienter med sarkom er et eksempel på en undergruppe af patienter med uhelbredelig kræft, hvor tilbud om WGS med fordel kan tilbydes tidligt i sygdomsforløbet (jf. ovenfor).

For patienter med **pancreascancer** vil ca. 50% have genetiske varianter i tumor, der muliggør anti-neoplastisk behandling med såvel godkendte lægemidler som lægemidler i klinisk udvikling. Ydermere vil op mod 20% have medførte genetiske forandringer, der både muliggør specifik, målrettet antineoplastisk behandling samt medfører mulighed for genetisk rådgivning og udredning af såvel patient som dennes nære familie. Patienter med pancreascancer er et eksempel på en undergruppe af patienter med uhelbredelig kræft, hvor tilbud om WGS med fordel kan tilbydes tidligt i sygdomsforløbet.

Patienter med henholdsvis **metastatisk kræft, sarkom og pancreascancer** tilbydes helt eller i delvist omfang omfattende genomiske undersøgelser med mindre paneler samt WGS/WES i regionalt regi/på anden infrastruktur end NGC.

For patienter med **thymus epithel celle tumorer (TET)** er det ukendt, hvor stor en procentandel, der vil modtage mere specifik behandling. Der anvendes ikke rutinemæssigt genetiske undersøgelser i diagnostikken af denne sygdom, og der findes på nuværende tidspunkt ikke nogen studier. Formålet med helgenomsekventering er at supplere diagnosen med genetiske varianter, der kan bidrage til behandlingsstrategi enten ved prognostisk eller prædiktiv værdi. I en undergruppe kan WGS bidrage ift. differentialdiagnoser. Den delmængde af TET, der udgøres af thymus carcinom, er et andet eksempel på en sjælden kræftform, der med fordel kan tilbydes WGS tidligt i behandlingsforløbet.

For patienter med **primær hjernetumor** vil ca. 10% kunne tilbydes en specifik behandling. Dette er baseret på erfaringer fra Rigshospitalet og Århus Universitetshospital samt internationale studier.

Den standardmæssige histopatologiske undersøgelse for patienter med hjernetumor suppleres med NGS/paneler. Sjældne tumorer og tumorer med aberrante NGS svar får desuden lavet 850 k methyleringsanalyse, der primært identificerer nye subtyper. Behandlingsvalget baseres efterfølgende initialt på den specifikke diagnose.

Patienter med **primær hjernetumor** tilbydes i dag i et vist omfang omfattende genomiske undersøgelser med mindre paneler samt WGS/WES i regionalt regi/på anden infrastruktur end NGC.

#### **Forventet klinisk effekt**

Helgenomsekventering forventes at kunne medføre:

- Mere målrettet behandling.
  - De fleste nye antineoplastiske farmaka, der udvikles, er designet til at være målrettet specifikke genetiske varianter.
- Ændret valg af behandling.
  - I visse tilfælde vil målrettet behandling på baggrund af fund af specifik targeterbar variant være at foretrække frem for anden tilgængelig behandling.
- Flere behandlingstilbud.

- Fund af targeterbare varianter vil i visse tilfælde kvalificere patienterne til eksperimentel behandling på det tidspunkt, hvor der ellers ikke foreligger flere behandlingstilbud. Det vil således samtidig tiltrække flere kliniske forsøg til Danmark.
- Tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning.
  - Ved omfattende genomiske undersøgelser findes til tider genforandringer, der kvalificerer patienten til genetisk rådgivning og familieudredning i regi af de klinisk genetiske afdelinger (fx fund af BRCA1/2).

## Ledelsesresumé

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

I regi af NGC har patientgruppen *udbredt og uhelbredelig kræft* fået tilbud om helgenomsekventering siden august 2022. De første prøver er sekventeret i oktober 2022. Der er sekventeret i alt 8129 genomækvivalenter (4845 prøver) for patientgruppen. Over de seneste 6 mdr. (1/10 2023 -1/4 2024) er der modtaget 32% af det samlede indmeldte antal genomækvivalenter på 1727 ækvivalenter per måned.

Denne rapport indeholder ikke kliniske patientdata. Det er forventningen, at perspektiverne fra denne statusrapport over tid underbygges med kliniske kvalitetsdata og følgeforskning, da data vil være forudsætningen for måling af effekt fremover. 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 *udbredt og uhelbredelig kræft* har ikke indsendt patientcases, men har under interviewet fremhævet en case, hvor man med helgenomsekventering fandt en mutation/fusion. Patienten deltog i et lægemiddelforsøg, med et lægemiddel rettet mod denne forandring. Patienten udviklede resistens overfor medicinen og blev biopsert og sekventeret igen, og man fandt en resistensmutation, hvorefter patienten kunne få et andet lægemiddel, designet til at overkomme denne resistensudvikling. Patienten lever i bedste velgående.

Et andet eksempel er en patient, hvor man ved sekventering fandt en variant, hvor man kunne tilbyde patienten et lægemiddel, som gjorde patientens sygdom stabil i ca. 1 ½ år. Herefter progredierede sygdommen, og det blev overvejet at vælge 2. generationsbehandling. Der blev lavet en ny biopsi og helgenomsekventering, der viste, at resistensmekanismen lå helt andre steder, og dermed ville det være en dårlig idé at vælge det næste i rækken. I stedet kunne en kombinationsbehandling anbefales, som patienten responderede godt på.

Der blev også nævnt et eksempel med flere patienter med uhelbredelig lungekræft, hvor der ikke var flere standardbehandlinger tilbage. Med omfattende genetisk analyse blev der fundet en genændring, som betød flere leveår for patienterne, hvor den forventede levetid ellers var under 1 år.

## Resumé af klinikerinterview

Interview med klinikere kaster lys over to overordnede emner:

### Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Det er klinikernes vurdering, at omfattende genetiske analyser (helgenom- og helexomsekventering) har en meget stor betydning for patienterne. Resultaterne af analysen kan benyttes til at komme med et behandlingsforslag til patienterne og til afklaring af evt. muligheder og begrænsninger. Ved germline fund er der også mulighed for familieudredning.

Indsamlingen af data og muligheden for at genbesøge patienters data har også en afgørende betydning, fx når der kommer et nyt lægemiddel, der passer til et behandlingstarget, som ikke er rapporteret tidligere. Det har en meget stor forskningsmæssig værdi, særligt når kliniske data og forskningsdata på sigt kan kobles sammen. Det er desuden en kæmpe styrke at kunne række ud til store lægemiddelvirksomheder og tiltrække nye behandlinger/behandlingsforsøg til Danmark, grundet det store datagrundlag.

Klinikkerne anfører, at der på nuværende tidspunkt ikke er dataopgørelser, der kan benyttes til at vurdere, i hvilket omfang helgenomsekventering, giver noget ekstra for den enkelte patient ift. helexomsekventering.



Derfor er det på nuværende tidspunkt svært at beskrive konkret merværdi ved helgenomsekventering sammenlignet med tidligere genetisk udredning, herunder exomsekventering, da man fortsat er ved at indsamle erfaringer og opgøre data lokalt.

Implementering af tilbuddet har bidraget til øget national vidensdeling gennem den infrastruktur der er bygget op og et tættere og bedre samarbejde i alle regioner og afdelinger på tværs af landet. Endvidere har det understøttet et øget samarbejde nationalt bl.a. etablering af et nationalt Tumor Board, som er ret unikt samt etablering af protokoller på tværs af landet. En del af denne udvikling var allerede i gang også før oprettelsen af Nationalt Genom Center, men arbejdet i regi af NGC har skubbet til udviklingen.

Det nationale initiativ har bidraget til et systematisk og regionalt mere ensartet tilbud til patienterne og derigennem bidraget til etablering af en ny platform til drøftelse af variantfortolkning, håndtering af sekundære fund mv. og til at udjævne geografisk ulighed.

Klinikerne peger på følgende udfordringer forbundet med anvendelse af helgenomsekventering:

Der er et stort behov for, at udviklingen af lægemidler afspejler det behov, der ses i de kliniske miljøer. Klinikerne finder genetiske "drivere" hos mange patienter (op mod 98% blev nævnt), men der findes kun mulige behandlinger til ca. 1/4 af patienterne. Godkendelse af lægemidler i Medicinrådet fremhæves som en barriere, der bør udfordres, således at der er præcisionsmedicin til rådighed for patienterne.

Nogle klinikere har oplevet processen omkring implementering af tilbuddet omstændelig og tidskrævende og, at dele af ambitionen endnu ikke er indfriet fx kvalitetsdatabaser, variantklassifikationsdatabaser og andre essentielle arbejdsgrundlag som fx en optimeret somatisk pipeline. Det har været overraskende svært at få implementeret en fælles bioinformatisk pipeline regionalt.

Nogle klinikere nævnte økonomiske barrierer, herunder den udfordring, at udgifter til fortolkning af helgenomsekventeringer ikke er omfattet af bevillingen fra Novo Nordisk Fonden, hvilket nogle steder har medført at helgenomsekventering rekvireres i mindre grad.

Det blev også fremført at det er ærgerligt at regionerne ikke fra starten har indarbejdet en systematisk dataindsamling i forbindelse med projektet.

Klinikerne udtrykker bred enighed om vigtigheden- og betydningen af anvendelse af helgenomsekventering for patientgruppen. Klinikerne brugte udtrykket – "at skæres der ned for tilbud om helgenomsekventering til patienterne (og lign. analyser som exomsekventering), er det reelt set at lukke for hovedhanen til præcisionsmedicin i Danmark". En stor del af fremtidens kræftbehandling kommer til at basere sig på præcisionsmedicin. Det vil bremse en udvikling man har arbejdet på i 10-15 år, hvis man ikke kan bruge denne generelle analyse til fremtidens kræftpatient. Det vil rive tæppet væk under muligheden for at kunne tiltrække fremtidige behandlingsmuligheder og protokollerede forsøg til landet. Danmark er det land i Skandinavien, der er længst fremme ift. at kunne tiltrække nye behandlinger og forsøg både i fase 1 og fase 2. Så, omfattende genetiske analyser giver mulighed for at hjælpe nutidens kræftpatienter, det skaber omsætning, aktivitet og hjælper videnskaben fremadrettet. En meget vigtig position at bevare i Danmark. Klinikerne anførte, at det kan betale sig at investere nu – det fulde potentiale og effekterne, også sundhedsøkonomisk, vil kunne høstes om nogle år.

### **Brede perspektiver på national implementering**

Klinikerne anfører et stort ønske om udvikling af en klinisk database, variantklassifikationsdatabase og en clinical trials-database for at skabe et godt og ensartet overblik over behandlingsmuligheder. Dette bør finansieres regionalt via en kræftplan V-bevilling, drives regionalt og forankres nationalt.

Klinikerne understreger følgende pointer:

- Der skal være præcisions-medicin til rådighed for patienterne – ellers giver konceptet ingen mening
- Bedre datadeling (eks. nationale databaser)
- Det er vigtigt at forstå, at vi er i en udviklingsfase både teknisk og behandlingsmæssigt
- Sekventering er en nødvendighed for fremtidens behandling af en stor del af patienterne
- Der er vigtig information i patienternes germlinedata, som forventeligt vil kunne bringes til klinisk anvendelse indenfor de næste 5 år, både for kræftpatienter og andre sekventerede patienter
- Vigtigt, at der ikke er geografisk ulighed, at tilbuddet er ens nationalt.

### Resumé af litteraturgennemgang

Ved litteraturgennemgangen blev identificeret i alt seks artikler (fem sekundærartikler og en primærartikel), som vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser hos voksne med (udbredt og uhelbredelig) kræft. Artiklerne vurderes at være repræsentative for patientgruppen *udbredt og uhelbredelig kræft*, samt at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

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 behandlingsmæssig betydning for patienterne. Foreneligt hermed indgår genetisk diagnostik i de eksisterende WHO-klassifikationer fx for hjernetumorer, ligesom en klinisk retningslinje fra amerikanske faglige organisationer anbefaler, at der tilbydes omfattende genomisk diagnostik fx med helgenomsekventering hos patienter med glioblastom hvor det skønnes at kunne have behandlingsmæssig konsekvens.

Klinisk effekt af genetisk diagnostik beskrives overordnet som afgørende ift. diagnostisk afklaring med mulig behandlingsmæssig betydning, men afhænger af om der er tale om *somatisk analyse* af tumurvæv for molekulære targets til målrettet behandling af patientens kræft, eller *germline analyse* af normalt væv for en underliggende medfødt (germline) prædisposition, med helbredsmæssige konsekvenser både for patienten og andre familiemedlemmer.

Klinisk effekt af *somatiske varianter* beskrives som at bidrage til diagnose, klassificering og risikostratificering, samt guide behandlingsvalg ved at forudsige respons på (eller resistens eller toksicitet overfor) behandling, fx ved påvisning af genetiske varianter, der kan fungere som molekulære targets for målrettet behandling. Desuden bidrager de med prognostisk viden, fx om forventet overlevelse. Tværfaglig specialiseret samarbejde, fx i form af molekylær tumor board (MTB), ser ud til at forbedre outcome for kræftpatienter. For eksempel: Andelen af patienter, der oplevede klinisk effekt af en MTB-anbefalet målrettet behandling, varierede fra 42-100% i 14 studier, og i ét af studierne havde patienterne signifikant bedre progressionsfri overlevelse end patienter i kontrolgruppen, der modtog standardbehandling. I et stort studie af patienter med fremskreden kræft fandt helgenomsekventering 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 helgenomsekventering, hvoraf en tredjedel havde klinisk gavn.

Klinisk effekt af en præcis diagnostik af en *germline prædisposition* beskrives som vigtig for diagnose, risikovurdering og prognose, med klinisk betydning for patient og pårørende. For eksempel havde 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 desuden behandlingsmæssig betydning, fx for adgang til målrettet behandling eller evt. kliniske forsøg. Desuden er der mulighed for familieudredning, samt overvågning og evt. forebyggelse ved (ny) kræft hos patient og pårørende.

Nogle studier nævner, at det komplekse genetiske landskab ved tumorer kan give diagnostiske udfordringer, hvilket understreger behovet for specialiseret multidisciplinært samarbejde. Desuden nævnes begrænsninger i form af heterogene studiepopulationer og -design, samt generelt få randomiserede kontrollerede kliniske forsøg, hvilket kan gøre det vanskeligt at sammenligne klinisk effekt fx af målrettet behandling. Nogle studier nævner teknologiske begrænsninger fx ved målrettet sekventering med genpaneler, der kan overse vigtige genomiske varianter, mens helgenomsekventering tilbyder omfattende genomisk analyse, der kan bidrage med ny/yderligere genetisk viden, men er begrænset af omkostninger og kompleks dataanalyse. Vurdering af evidenskvalitet i de seks inkluderede artikler indikerer, at der foreligger varierende men dog relativt solid 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, trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer.

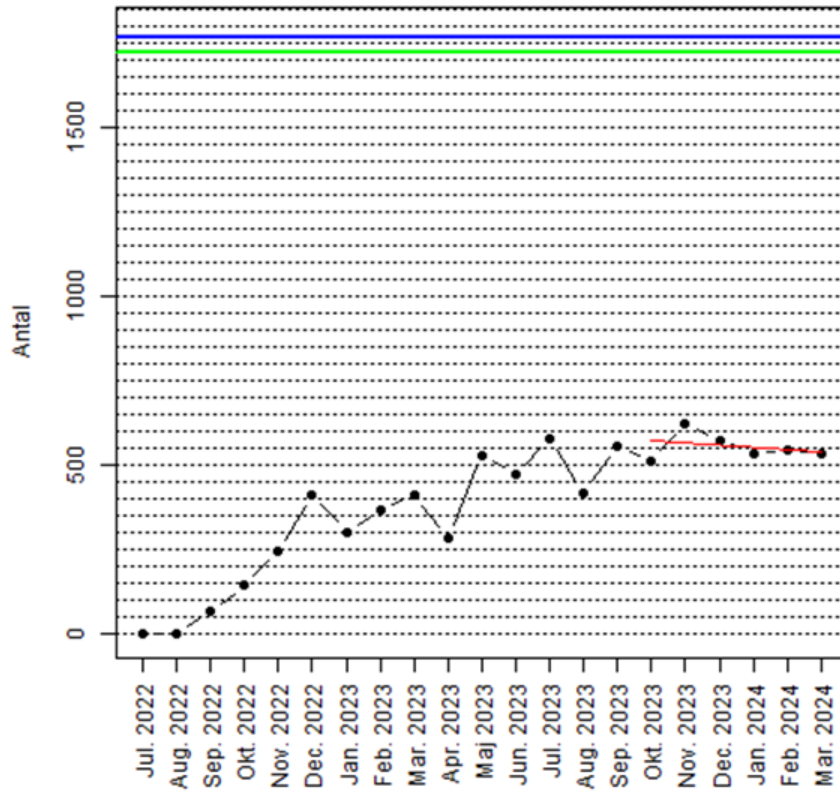
## Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen *udbredt og uhelbredelig kræft*

I forbindelse med specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen blev det estimeret, at der skal anvendes ca. 1769 genomækvivalenter/måned (inkl. tidligere henviste patienter) og 1727/måned for nyhenviste patienter. Der er sekventeret i alt 8129 genomækvivalenter (4845 prøver) for patientgruppen udbredt og uhelbredelig kræft. Over de seneste 6 mdr. (1/10/2023 -1/4/2024) er der modtaget 32% af det samlede indmeldte antal genomækvivalenter på 1727 ækvivalenter per måned.

Specialistnetværket pegede på et møde i april 2024 på følgende mulige barrierer for rekvirering:

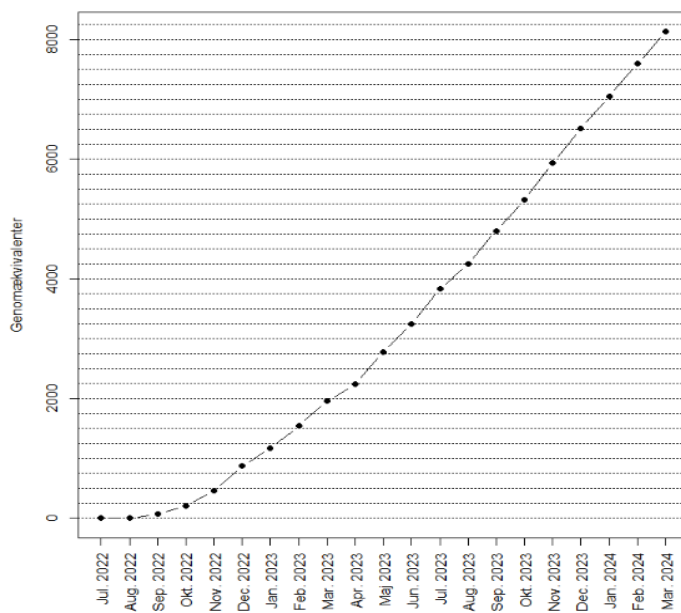
- I Region Nordjylland er der ikke rekvireret ret mange helgenomsekventeringer, men årsagen hertil er uafklaret.
- I Region Sjælland har man ikke tidligere haft mulighed for at rekvirere bred gen-sekventering. Patienterne er blevet henvist til Fase-1, Rigshospitalet for at få dette udført. Derfor har tilbuddet om helgenomsekventering været en unik mulighed for at tilbyde patienterne bred gensekventering direkte fra Region Sjælland.  
Efter implementering af det praktiske set-up har inklusionsraten været stejl og der er en forventning om, at der kommer flere helgenomsekventeringer over tid.
- I Region Midtjylland er en potentiel barriere, at der i nogle tilfælde køres dobbeltanalyser, da implementeringen tager tid, og der også fortsat er behov for at køre paneler i et vist omfang, fx pga. behov for hurtigt svar.
- I Region Syddanmark, OUH har man også i et vist omfang kørt udredning med panel parallelt med WGS. Et bud på sigt er, at antallet af WGS'er forventeligt kommer til at stige over tid, mens brug af paneler vil blive udfaset. Svartider for helgenomsekventering er fortsat for lang for visse analyser, hvorfor man ved behov for hurtig udredning fortsat bruger panel.
- I Region Hovedstaden er det ligeledes nødvendigt i en periode at køre begge dele, og ikke WGS, når der er behov for at få et hurtigt svar. I et længere tidsperspektiv forventes, at WGS vil blive hurtigere og billigere end paneler. Svartiden er derfor for nuværende en begrænsende faktor, men der vil være tale om en gradvis omstilling over tid. Desuden er det vigtigt at sikre, at kompetencerne til genetisk diagnostik fortsat udbredes samt bevares og fastholdes bredt lokalt.

### Udbredt og uheldredelig kræft



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

### Udbredt og uheldredelig kræft



Grafen viser den kumulerede udvikling i genomækvivalenter for patientgruppen udbredt og uheldredelig kræft.

Over de seneste seks måneder fordeler de rekvirerede prøver sig på følgende regioner/steder for patientgruppen

Region/sted	Okt. 2023	Nov. 2023	Dec. 2023	Jan. 2024	Feb. 2024	Mar. 2024
Hovedstaden	141	182	159	119	130	135
Midtjylland	95	97	100	114	81	97
Nordjylland	0	0	0	0	12	0
Syddanmark	72	81	53	75	72	70
Sjælland	7	1	12	15	17	17
Total	315	361	324	323	312	319

## Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

### Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering

Specialistnetværket har ikke indsendt patientcases.

### Klinikerperspektiv

Det semistrukturerede fokusgruppeinterview med sundhedsfagligt personale blev afholdt den 22. januar 2024. Der deltog i alt 14 personer i interviewet. Sammenfatningen af interviewet har været forelagt og er godkendt af deltagerne. Interviewet afspejlede nedenstående perspektiver.

### Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

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

Klinikerne anførte, at der på nuværende tidspunkt ikke er dataopgørelser, der kan benyttes til at vurdere, i hvilket omfang helgenomsekventering, som man skiftede over til for et par år siden, giver noget ekstra for den enkelte patient ift. helgenomsekventering, som man på Rigshospitalet startede med for ca. 10 år siden og som senere også blev implementeret på flere andre centre.

Implementering af "Precision Medicine" bl.a. ved helgenomsekventering i patientgruppen har betydet en øget vidensdeling gennem den infrastruktur der er bygget op og det har en meget stor forskningsmæssig værdi, særligt når kliniske data og forskningsdata på sigt kan kobles sammen. Her ses et stort potentiale ift. at lære meget mere om patienterne gennem nye perspektiver.

Indsamlingen af data og muligheden for at genbesøge patienters data har en afgørende betydning, fx når der kommer et nyt lægemiddel, der passer til et behandlingstarget, som ikke er rapporteret tidligere. Det er desuden en kæmpe styrke at kunne række ud til store lægemiddelvirksomheder og tiltrække nye behandlinger/behandlingsforsøg til Danmark, grundet det store datagrundlag.

I Region Sjælland har tilbuddet bedret adgangen til bred gen-sekventering, da man ikke tidligere har haft samme adgang hertil lokalt i regionen. Det har haft en logistisk betydning for patienterne, at de ikke skulle henvises til Rigshospitalet for at få lavet en omfattende gensekventering. Man er i regionen ved at opføre, om der er flere, der takker ja til tilbud om helgenomsekventering nu, sammenlignet med tidligere.

For patienterne har det også betydet kortere ventetid på svar, idet henvisning og biopsi varetages i egen region. Også i andre regioner nævntes fordele ved at helgenomsekventering kan rekvireres og analyseres

lokalt bl.a., at svar til patienten kan formidles hurtigst muligt. Hurtig afklaring for patienten er vigtig, også når der fx ikke kan tilbydes ny behandling.

I Region Midtjylland har man tilbudt omfattende genomisk profilering siden 2018, både helgenomsekventering og helexomsekventering tilbydes systematisk til patienterne og bruges med henblik på at komme med et behandlingsforslag til patienterne og til afklaring af evt. muligheder og begrænsninger. Ved germline fund er der også mulighed for familieudredning, så omfattende genomisk profilering har en meget stor betydning.

Implementering af helgenomsekventering nationalt har bidraget til en bedre og tættere infrastruktur og et bedre samarbejde i alle regioner og afdelinger på tværs af landet. En del af denne udvikling var allerede i gang også før oprettelsen af Nationalt Genom Center, men arbejdet i regi af NGC har skubbet til udviklingen.

I Region Syddanmark, hvor patienterne i Vejle er blevet tilbudt helexomsekventering siden primo 2021 har det nationale initiativ bidraget til et systematisk og regionalt mere ensartet tilbud til patienterne og derigennem bidraget til etablering af en ny platform til drøftelse af variantfortolkning, håndtering af sekundære fund mv.

På OUH er der siden 2019 udført NGS-baseret panelundersøgelse i projekt med undersøgelse og opsamling af kliniske data af knap 1100 patienter frem til nu. Panelanalyserne laves fortsat parallelt med helgenomsekventering i regi af NGC, da den hurtigere svartid er afgørende for denne gruppe af patienter, hvor standardbehandlingerne er udtømte og der er brug for hurtig afklaring af, om der foreligger et behandlingstilbud på baggrund af et drug match. Ved de lokale analyser vurderes biopsien desuden histopatologisk. OUH har deltaget i Nationalt Tumor Board siden 2019 og det nationale samarbejde er forstærket i takt med at flere regioner nu deltager og er med til at udjævne den geografiske ulighed omkring genomisk udredning i DK. Indførelsen af NGC prøver har styrket udredningen for germline varianter på OUH.

I Region Nordjylland har helexomsekventering kunnet tilbydes patienter med uhelbredelig kræft siden 2020 og det opleves, at tilbuddet om gensekventering gør en stor forskel for en del patienter, også for flere end forventet. Udover en national vurdering af analyser og behandlingsmuligheder har etablering af det Nationale Tumor Board bidraget til at øge patienternes adgang til genetisk målrettet behandling, både lokalt og over hele landet. For patientgruppen vil exomsekventering først nu blive afløst af helgenomsekventeringer, da implementeringen har trukket ud af tekniske årsager.

Et perspektiv, der gik igen under interviewet var, at det på nuværende tidspunkt kan være svært konkret at afgøre evt. merværdi af helgenomsekventering, sammenlignet med tidligere standard udredning med fx genpaneler eller helexomsekventering, da man fortsat er i gang med at samle erfaringer og opgøre data lokalt. I den forbindelse fremhæves vigtigheden af en national database med opsamling af data, også fremadrettet.

Klinikerne nævnte en udfordring ift. mangel på lægemidler, herunder et stort behov for et bedre og tættere samarbejde mellem sundhedsvæsenet og lægemiddelindustrien, således at der udvikles lægemidler, der afspejler det behov, der ses i de kliniske miljøer. Klinikerne finder genetiske "drivere" hos mange patienter (op mod 98% blev nævnt), men der findes kun mulige behandlinger til ca. 1/4 af patienterne.

I den forbindelse nævntes godkendelse af lægemidler i Medicinrådet som en barriere, der bør udfordres, når man sammenligner med lægemidler, der er godkendt af EMA (European Medicines Agency).

Klinikerne nævnte desuden en prismæssig udfordring, da det fortsat er langt billigere at køre et panel frem for en helgenomsekventering, om end analysen er blevet billigere og hurtigere over tid.

#### *Hvordan stemmer effekterne med jeres forventninger?*

På nogle områder bedre end forventet. Fx har initiativet medført en stor fælles interesse og understøttet et øget samarbejde nationalt, bl.a. i form af samarbejdsfora og nationale retningslinjer. Under DCCC (Danish Comprehensive Cancer Center) er der et variant-netværk, der er ugentligt nationalt tumor-board, og der er etableret protokoller på tværs af landet. Det har skabt et netværk, som er blevet godkendt som en DMCG under DMCG.dk (Danske multidisciplinære Cancer Grupper), hvilket er fantastisk og ret unikt med et nationalt tumor-board. Det er en stor styrke med en samlet ekspertise, der bidrager til ensartet analyse, fortolkning og klinisk håndtering.

Nogle klinikere anførte, at det er ærgerligt, at regionerne ikke fra starten indarbejdede en systematisk dataindsamling i forbindelse med tilbuddet. Det er nemmere at indsamle data prospektivt, end en bagudrettet opgørelse.

Nogle klinikere har oplevet processen omkring implementering af tilbuddet omstændelig og tidskrævende og, at dele af ambitionen endnu ikke er indfriet fx kvalitetsdatabaser, variantklassifikationsdatabaser og andre essentielle arbejdsgrundlag som fx en optimeret somatisk pipeline.

Der var bred enighed om, at det overordnet set er rigtig godt, at der er taget det her initiativ i Danmark. På nogle områder er vi førende internationalt.

#### *Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for jeres arbejde?*

Nogle klinikere anførte, at man på relativt kort tid for implementeringen har nået rigtig meget, herunder opbygningen af det nationale samarbejde, nye netværk, ny infrastruktur, en master i personlig medicin, en slags motor for en masse initiativer. I Region Sjælland nævntes også, at flere processer indenfor udviklingen af personlig medicin er eskaleret og fremskyndet i forbindelse med arbejdet i regi af NGC.

Et stort ønske til et fremadrettet fokus på området er en national variantdatabase. Derudover er der stort behov for at løfte drøftelsen af adgangen til (nye) lægemidler på et højere politisk niveau.

#### *Hvad er alternativet til helgenomsekventering?*

Nogle klinikere nævnte, at man grundet manglende dækning af udgifter til fortolkning, ikke må rekvirere helgenomsekventering udenfor protokollerede forsøg. Her spiller adgang til rå-data en rolle ift., hvor udgifterne placeres og der er både regionale og intra-regionale forskelle i arbejdsgangene og i afledte økonomiske konsekvenser.

Klinikerne brugte udtrykket – ”at skæres der ned for tilbud om helgenomsekventering til patienterne (og lign. analyser som exomsekventering), er det reelt set at lukke for hovedhanen til præcisionsmedicin i Danmark”. En stor del af fremtidens kræftbehandling kommer til at basere sig på præcisionsmedicin. Det vil bremse en udvikling man har arbejdet på i 10-15 år, hvis man ikke kan bruge denne generelle analyse til fremtidens kræftpatient. Det vil rive tæppet væk under muligheden for at kunne tiltrække fremtidige behandlingsmuligheder og protokollerede forsøg til landet. Danmark er det land i Skandinavien, der er længst fremme ift. at kunne tiltrække nye behandlinger og forsøg både i fase 1 og fase 2. Så, omfattende genetiske analyser giver mulighed for at hjælpe nutidens kræftpatienter, det skaber omsætning, aktivitet og hjælper videnskaben fremadrettet. En meget vigtig position at bevare i Danmark.

Det blev anført, at budgetterne i nogle regioner er så pressede, at man prioriterer det, som patienterne som minimum har krav på ift. retningslinjer, og at der ikke er råd til andet. Dermed ses en potentiel risiko for, at



der kunne blive lukket ned for tilbuddet. Omvendt blev det anført, at det kloge valg vil være en tilgang til omfattende genetisk analyse, som en erstatning for andre analyser, og dermed ikke et add-on og en ekstra omkostning på sigt.

Fra klinikernes perspektiv ses et stort potentiale, hvis man kunne springe et par år frem i tiden, til et sted hvor man høster frugterne af den investering, der nok vil være på den korte bane i form af ekstra udgifter, faglige organiseringer, opbygning af fortolkningskapacitet lokalt, sikring af data-ejerskab, dyr medicin mv. Det fulde potentiale og effekterne, også sundhedøkonomisk, kan først høstes om nogle år.

Det blev fremhævet, at denne patientgruppe får lavet en meget stor andel af helgenomsekventeringerne, så også på den baggrund, er det meget vigtigt, at man fortsætter med indsamling af erfaringer i patientgruppen, som også er til gavn for andre patienter.

*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)?*

En case blev nævnt med en patient, hvor man fandt en mutation/fusion. Patienten deltog i et lægemiddelforsøg, med et lægemiddel rettet mod denne forandring. Patienten udviklede resistens overfor medicinen og blev biopsert og sekventeret igen, og man fandt en resistensmutation, hvorefter patienten kunne få et andet lægemiddel, designet til at overkomme denne resistensudvikling. Patienten lever i bedste velgående. Sekventering betyder ikke alene meget for patienterne, det er også afgørende ift. at være forrest i feltet og kunne tiltrække nyeste generation af lægemidler.

Et andet eksempel er en patient, hvor man ved sekventering fandt en variant, hvor man kunne tilbyde patienten et lægemiddel, som gjorde patientens sygdom stabil i ca. 1 ½ år. Herefter progredierede sygdommen, og det blev overvejet at vælge 2. generationsbehandling i den aktuelle signaleringsvej. Der blev lavet en ny biopsi og helgenomsekventering, der viste, at resistensmekanismerne lå helt andre steder, og dermed ville det være en dårlig idé at vælge det næste i rækken. I stedet kunne en kombinationsbehandling anbefales, som patienten responderede godt på.

Der blev også nævnt et eksempel med flere patienter med uhelbredelig lungekræft, hvor der ikke var flere standardbehandlinger tilbage. Med omfattende genetisk analyse blev der fundet en genændring, som betød flere leveår for patienterne, hvor den forventede levetid ellers var under 1 år.

Der blev nævnt potentialet i en bioinformatisk pipeline, der analyserer HRD-markører på helgenomdata. Det kan også give adgang til behandling i protokolleret regi.

*Er der cases med negative konsekvenser eller udfordringer ved at tilbyde helgenomsekventering?*

Klinikkerne anførte, at det har været overraskende svært at få implementeret en fælles bioinformatisk pipeline regionalt, herunder også nogle tekniske udfordringer ift. sekventering af RNA, forsinkelser på data mv.

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

I Danmark er vi fortsat i en udviklingsproces, men på baggrund af nyeste publikation i Nature Medicine fra Genomics England fra januar 2024, er det vurderingen, at vi er godt med i Danmark.

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

Indsamling af kliniske data er meget vigtig og bør etableres. Derudover er det afgørende, at der i Danmark i højere grad er adgang til behandling, når der findes målrettet behandling som er tilgængelig i udlandet.

Klinikerne anførte stort ønske om udvikling af en klinisk database, variantklassifikationsdatabase, men også en clinical trials-database for at skabe et godt og ensartet overblik over behandlingsmuligheder. Endvidere blev der nævnt, at det er vigtigt at drøfte prioriteringer for fokus fremadrettet fx i de nationale specialistnetværk, om der ønskes long-read, proteinfractionen, RNA-ekspression mv. Helgenomsekventering på nationalt plan forudsætter en løbende dialog på mange niveauer. Der er et stort uudnyttet potentiale i al den data, der genereres og store udviklingsmuligheder, der ligger lige foran os.

Gensekventering kan også anvendes til at forudsige toksicitet til nogle behandlinger (farmakogenetik), som patienterne derfor ikke skal tilbydes, samt forudsige resistens overfor fx almindelig kemoterapi eller immunterapi. Der findes data på området, men der mangler fortsat forskning, så her kunne vi i Danmark bidrage med henblik på at øge cost-benefit og undgå behandlinger, som ikke virker.

### **Brede perspektiver på national implementering**

Klinikerne understregede, at det på et politisk niveau er meget vigtigt at videreformidle ønskerne om en national variant-database, og en klinisk database, helst en prospektiv real-world database. Dette bør finansieres regionalt via en kræftplan V-bevilling. Vigtigt, at det bliver drevet regionalt og forankret nationalt. Endvidere vigtigt, at der kommer fokus på de funktionelle analyser til at afklare patogenicitet, gerne et tættere set-up herfor, fx skele til DSMGs arbejde med funktionel afklaring fra germlinevarianter, der kunne inspirere.

*Hvilke 3 ting skal for enhver pris stå i statusrapporten for jeres patientgruppe?*

- Der skal være præcisionsmedicin til rådighed for patienterne – ellers giver konceptet ingen mening
- Bedre datadeling (eks. nationale databaser)
- Det er vigtigt at forstå, at vi er i en udviklingsfase både teknisk og behandlingsmæssigt
- Sekventering er en nødvendighed for fremtidens behandling af en stor del af patienterne
- Der er vigtig information i patienternes germlinedata, som forventeligt vil kunne bringes til klinisk anvendelse indenfor de næste 5 år, både for kræftpatienter og andre sekventerede patienter
- Vigtigt, at der ikke er geografisk ulighed, at tilbuddet er ens nationalt.

## 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 *udbredt og uhelbredelig kræft*?”. Spørgsmålet er godkendt af specialistnetværket.

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

Patientgruppen *udbredt og uhelbredelig kræft* omfatter indikationerne:

Voksne  $\geq 18$  år med udbredt og uhelbredelig kræft, herunder:

1. Metastatisk kræft (solide tumorer)
2. Sarkom: Metastatisk eller recidiverende sarkom
3. Pancreascancer
4. Thymus epithel celle tumorer
5. Primære hjernetumorer

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

Søgning i PubMed databasen blev gennemført i januar 2024, med søgning efter engelsksproget sekundærlitteratur publiceret indenfor de seneste fem år. 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 screeningen blev identificeret i alt seks artikler, der udgør evidensgrundlag for litteraturgennemgangen. Af disse er fem sekundærartikler identificeret ved søgning i PubMed (Casolino et al. 2021; Goodman et al. 2022; Larson et al. 2021; Rosenquist et al. 2022; Yu et al. 2019), mens én primærartikel er angivet af specialistnetværket (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 *udbredt og uhelbredelig kræft*

De seks inkluderede artikler vedrører voksne ( $n=5$ ) eller børn og voksne ( $n=1$ ) med kræft, og vedrører populationer primært udgået fra vestlige lande. Tre artikler vedrører patienter med kræft i bred forstand (Larson et al. 2021; Rosenquist et al. 2022; Sosinsky et al. 2024), mens tre vedrører patienter med specifikke former for kræft, herunder pancreas cancer (kræft i bugspytkirtlen) (Casolino et al. 2021), glioblastom (en aggressiv hjernetumor) (Goodman et al. 2022), og lungekræft (Yu et al. 2019). Tre af de seks artikler vedrører specifikt patienter med udbredt og uhelbredelig kræft (Goodman et al. 2022; Larson et al. 2021; Yu et al. 2019). De seks artikler vurderes samlet set at være repræsentative for patientgruppen *udbredt og uhelbredelig kræft*. Artiklerne vedrører klinisk brug af genetisk diagnostik hos patienter med kræft, herunder af tumor (somatisk analyse) og/eller normalt væv (germline analyse) med omfattende genetisk diagnostik med WGS ( $n=2$ ), WES ( $n=2$ ) eller begge metoder ( $n=2$ ), og vurderes at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

I artiklerne beskrives kræft, herunder udbredt og uheldelig kræft, at være genetisk drevne sygdomme, karakteriseret ved betydelig genetisk kompleksitet og heterogenitet, og hvor genetisk diagnostik fremhæves som centralt for korrekt diagnostik og risikostratificering, med behandlingsmæssig betydning for patienterne. Foreneligt hermed indgår genetisk diagnostik i de eksisterende WHO-klassifikationer fx for hjernetumorer, ligesom en klinisk retningslinje fra amerikanske faglige organisationer anbefaler, at der tilbydes omfattende genomisk diagnostik fx med WGS hos patienter med glioblastom hvor det skønnes at kunne have behandlingsmæssig konsekvens (Goodman et al. 2022).

Diagnostisk udbytte beskrives varierende, og afhænger bl.a. af om der er tale om *somatisk analyse* af tumorvæv for molekulære targets til målrettet behandling af patientens kræft, eller *germline analyse* af normalt væv for en underliggende arvelig (germline) prædisposition, med helbredsmæssige konsekvenser både for patienten og andre familiemedlemmer. For eksempel: Ved *somatisk analyse* var forekomsten af targeterbare varianter typisk høj, men varierede på tværs af forskellige kræfttyper, fra få % til 100%, men typisk fra ca. 20% til 100% i de tre studier der vedrører patienter med kræft i bred forstand (Larson et al. 2021; Rosenquist et al. 2022; Sosinsky et al. 2024). Andelen af targeterbare varianter varierede desuden afhængigt af sekventeringsmetode og diagnostisk strategi, og var typisk højere ved omfattende genomisk udredning med fx WGS end ved målrettet sekventering med genpanel, hvilket bl.a. relateres til bredere analyse, samt en bedre detektion af genomiske markører som fx homolog rekombinations defekt (HRD) og tumor mutational burden (TMB). Forekomsten af targeterbare varianter beskrives desuden at være stigende over tid, formentlig relateret til identifikation af nye targets og nye behandlingstilbud. Ved *germline analyse* fandtes prædisponerende germline varianter i en række cancer gener, med højest forekomst fx hos patienter med ovarie cancer (æggestokkræft) (estimeret hos 4-13%) og pancreas cancer (estimeret hos 2-8%) i to studier der opgjorde dette (Casolino et al. 2021; Sosinsky et al. 2024).

Klinisk effekt af genetisk diagnostik beskrives overordnet som afgørende ift. diagnostisk afklaring med mulig behandlingsmæssig konsekvens, men afhænger af om der er tale om somatisk eller germline analyse. Klinisk effekt af *somatiske varianter* beskrives som at bidrage til diagnostisk afklaring, herunder diagnose, klassificering og risikostratificering, samt guide behandlingsvalg ved at forudsige respons på (eller resistens eller toksicitet overfor) målrettet behandling, fx ved påvisning af genetiske varianter eller genomiske markører, der kan fungere som molekulære targets for behandling. Omfattende genomisk diagnostik som WGS kan bidrage med ny/yderligere genetisk viden, der kan vejlede om (nye) behandlingsvalg. Somatiske varianter bidrager desuden med prognostisk viden, fx om forventet langsigtet klinisk effekt eller (progressionsfri) overlevelse. Tværfaglig specialiseret samarbejde, fx i form af molekylær tumor board (MTB), ser ud til at forbedre outcome for kræftpatienter. For eksempel: Andelen af patienter, der oplevede klinisk effekt (defineret som stabil sygdom, delvis eller fuld respons) af en MTB-anbefalet målrettet behandling, var 42-100%, og i ét studie, der opgjorde klinisk effekt sammenlignet med kontrolgruppe, havde patienter der modtog MTB-anbefalet målrettet behandling signifikant bedre progressionsfri overlevelse end patienter der modtog standardbehandling (Larson et al. 2021). I et stort studie fra Holland af patienter med fremskreden kræft fandt WGS 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 (Rosenquist et al. 2022).

Klinisk effekt af en præcis genetisk diagnostik i form af en *germline prædisposition* beskrives som vigtig for diagnose, risikovurdering og prognose, med betydning for klinisk håndtering for patient og evt. pårørende. For eksempel havde patienter med prædisponerende germline varianter (signifikant) tidligere sygdomsdebut, og øget livstidsrisiko for udvikling af kræft end patienter uden prædisposition (Casolino et al. 2021; Sosinsky et al. 2024). Påvisning af en germline prædisposition har behandlingsmæssig betydning i forskellige

kræfttyper, fx adgang til målrettet behandling eller evt. kliniske forsøg. Desuden er der mulighed for familieudredning, og mulighed for langsigtet overvågning og evt. forebyggelse eller tidlig intervention ved (ny) kræft hos patient og pårørende.

Nogle studier nævner generelle udfordringer pga. det komplekse genetiske landskab ved tumorer, hvor mange forskellige genetiske/genomiske varianter kan have klinisk betydning, hvilket understreger behovet for specialiseret multidisciplinært samarbejde. Flere studier nævner begrænsninger i form af heterogene studiepopulationer og metoder (fx til sekventering eller valg af biomarkører), samt begrænset sammenligning af standardbehandling og målrettet behandling og/eller kombinationsbehandling, og generelt få randomiserede kontrollerede kliniske forsøg. Desuden nævnes forskelligartet rapportering af outcome samt risiko for studie- og publikationsbias, hvilket samlet gjorde det vanskeligt at sammenligne klinisk effekt fx af målrettet behandling. 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.

### Evidenssyntese

De seks 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 molekylært tumor board (MTB), med inklusion af 14 studier med i alt 3,328 patienter, hvoraf hovedparten havde udbredt og uhelbredelig kræft uden yderligere standard-of-care behandling. 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 (somatisk og germline 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).

Tre sekundærartikler vedrørende specifikke former for kræft:

4. Systematisk review og meta-analyse af Casolino et al. med inklusion af i alt 60 studier med n>20 voksne med pancreas cancer (kræft i bugspytkirtlen), herunder genetisk diagnostik af tumor og normalt væv (germline) med forskellige genetiske metoder, inkl. WES/WGS i n=10 studier (Casolino et al. 2021).
5. 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).
6. Systematisk review og meta-analyse af Yu et al. med inklusion af 31 randomiserede kontrollerede forsøg (Randomised Controlled Trial, RCT) med immunterapi, omfattende i alt 14,395 patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), herunder analyse på patient-niveau hos 1833 patienter med genetisk analyse af tumor bl.a. med WES (Yu et al. 2019).

*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, hvoraf hovedparten havde udbredt og uhelbredelig kræft uden yderligere standard-of-care behandling. 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 konventionel behandling.

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 tumor og normalt væv 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 (tumor + germline) 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-undersøgelse 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:

- 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 tumor og normalt væv (germline) 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 tumor og normalt væv muliggjorde samtidig påvisning af somatiske og germline varianter. Forekomsten af somatiske mutationer varierede på tværs af forskellige kræfttyper: Fx fandtes små varianter og CNV'er i hhv. 94% og 58% af glioblastomer, mens sarkom viste den højeste forekomst af targeterbare strukturelle varianter på 13%. Andelen af somatiske mutationer i gener angivet i the National Genomic Test Directory for Cancer (NGTDC) for den relevante kræfttype var høj, men varierende; fx >50% ved glioblastom, melanom, lunge- og colon- adenokarcinom. Pan-genomiske 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 serøse ovariecancer, hvoraf de 30% var associeret med germline varianter, hvilket understreger værdien af kombineret somatisk og germline analyse.

### *Klinisk effekt*

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: Fx påvirkede CDKN2A patientens udfald mest alvorligt, sv.t. dets sammenhæng med high-grade sygdom og dårlig prognose. Pan-genomiske 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.

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.

På baggrund af resultaterne konkluderer forfatterne, at WGS fuldt ud kan karakterisere det genomiske landskab af en tumor, inkl. somatiske varianter, 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 fravær eller tilstedeværelse af specifikke mutationer. Ved yderligere forskning, med kobling af kliniske, genomiske og helbredsmæssige data, samt mere omfattende tumorprofilering, kan analyserne forfines, med bedre prognostiske og prædiktive biomarkører, hvilket kan forbedre resultaterne for patienter med kræft.

Forfatterne nævner begrænsninger ifa. 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.

*Tre sekundærartikler vedrørende specifikke former for kræft:*

Ad. 4:

Systematisk review og meta-analyse af Casolino et al. inkluderer 60 studier med n>20 voksne med pancreas cancer (kræft i bugspytkirtlen), herunder genetisk diagnostik af tumor og normalt væv (germline) med forskellige genetiske metoder, inkl. WES/WGS i n=10 studier. Formålet er at undersøge forekomsten af en undergruppe af patienter med pancreas ductal adenocarcinom (PDAC) med homolog rekombinations defekt (HRD). Dette skyldes, at påvisning af HRD hos PDAC-patienter har behandlingsmæssig konsekvens, hvorfor præcisionsmedicin kan forfines ved identifikation af HRD ud over hvad standard genpaneler kan påvise (Casolino et al. 2021).

*Diagnostisk udbytte*

Forekomsten af germline varianter varierede fra 0,2% til 3,8% i seks velkendte HRD-gener. Prævalensen af HRD var højest ved WES/WGS (24-44%), der tillader udvidet genomisk analyse inkl. genomiske ar og andre signaturer (der fungerer som surrogat-markører for HRD), sammenlignet med targeteret NGS-analyse (14,5-16,5%), der alene tillader analyse på gen-niveau.

*Klinisk effekt*

Klinisk effekt af at identificere HRD hos PDAC-patienter omfatter:

- Behandlingsmæssig betydning, fx forudsige respons på/følsomhed for fx platinbaseret kemoterapi, PARP-hæmmere eller evt. immunterapi, og kan potentielt give adgang til kliniske forsøg.
- Germline varianter i HRD-gener har prognostisk betydning, fx er BRCA1/2 forbundet med bedre outcome ved vedligeholdelsesbehandling med PARP-hæmmer.
- Germline varianter i HRD-gener er forbundet med øget livstidsrisiko for kræft, og bidrager derved til risikovurdering og forebyggelse af kræft hos patienter og pårørende gennem overvågning.

Forfatterne konkluderer, at HRD udgør en udbredt og klinisk relevant pathway i PDAC, og at resultaterne understøtter de aktuelle anbefalinger med rutinemæssig screening for germline varianter hos PDAC-patienter i en række gener, ud over BRCA1/2. Surrogatmarkører for HRD, fx genomiske ar og andre mutationssignaturer, kan påvise flere HRD-patienter sammenlignet med analyse på gen-niveau. Integreret HRD-vurdering, med både germline- og somatisk analyse, kan hjælpe klinisk beslutningstagen, selv i tidlige sygdomsstadier, men der er behov for standardisering og optimering af disse biomarkører, samt validering i kliniske forsøg. Der er derfor behov for yderligere forskning for at forstå den komplekse biologi af HRD i PDAC og dets prædiktive værdi ud over kernegenerne.

Forfatterne nævner teknologiske begrænsninger ifa. at WGS tilbyder omfattende identifikation af HRD, med integreret analyse af alle genomiske events, men står overfor barrierer ifa. adgang til biopsimateriale, omkostninger og komplekse data. WES er mere tilgængeligt, men kan overse vigtige genomiske varianter udenfor de kodende områder. Targeteret sekventering leverer omfattende analyse af udvalgte gener, og rummer praktiske og økonomiske fordele trods begrænsninger. Forfatterne bemærker, at studiets konklusioner bør tolkes med forsigtighed pga. begrænsninger i de tilgængelige data, heterogene studiepopulationer og metoder, og potentiel bias i studier og publiceringer.

Ad. 5:

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) om udredning og håndtering af voksne patienter med glioblastom (en aggressiv hjernetumor), herunder genetisk diagnostik af tumor (somatic analyse) med WES/WGS. Formålet er at opdatere vejledningen med nyeste viden, inkl. betydningen af molekulære undersøgelser til diagnosticering, 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 molekulære karakteristika, eller til vurdering af egnethed til kliniske forsøg.

#### *Diagnostisk udbytte*

Glioblastom er molekulært 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 molekulære 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 molekulær 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 molekulære ændringer i glioblastom over tid og efter behandling. Dette har givet større forståelse af den genetiske heterogenitet ved glioblastomer, samt integration af molekulære karakteristika i klassifikationssystemet og i målrettede behandlinger. Nylige kliniske forsøg uden molekulære kriterier har givet skuffende resultater, hvilket understreger vigtigheden af at integrere molekulære karakteristika i forsøgsdesignet. Der er dog fortsat behov for bedre forståelse af den betydelige molekulære 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.

Ad. 6:

Systematisk review og meta-analyse af Yu et al., med inklusion af 31 randomiserede kontrollerede forsøg (Randomised Controlled Trial, RCT) med immunterapi, omfattende i alt 14,395 patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), herunder analyse på patient-niveau hos 1833 patienter, med genetisk analyse af tumor bl.a. med WES. Formålet var at belyse klinisk effekt af forskellige målrettede behandlinger, herunder identificere de mest optimale behandlinger/behandlingsstrategier og biomarkører (Yu et al. 2019).

#### *Klinisk effekt*

Sammenlignet med konventionel terapi var immunterapi, især pembrolizumab med platinbaseret kemoterapi, forbundet med signifikant længere samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS). WES viste, at biomarkører som tumor mutational burden (TMB) og PD-L1-ekspresion, både individuelt og kombineret, var effektive prädiktive og prognostiske biomarkører til at forudsige respons på præcisions-immunterapi og patientoverlevelse. Supplerende undersøgelse af CD8+ T-celletumor-infiltrerende lymfocytter bidrog yderligere til at forudsige prognose ift. overlevelse. Mutationer i specifikke gener, bl.a. RYR1 og MGAM, var forbundet med øget respons på immunterapi og langvarig klinisk effekt.

Forfatterne konkluderer, at integrerede tumor-biomarkører, herunder TMB og PD-L1, kan være effektive til at forudsige respons på immunterapi samt prognose/overlevelse hos patienter med avanceret NSCLC, men resultaterne skal valideres prospektivt i stor skala.

Forfatterne nævner begrænsninger ift. sammenligning af patienter, der modtog tumorvacciner og cellulær immunterapi var begrænset pga. sparsomme data. Det samme var gældende for sammenligning af dobbelt- vs. enkelt-behandling med immunterapi. Desuden er resultater om biomarkører spredte, da ikke alle studier opgjorde både TMB og PD-L1. Endelig var analyse på patient-niveau begrænset af utilstrækkelige data ift. WES, hvor en integreret analyse af genomiske (WGS) data og multi-omics data (fx transcriptomics, proteomics) potentielt kunne have styrket resultaterne.

#### **Bemærkning vedr. evidens**

Litteraturgennemgangen omfatter fire systematiske reviews (heraf ét der inkluderer en klinisk retningslinje), der generelt vurderes at repræsentere en højere grad af evidens, samt ét ikke-systematisk review og ét primærstudie, der generelt vurderes at have en relativt lavere grad af evidens. På trods af variationer imellem de seks inkluderede artikler, beskrives overlappende fund vedr. diagnostisk udbytte og klinisk effekt, og studierne skønnes overordnet set at være repræsentative ift. patientgruppen.

En individuel vurdering af evidenskvalitet for de seks artikler via Silvi.ai er beskrevet i bilag 3. De fire systematiske reviews er klassificeret med evidenskvalitet 1a (n=1) og 2a (n=3), mens det ikke-systematiske review er klassificeret med evidenskvalitet 4. Primærartiklen repræsenterer en stor (national) prospektiv kohorte med god follow-up og er klassificeret med evidenskvalitet 1b. De seks artikler repræsenterer således varierende men dog relativt høj 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 men dog relativt solid evidens for anvendelse af WGS til patientgruppen blandt de seks inkluderede artikler.

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

## Internationale erfaringer

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

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

## Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen *udbredt og uheldredelig kræft* i sammenlignelige lande

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

### Danmark

Patientgruppen *udbredt og uheldredelig kræft for voksne ≥ 18 år* omfatter følgende indikationer:

1. Metastatisk kræft (solide tumorer)
2. Sarkom: Metastatisk eller recidiverende sarkom
3. Pancreascancer
4. Thymus epithel celle tumorer
5. Primære hjernetumorer

Tilbuddet inkluderer normalvævs-sekventering, dyb sekventering af tumoren samt total RNA-sekventering af tumoren. Yderligere information om indikationer og underliggende kriterier kan læses [her](#).

### England

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

1. Solide tumorer:
  - High-grade ovariecarcinom
  - Triple-negativ brystkræft
  - Kræft fra ukendt primær tumor
  - Solide tumorer hvor alle standard behandlingsmuligheder er udtømt
2. Sarkomer (ca. 50 undertyper) hvis det vurderes at bidrage til diagnostisk eller behandlingsmæssig afklaring.
3. Neurologiske tumorer (primære hjernetumorer) hvis det vurderes at bidrage til diagnostisk eller behandlingsmæssig afklaring.

Der tilbydes helgenomsekventering for både normalvæv og tumor samt ekspressionsarray analyse for flere indikationer, men ikke total RNA sekventering.

## Frankrig

The 2025 French Genomic Medicine Initiative ([PFMG 2025](#)) og the French National Health Authority (HAS) tilbyder helgenomsekventering til følgende overlappende indikationer indenfor *udbredt og uhelbredelig kræft*:

- Patienter med avanceret kræft og behandlingssvigt, der kan drage fordel af målrettet molekulær terapi som en del af et klinisk forsøg
- Unge under 40 år med en solid tumor der oplever behandlingssvigt
- Patienter med sjældne kræftformer (se liste [her](#)) der oplever behandlingssvigt
- Kræft fra ukendt primær tumor
- Patienter med 'ekstreme' tumor-fænotyper og ingen familiær historik og med normalt genpanel
- Patienter med kræft og alvorlig familie historik der tyder på prædisposition og med normalt genpanel.

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 *udbredt og uhelbredelig kræft* i sammenlignelige lande

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

For detaljeret gennemgang af overlap imellem tilbud om helgenomsekventering for patientgruppen *udbredt og uhelbredelig kræft* henvises til tabel herunder.

## Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

I anbefalingerne for patientgruppen *udbredt og uhelbredelig kræft* er anført, at Genomics England udfører helgenomanalyser på patienter med brystkræft, lungekræft og tarmkræft, og Genomics Sweden udfører helgenomanalyser på udvalgte patientgrupper, primært hæmatologisk kræft. I Holland udføres helgenomanalyser på alle patienter med uhelbredelig kræft og god almentilstand (Hartvig Foundation). Andre steder er det primært WES eller genpaneler, der benyttes til aktuelle patientgruppe og formål.

Det Australske Genom Center laver NGS på alle patienter med sjældne kræftformer, herunder sarkomer. Patienterne bliver behandlet på basis af de mutationer man finder. Hvis der ikke findes en targeteret behandlingsmulighed, bliver patienter behandlet med standardbehandlingen. I Frankrig køres et klinisk forsøg Multisarc, hvor patienterne randomiseres til NGS eller ikke NGS-drevet behandling.

I USA og Europa er man på de store Universitetshospitaler begyndt at undersøge patienter med pancreascancer for genmutationer i primær tumor eller metastaser eller i cirkulerende celle frit DNA med in-house

eller kommercielle genetiske test (bl.a. Foundation Medicine<sup>TM</sup>, Guardian<sup>TM</sup>, MSK-IMPACT<sup>TM</sup>). Patienter med meget stærke targeterbare NGS-ændringer tilbydes tilsvarende FDA godkendte behandlingsmuligheder. WGS tilbydes systematisk i Holland til cancerpatienter i regi af The Hartwig Foundation.

Der foreligger studier og kliniske cases af WGS ved thymus epithel celle tumorer, men der er ikke identificeret kliniske forsøg med WGS eller rapporterede resultater af klinisk indførelse af WGS ved thymom.

I Heidelberg foretages helgenomsekventering mhp. basket forsøg. I Boston udføres genpaneler. I Holland udføres helgenomanalyser på alle patienter med uhelbredelig kræft og god almentilstand (Hartwig Foundation). Andre steder er det primært WES eller genpaneler, der benyttes til aktuelle patientgruppe og formål.

### Overlappende indikationer i sammenlignelige lande for patientgruppen *udbredt og uhelbredelig kræft* (udgangspunktet er de danske indikationer)

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

Danmark: Indikationer for patientgruppen <i>udbredt og uhelbredelig kræft</i> , der tilbydes WGS i regi af NGC	England: Indikationer der tilbydes WGS i regi af NHS	Frankrig: Indikationer der tilbydes WGS i regi af PFMG 2025	Sverige: Indikationer der tilbydes WGS som førstevalg i regi af GMS på udvalgte hospitaler
Metastatisk kræft (solide tumorer)	Solide tumorer: <ul style="list-style-type: none"> <li>• High-grade ovariecarcinom</li> <li>• Triple-negativ brystkræft</li> <li>• Kræft fra ukendt primær tumor</li> <li>• Solide tumorer hvor alle standard behandlingsmuligheder er udtømt</li> </ul>	Omfattet af flere indikationer, herunder: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienter med avanceret kræft og behandlingssvigt, der kan drage fordel af målrettet molekylær terapi som en del af et klinisk forsøg</li> <li>• Unge under 40 år med en solid tumor der oplever behandlingssvigt</li> <li>• Patienter med sjældne kræftformer der oplever behandlingssvigt</li> <li>• Kræft fra ukendt primær tumor</li> <li>• Patienter med 'ekstreme' tumor-fænotyper og ingen familiær historik og med normalt genpanel.</li> <li>• Patienter med kræft og alvorlig familie historik der tyder på prædisposition og med normalt genpanel.</li> </ul>	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. Genomic Medicine Sweden har planer om at starte pilotprojekt omkring helgenomsekventering og RNA analyse for patientgruppen med solide tumorer ( <a href="https://genomicmedicine.se/en/solid-tumours/">https://genomicmedicine.se/en/solid-tumours/</a> ).  I forskningsartikel af Stranneheim et al. (Stranneheim et al., 2021) beskrives erfaringer med klinisk helgenomsekventering ved sjældne sygdomme og cancer fra universitetshospitalet i Stockholm i perioden 2015 til 2019. Vurderet ud fra de rekvirerede

Sarkom: Metastatisk eller recidiverende sarkom	Ca. 50 forskellige typer af sarkomer, hvis det vurderes at bidrage til diagnostisk eller behandlingsmæssig afklaring.	Kan være omfattet af flere af ovenstående indikationer.	analyser, blev helgenomsekventering tilbudt til indikationerne inherited cancer, hvori der kan være indikationer indenfor udbredt og uhelbredelig kræft.
Pancreascancer	Kan være omfattet af indikationer under gruppen Solide tumorer hvor alle standardbehandlingsmuligheder er udtømt, eller Kræft fra ukendt primær tumor.	Kan være omfattet af flere af ovenstående indikationer.	
Thymus epithel celle tumorer		Kan være omfattet af flere af ovenstående indikationer, bl.a. Sjældne kræftformer.	
Primære hjernetumorer	Neurologiske tumorer (primære hjernetumorer), hvis det vurderes at bidrage til diagnostisk eller behandlingsmæssig afklaring.	Kan være omfattet af flere af ovenstående indikationer.	

## 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

- Casolino R, Paiella S, Azzolina D, Beer PA, Corbo V, et al. 2021. Homologous Recombination Deficiency in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Prevalence Meta-Analysis
- 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
- 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
- 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
- Yu Y, Zeng D, Ou Q, Liu S, Li A, et al. 2019. Association of Survival and Immune-Related Biomarkers With Immunotherapy in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open.* 2(7):



## Ordforklaring

<b>CNV kopiantals-variation</b>	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.
<b>Diagnostisk udbytte ved genetisk undersøgelse</b>	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.
<b>French Genomic Medicine Initiative 2025 (PFMG2025)</b>	National strategi til udvikling af personlig medicin i Frankrig og implementering af helgenomsekventering til udvalgte indikationer i det offentlige sundhedsvæsen.
<b>Fænotype</b>	Det kliniske billede en genforandring forårsager.
<b>Genome-wide sekventering</b>	Samlet betegnelse for analyser, hvor man undersøger store dele af arvemassen på én gang. Se også omfattende genetisk undersøgelse, WES og WGS.
<b>Genomic Medicine Sweden (GMS)</b>	Nationalt forskningsbaseret initiativ der koordinerer implementering af personlig medicin i Sverige.
<b>Genomics England (GE)</b>	Organisation under National Health Service i England, der implementerer og koordinerer det nationale initiativ for genomisk medicin herunder implementering i det offentlige sundhedsvæsen.
<b>Genpanel</b>	Molekylærgenetisk metode til samtidig sekventering af et afgrænset antal gener.
<b>GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)</b>	Værktøj til graduering af kvalitet af evidens til brug ved kliniske retningslinjer.
<b>Heterogenitet</b>	Uensartet eller forskellig. Bruges fx til at beskrive stor forskellighed indenfor en gruppe.
<b>Klinisk effekt</b>	Bruges typisk om effekt af sundhedsfaglige tiltag eller behandlinger, vurderet som fx nye eller ændrede muligheder for behandling eller opfølgning.
<b>Kromosomal mikroarray</b>	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.
<b>Metaanalyse</b>	En kvantitativ analyse, der samler og analyserer data fra forskellige uafhængige studier, der alle har undersøgt det samme.
<b>NGC</b>	Nationalt Genom Center. Styrelse under Indenrigs- og Sundhedsministeriet, der har til opgave at udvikle og drive Danmarks nationale infrastruktur for personlig medicin.
<b>Omfattende genetisk undersøgelse</b>	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.
<b>PICO</b>	Akronym for Population, Intervention, Comparator og Outcomes. Model til fokusering af klinisk spørgsmål ved systematisk litteraturgennemgang.
<b>Primærlitteratur</b>	Publikation af originale forskningsresultater.
<b>Procestid</b>	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.
<b>RKKP-databaser</b>	Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram: landsdækkende kliniske kvalitetsdatabaser.
<b>Sekundærlitteratur</b>	Publikation, der indeholder bearbejdet data fra allerede publicerede studier.
<b>Sekundære fund/tilfældighedsfund</b>	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.
<b>Sjældne sygdomme</b>	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 <a href="#">National strategi for sjældne sygdomme (sst.dk)</a> .
<b>VUS</b> (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).
<b>WES</b> (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.
<b>WGS</b> (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)

<b>Baggrund</b>	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> ]).
<b>Søgetermer</b>	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.
<b>Inklusionskriterier</b>	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.
<b>Eksklusionskriterier</b>	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.

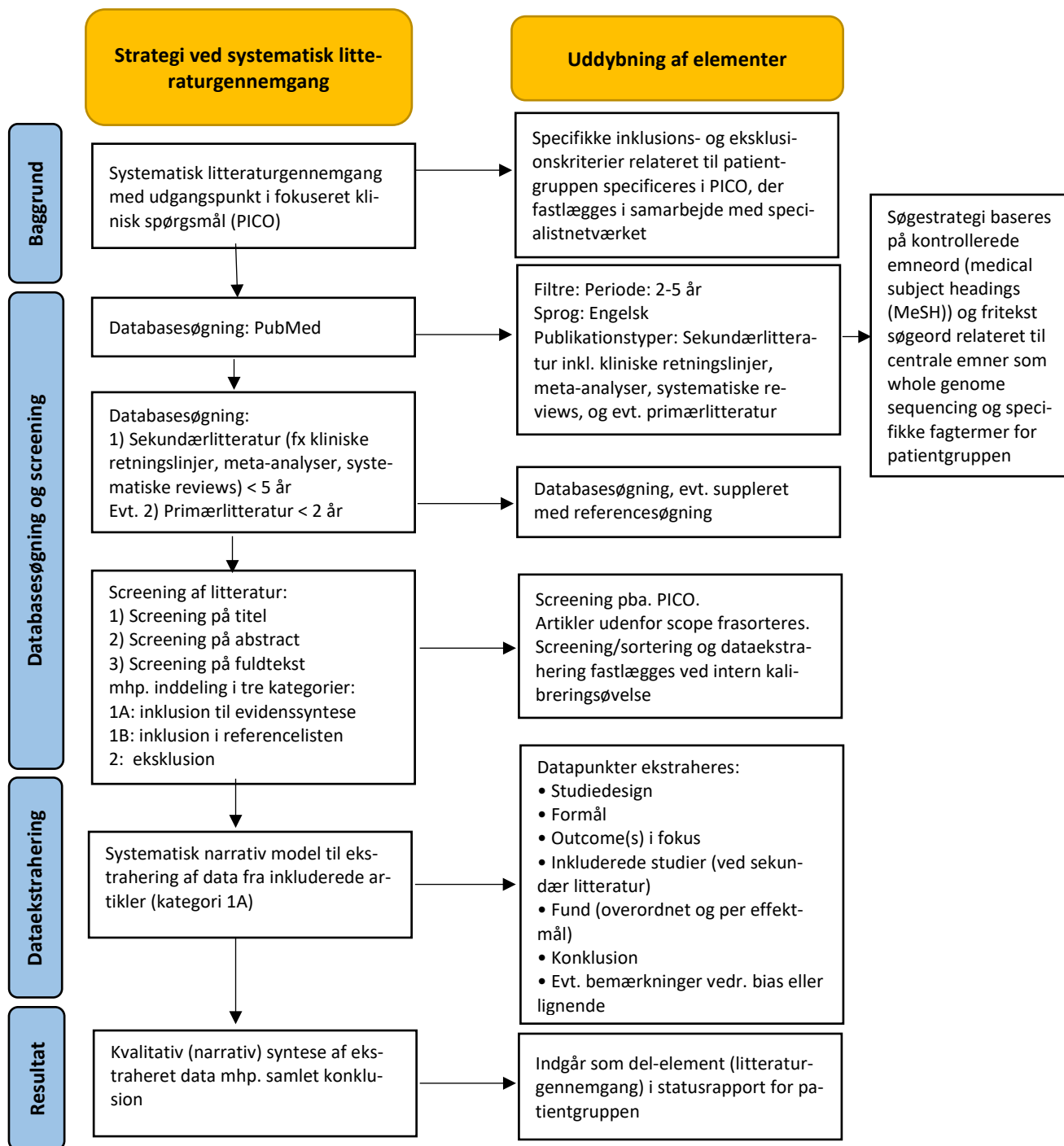
I de tilfælde, hvor Silvi.ai bidrager som reviewere, vil Silvi.ai vurdere kvalitet af evidens ud fra [Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence \(March 2009\)](#). Vurdering af evidenskvalitet fra Silvi.ai inddrages da i den samlede vurdering af artikler inkluderet i litteraturgennemgangen.

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 *udbredt og uhelbredelig kræft* ud fra PICO modellen til brug for den systematiske litteraturgennemgang i patientgruppen og
2. resultater for den systematiske litteraturgennemgang præsenteres.

#### Baggrund

Omfattende genetiske analyser, som helexomsekventering (WES) og helgenomsekventering (WGS), benyttes i stigende grad hos personer 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 *udbredt og uhelbredelig kræft*, med det formål at besvare følgende fokuserede kliniske spørgsmål (PICO):

#### Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

Hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering (WGS) hos personer med udbredt og uhelbredelig kræft, herunder hos patienter med metastatisk kræft (solide tumorer), sarkom, pancreas cancer, thymus epithelcelle tumorer eller primære hjernetumorer, som afgrænset i patientgruppen *udbredt og uhelbredelig kræft*?

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

#### Inklusionskriterier

##### Population (P)

- Voksne med udbredt og uhelbredelig kræft, herunder med metastatisk kræft (solide tumorer), sarkom, pancreas cancer, thymus epithelcelle tumorer eller primære hjernetumorer, som afgrænset i patientgruppen *udbredt og uhelbredelig kræft*.
- Tilstanden er som udgangspunkt opstået/diagnosticeret hos voksne >18 år.

##### Intervention (I)

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

##### Comparison (sammenligning (C))

- Ikke udført WES/WGS på tumurvæv 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 effekt mål (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 vedrører børn <18 år sv.t. afgrænsning af patientgruppen.
- Studier der ikke relaterer til patienter med kræft.
- WES/WGS foretaget som led i prænatal genetisk diagnostik.

### Begrundelse for afgrænsning:

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

### Intervention

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

### Begrundelse for afgrænsning:

WES/WGS baseret analyse er valgt mhp. fokusering af litteraturgennemgangen, selvom outcome (fx klinisk effekt af diagnostisk afklaring eller afklaring af behandlingsmuligheder) må formodes at være det samme uafhængigt af den anvendte metode. Omfattende genetiske analyser som WES/WGS adskiller sig dog fra målrettet/targeteret genetisk analyse på nogle områder, fx mulighed for hypoteseløs genetisk analyse og (ved germline analyse) risiko for sekundære fund eller tilfældighedsfund, hvilket taler for en særskilt vurdering af klinisk effekt ved WES/WGS.

## Outcome

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

## Begrundelse for afgrænsning:

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

Voksne  $\geq 18$  år med udbredt og uheldelig kræft, herunder:

1. Metastatisk kræft (solide tumorer)
2. Sarkom: Metastatisk eller recidiverende sarkom
3. Pancreascancer
4. Thymus epithel celle tumorer
5. Primære hjernetumorer

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. Fremsøgte artikler, samt artikler angivet af specialistnetværket, blev først screenet på titel og abstract, og herefter evt. på fuldtekst ud fra dels de generelle kriterier for inklusion/eksklusion, fx publikationstype, periode og sprog, dels ud fra kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Vi ekskluderede artikler, der ikke vedrører WES/WGS, og hvor der ikke blev rapporteret en form for klinisk effekt. Desuden blev artikler der vedrører få patienter (fx færre end 10-15 patienter) eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme ekskluderet, for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur

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

#### Søgeprotokol og udvælgelsesproces

Databasesøgning	Database	Dato for søgning
Sekundærlitteratur	PubMed	23/1 2024

#### Søgekriterier

Sprog	Engelsk
Periode	Sekundærlitteratur: 2018 – 23/1 2024
Publikationstyper	Sekundærlitteratur herunder practice guideline, meta-analyse, systematisk review, Health Technology Assessment, expert opinion, consensus statement, expert statement, joint position paper, scientific statement

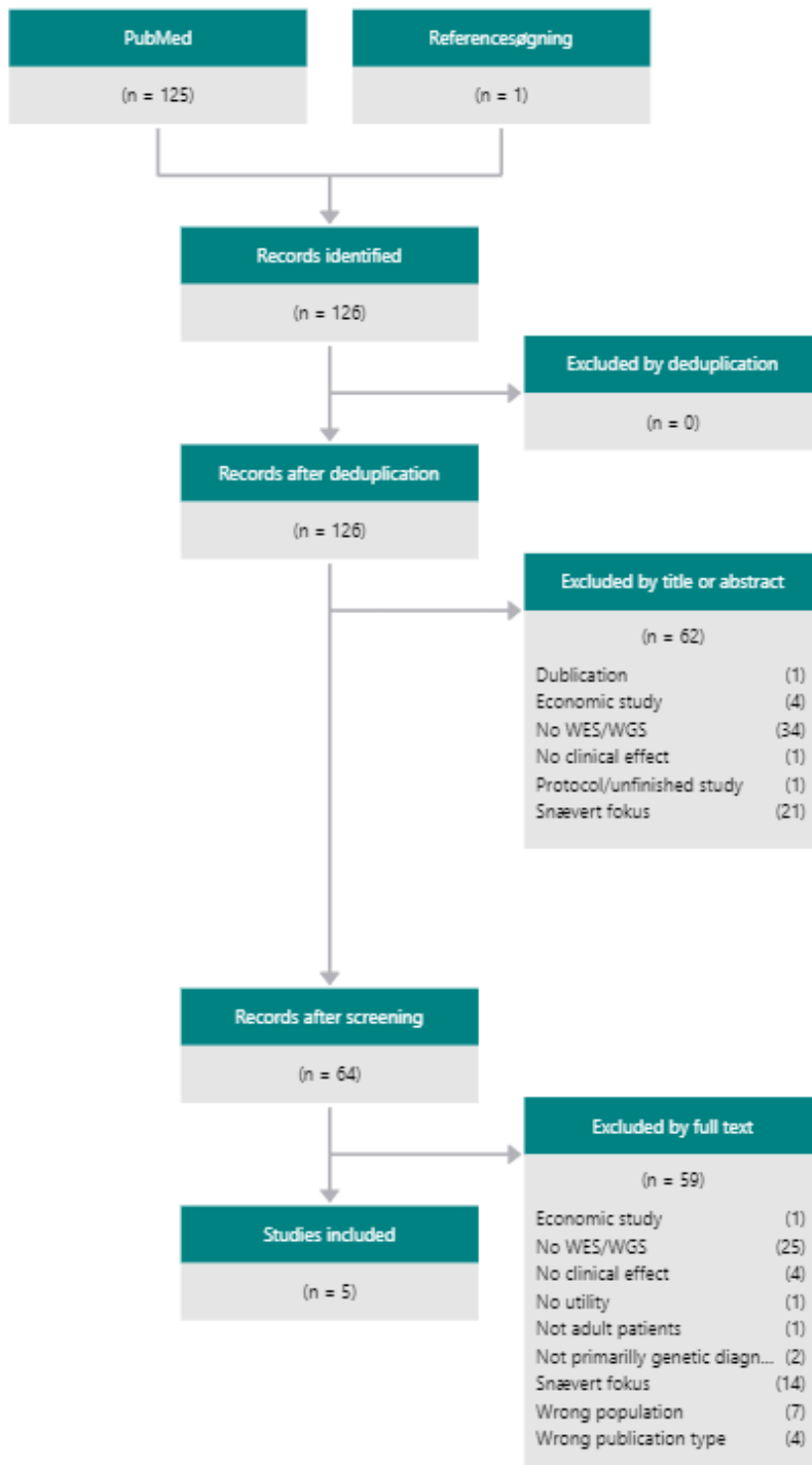
## Søgeprotokol - sekundærlitteratur

Search	Query	Results
#1	Search: "neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "metastatic solid tumour*"[text word] OR "metastatic solid tumor*"[text word] OR "metastatic cancer*"[text word] OR "incurable cancer*"[text word] OR "Disseminated cancer*"[text word] OR "metastatic tumour*"[Text Word] OR "metastatic tumor*"[Text Word] Sort by: Publication Date	<a href="#">2,539,510</a>
#2	Search: (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word]) OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "Exome sequenc*"[text word] OR "Genome sequenc*"[text word]) AND ("neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "metastatic solid tumour*"[text word] OR "metastatic solid tumor*"[text word] OR "metastatic cancer*"[text word] OR "incurable cancer*"[text word] OR "Disseminated cancer*"[text word] OR "metastatic tumour*"[Text Word] OR "metastatic tumor*"[Text Word]) Sort by: Publication Date	<a href="#">20,957</a>
#3	Search: (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title] NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion*"[Title] OR "consensus statement*"[Title] OR "consensus guideline*"[Title] OR "expert statement*"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "position statement*"[Title] OR "scientific statement*"[Title])) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole exome"[Text Word] OR "whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WES"[Text Word] OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word]) OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "Exome sequenc*"[text word] OR "Genome sequenc*"[text word]) AND ("neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "metastatic solid tumour*"[text word] OR "metastatic solid tumor*"[text word] OR "metastatic cancer*"[text word] OR "incurable cancer*"[text word] OR "Disseminated cancer*"[text word] OR "metastatic tumour*"[Text Word] OR "metastatic tumor*"[Text Word])) Sort by: Publication Date	<a href="#">224</a>
#4	Search: ("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion*"[Title] OR "consensus statement*"[Title] OR "consensus guideline*"[Title] OR "expert statement*"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "position statement*"[Title] OR "scientific statement*"[Title])) AND (((("whole genome sequencing"[MeSH Terms] 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 solid tumour*"[text word] OR "metastatic solid tumor*"[text word] OR "metastatic cancer*"[text word] OR "incurable cancer*"[text word] OR "Disseminated cancer*"[text word] OR "metastatic tumour*"[Text Word] OR "metastatic tumor*"[Text Word])) Sort by: Publication Date	<a href="#">126</a>
#5	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 "com-	<a href="#">125</a>

Search	Query	Results
	<p>ment"[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 solid tumour*"[text word] OR "metastatic solid tumor*"[text word] OR "metastatic cancer*"[text word] OR "incurable cancer*"[text word] OR "Disseminated cancer*"[text word] OR "metastatic tumour*"[Text Word] OR "metastatic tumor*"[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 indledningsvist i inklusion af fire sekundærartikler (Casolino et al. 2021; Goodman et al. 2022; Larson et al. 2021; Yu et al. 2019).

Referencer angivet af specialistnetværket blev screenet som beskrevet ovenfor, dvs. ud fra de samme kriterier som artikler fundet ved databasesøgning. Screeningen resulterede i inklusion af én primærartikel (Sosinsky et al. 2024). Vurdering af alle referencer fra specialistnetværket fremgår af oversigt sidst i dokumentet.

På grund af et relativt begrænset resultat fra databasesøgningen blev det besluttet at supplere med referencesøgning via referencer fra databasesøgningen. Dette resulterede i inklusion af én yderligere sekundærartikel (Rosenquist et al. 2022).

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

## Resumé af seks artikler inkluderet til evidenssyntese

### Forklaring til tabeller med resumé:

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

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

For uddybende information henvises til artiklerne.

### Sekundærlitteratur

**Tabel: Baggrundsinformation for sekundærlitteratur vedr. udbredt og uheldelig kræft**

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations	Evidence level (Oxford)
Casolino et al. 2021	Homologous Recombination Deficiency in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Prevalence Meta-Analysis.	Patients with pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), covering 21,842 participants from 18 countries.	International (systematic review) / UK (authors)	Adults	Systematic Review and Meta-Analysis	We present a systematic review of the current literature on Homologous Recombination Deficiency (HRD) in PDAC with prevalence meta-analysis of the main clinically relevant HRD genes, with focus on germline variants to assess contribution of HRD genes to cancer susceptibility and potential intervention. Main outcomes were: pooled prevalence of somatic and germline mutations in the main	Genetic testing (germline and somatic) for pancreatic cancer with multiple methods including Sanger, gene panels, and whole exome/genome sequencing (WES/WGS), including WES/WGS in n=10 studies.	Technological limitations: WGS offers the most comprehensive method for HRD identification, with integrated analyses of all genomic events, but face barriers for clinical utility like biopsy availability, cost, and analytic complexity. WES is more accessible but may miss important events outside the coding exome or outside cancer genes. Targeted sequencing delivers comprehensive genomic information on selected genes	2a (systematic review and meta-analysis of studies with a broad spectrum of methods and patient types)

						HRD genes and prevalence of germline mutations. We included 60 studies with n>20 patients in the systematic review (57 in meta-analysis). PROSPERO CRD42020190813.		and offers practical and financial advantages, despite some limitations. Results should be interpreted cautiously due to imitations for the review, including: Limited data on patient characteristics, heterogeneous studies/methods, and potential study- and publication bias.	
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 sec-	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 re-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 enrich-	2a (broad systematic review of relevant articles)

						tion: “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).		ment. WES necessitates exon enrichment and thorough data analysis. WGS provides a comprehensive view but is costly and requires extensive data analysis, with many identified alterations that may not be therapeutically targetable or relevant to diagnosis.	
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	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	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 deter-	2a (Systematic review of studies with mixed follow up and varying quality)



			Netherlands.			with multiple prior lines of therapy.		mine 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 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 (non-systematic). 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)
Yu et al. 2019	Association of Survival and Im-	Patients with non-small cell lung cancer	International	Adults	Systematic literature	A systematic literature search of PubMed, EMBASE, and Cochrane Central	NGS including whole-exome sequencing	This study has several limitations: First, subgroup analyses among patients	1a (meta-analysis of large amount of studies of moderate to high quality)

	<p>mune-Related Biomarkers With Immunotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis and Individual Patient-Level Analysis.</p>	<p>(NSCLC). 14,395 patients were included in the meta-analysis, and 1833 patients were included in the individual patient-level study.</p>	<p>(systematic review) / China (authors)</p>		<p>Review and meta-analysis.</p>	<p>Register of Controlled Trials for RCTs published up to June 2018. English-language randomized clinical trials (RCT) that measured overall survival (OS), progression-free survival (PFS), or objective response rate comparing immune checkpoint inhibitors, tumor vaccines, or cellular immunotherapy with conventional therapy for patients with advanced or metastatic NSCLC were included. We included n=31 immunotherapy RCTs encompassing 14,395 patients; and multicohort data included NGS data from 1833 patients.</p>	<p>(WES) in tumor (somatic analysis)</p>	<p>who received tumor vaccines and cellular immunotherapy was limited due to limited data. Second, patient data were limited regarding dual immunotherapy vs a single agent, thus potential benefit of dual immunotherapy in NSCLC remained unclear. Third, the results about biomarkers are scattered, as some patients did not receive quantification of both PD-L1 and TMB. Fourth, interpretation in the ICI cohorts was restricted to an inadequate type of data owing to mainly using exome data; therefore, an integrated analysis based on multidimensional /multiomics data might represent a powerful explanation of our findings.</p>	
--	---	--	--	--	----------------------------------	--	--	--	--

**Tabel: Resultater for sekundærlitteratur vedr. udbredt og uheldelig kræft**

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Casolino et al. 2021	Homologous recombination deficiency (HRD) identifies a clinically relevant subgroup of patients with pancreatic cancer (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC), but, clinically relevant HRD is still poorly defined and variably reported. This systematic review and meta-analysis aimed to define the prevalence of HRD in pancreatic ductal adenocarcinoma.	Prevalence of germline mutations ranged from 0.2% to 3.8% in six better-characterized HRD genes, with similar rates between sporadic and familial cases. HRD prevalence ranged between 14.5%-16.5% through targeted NGS, and 24%-44% through WES/WGS allowing complementary genomic analysis, including genomic scars and other signatures (surrogate markers of HRD) beyond gene-level analyses alone. Because of generally poor reporting, it was not possible to systematically assess HRD prevalence variations according to disease stage or patient age, but no substantial discrepancies were reported.	Recognizing the subgroup of PDAC patients with HRD has therapeutic and preventative implications. Thus, identifying patients with HRD beyond the use of standard gene panels may refine precision medicine in this disease. Clinical utility of identifying HRD in PDAC patients includes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HRD has therapeutic implications, i.e. predict therapeutic response for platinum-based chemotherapy, or sensitivity to other therapies such as PARP inhibitors or potentially immunotherapy, thus may enable access to clinical trials.</li> <li>• Germline variants in HRD genes has prognostic potential, e.g. BRCA1/2 are associated with improved outcome for patients on maintenance therapy with PARP inhibitor.</li> <li>• Germline HRD-variants confer cancer susceptibility, inform risk assessment and cancer prevention in</li> </ul>	FIG 2. Overview of HRD identification and clinical implications. TABLE 4. Clinical Recommendations on HRD Testing (including HR-related cancer susceptibility genes)	HRD constitutes a prevalent and clinically relevant pathway in PDAC. Our results support the current recommendations from the National Comprehensive Cancer Network, with routine screening for germline variants in PDAC patient at diagnosis for BRCA1/2 and beyond, including ATM, CDKN2A, PALB2, STK11, TP53, MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2, and potentially FANC genes and CHEK2. Surrogate markers of HRD, like genomic scarring and mutational signatures, can identify more HRD patients compared to gene-level approaches. However, a clinically applicable diagnostic is yet to be developed to effectively capture these. Integrated HRD assessment, with both germline and somatic analysis, may be ideal for informing therapeutic decisions, even in early-stage disease. However, efforts are needed to harmonize HRD definition and identify optimal biomarkers for treatment selection. Although surrogate markers can enhance HRD detection, they require validation in clinical trials and improved diagnostics. Further research, including integrated WES/WGS and transcriptomic profiling, along with functional analyses, is necessary to unravel the complex biology of HRD in PDAC and understand the predictive

			patients and relatives through surveillance.		value of HRD aberrations beyond core genes.
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 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.	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 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.	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 agents, have limited activity in progressive glioblastoma, repeat molecular testing could be valuable for eligible patients in clinical trials based on targeted therapy.	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 diversity, 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>

<p>Larson et al. 2021</p>	<p>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 that include clinical benefit (CB), response, and/or progression-free survival (PFS).</p>	<p>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.</p>	<p>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 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.</p>	<p>TABLE 1. Clinical Outcome of MTBs - Cross-Sectional Cohort Studies. Table 2: Clinical Outcome of MTBs - Before-after studies.</p>	<p>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 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.</p>
---------------------------	--	--	---	--	--

<p>Rosenquist et al. 2022</p>	<p>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.</p>	<p>Genetic findings in selected studies include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 were altered only for 10%.</li> <li>• The Hartwig Foundation in The Netherlands performs clinical WGS on tumor-normal pairs for advanced-stage cancer in &gt;40 hospitals, with &gt;6000 adults analyzed since 2016. For 70% of patients, one or more actionable variant was found.</li> <li>• Genomics England's 100,000 Genome Project has recruited &gt;20,000 patients with cancers, with actionable variants identified in &gt;50% of cases.</li> </ul>	<p>Studies exploring clinical utility of genomic testing include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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%.</li> <li>• In Genomics England Pilot with 500 CLL-patients recruited into clinical trials, WGS significantly improved prediction of progression-free survival compared to single-gene test.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>Clinical utility of genetic information in oncology include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aids with diagnosis and prognosis.</li> <li>• Establish familial risk.</li> </ul>	<p>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 panel sequencing) to establish the "tipping point". 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</p>	<p>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 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>
-------------------------------	---	---	--	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 either alone or in combination.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Direct treatment decisions beyond predicting response to a particular targeted therapy, e.g. risk stratification or guide therapy decisions.</li> <li>• Genetic analysis of tumor may help predict or monitor response to treatment, or predict progression-free-, or overall survival.</li> <li>• WGS may add clinically relevant information, compared to targeted NGS, e.g. clarify uncertain diagnosis, inform prognosis, or guide (new) treatment decisions.</li> <li>• Moreover, germline data, often not available from targeted NGS, allows identification of cancer predisposition and pharmacogenomic information.</li> </ul>	CGI knowledge bases.	
Yu et al. 2019	To evaluate the association of clinical outcomes with immune checkpoint inhibitors, tumor vaccines, and cellular immunotherapy in patients with advanced NSCLC and to explore	Not reported	Compared with conventional therapy, immunotherapy, particularly pembrolizumab with platinum-based chemotherapy, was associated with significantly longer overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). WES showed that tumor mutation burden (TMB) and PD-L1 expression, individually and combined, were promising	Figure 2. Survival Analysis of Patients Stratified by Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Expression or Tumor Mutation Burden (TMB). Figure	Integrated tumor microenvironment-based biomarkers may be an effective means to predict responsiveness to immunotherapy for patients with advanced non–small cell lung cancer (NSCLC): Immunotherapies showed promising clinical outcomes for patients with NSCLC, and the combined use of PD-L1 expression and TMB was found to be a promising biomarker to evaluate patients’ survival and response to precision immunotherapy. The further combination of

	appropriate strategies, candidates, and predictors.		predictive and prognostic biomarkers for response to precision immunotherapy and patient survival including predicted progression-free survival (PFS). Addition of CD8+ T-cell tumor-infiltrating lymphocytes improved prognosis predictions. Mutations in specific genes, including RYR1 and MGAM, were identified as potentially associated with increased responsiveness to immunotherapy and durable clinical benefits.	3. Joint Association of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Expression and Tumor Mutation Burden (TMB) With Survival in Checkpoint Blockade.	CD8+ T-cell tumor-infiltrating lymphocytes, PD-L1 expression, and TMB was associated with reliable prognosis. The predictive value of that combination needs to be prospectively validated in large-scale.
--	---	--	---	---	--

## Primærlitteratur

**Tabel: Baggrundsinformation for primærlitteratur vedr. udbredt og uhelbredelig kræft**

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	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	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	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	1b (Large prospective cohort study, good follow-up)



	100,000 Genomes Cancer Programme	cancers were excluded.				integrative WGS analysis covered 33 tumor types of 13,880 tumor samples, consisting of 13,311 fresh-frozen (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.		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 infrastructure but also improve tissue pathways and turnaround times for informed clinical decision-making, together the development of knowledge and skills of the multi-professional workforce supporting cancer care.	
--	----------------------------------	------------------------	--	--	--	---	--	--	--

**Tabel: Resultater for primærlitteratur vedr. udbredt og uheldelig kræft**

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
---------	-----	------------------	---------------------------	---------------	------------

<p>Sosinsky et al. 2024</p>	<p>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 course clinical, treatment and long-term survival data to highlight the learnings from the Cancer Programme and the implications for clinical care.</p>	<p>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. &gt;50% in glioblastoma, low-grade glioma, melanoma, lung and colon adenocarcinoma. Analysis for pangenomic markers, such as homologous recombination deficiency (HRD) 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><b>Clinical utility of somatic findings:</b> Clinically relevant somatic mutations were found in 20–49% among multiple cancer types, and in &lt;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 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</p>	<p>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</p>	<p>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 tumor 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>treated with platinum therapies.</p> <p>Overall, clinical utility of somatic findings includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Information on diagnosis, classification, risk-stratification and prognosis i.e. overall survival.</li> <li>• May predict response (or toxicity) to treatment and direct treatment, including access to clinical trials.</li> </ul> <p><b>Clinical utility of germline findings:</b></p> <p>Paired tumor and normal WGS allowed simultaneous detection of somatic and germline variants. Patients with predisposing germline 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"><li>• Information on diagnosis and prognosis (i.e. age of onset and overall survival).</li><li>• Implications for patient management e.g. eligibility for treatment.</li><li>• Enables family genetic testing.</li></ul>		
--	--	--	--	--	--

### Referencer til evidenssyntesen

- Casolino R, Paiella S, Azzolina D, Beer PA, Corbo V, et al. 2021. Homologous Recombination Deficiency in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Prevalence Meta-Analysis
- 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
- 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
- Yu Y, Zeng D, Ou Q, Liu S, Li A, et al. 2019. Association of Survival and Immune-Related Biomarkers With Immunotherapy in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open.* 2(7):

### 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 specialist-netværket	Vurdering efter screening	Begrundelse for vurdering
<b>Sekundærlitteratur</b>		
Fougner V, Hasselbalch B, Lassen U, Weischenfeldt J, Poulsen HS, Urup T. Implementing targeted therapies in the treatment of glioblastoma: Previous shortcomings, future promises, and a multi-modal strategy recommendation. <i>Neurooncol Adv.</i> 2022 Sep 28;4(1):vdac157. doi: 10.1093/noajnl/vdac157. PMID: 36325372; PMCID: PMC9616055	Ekskluderet	Outcome – teoretisk klinisk outcome, fokus på kliniske forsøg
Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer. <i>Lancet</i> 2020;395:2008-20.	Ekskluderet	Intervention <WES/WGS
Lee MS, Pant S. Personalizing medicine with germline and somatic sequencing in advanced pancreatic cancer: current treatments and novel opportunities. <i>Am Soc Clin Oncol Educ Book</i> 2021;41:1- 13.	Ekskluderet	Intervention <WES/WGS
Oberndorfer F, Genomic alterations in thymoma—molecular pathogenesis? <i>J Thorac Dis</i> 2020;12(12):7536-7544	Ekskluderet	Intervention <WES/WGS og snævert fokus
Girard N. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† <i>Annals of Oncology</i> 26_2015	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2018
<b>Primærlitteratur</b>		

Priestley P, Baber J, Lolkema MP, Steeghs N, de Bruijn E, et al. Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours. Nature. 2019 Nov;575(7781):210-216. doi: 10.1038/s41586-019-1689-y. PMID: 31645765; PMCID: PMC6872491	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Nørøxe DS, Yde CW, Østrup O, Michaelsen SR, Schmidt AY, Kinalis S, Torp MH, Skjøth-Rasmussen J, Brennum J, Hamerlik P, Poulsen HS, Nielsen FC, Lassen U. Genomic profiling of newly diagnosed glioblastoma patients and its potential for clinical utility - a prospective, translational study. Mol Oncol. 2020 Nov;14(11):2727-2743. doi: 10.1002/1878-0261.12790. PMID: 32885540; PMCID: PMC7607169	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Sosinsky A, Ambrose J, Cross W, Turnbull C, Henderson S, et al. 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. 2024 Jan 11. doi: 10.1038/s41591-023-02682-0. Epub ahead of print. PMID: 38200255.	Inkluderet	
Zehir, A. et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. Nat. Med. 23, 703–713 (2017).	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Cancer Genome Atlas research Network. Integrated genomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer Cell 2017;32:185-203.e113.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Pishvaian MJ, Bender RJ, Halverson D et al. Molecular profiling of patients with pancreatic cancer: initial results from the know your tumor initiative. Clin Cancer Res 2018;24:5018-27.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021

Radovich M, The Intergrated genomic landscape of thymic epithelial tumors. Cancer Cell. 2018 February 12_33(2) 244_258)	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Massoth LR, Pan-Cancer Landscape Analysis Reveals Recurrent KMT2A-MAML2 Gene Fusion in Aggressive Histologic Subtypes of Thymoma. JCO Precis Oncol 4:109-115. 2020	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Enkner F, Molecular Profiling of Thymoma and Thymic Carcinoma: Genetic Differences and Potential Novel Therapeutic Targets Pathol Oncol Res 2017;23:551- 64	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Wang H, Mutational landscape of thymic epithelial tumors in a Chinese population_insights into potential clinical implications Gland Surg 2021;10(4):1410-1417	Ekskluderet	Intervention <WES/WGS
Merveilleux du Vignaux C. Systemic Therapy in Advanced Thymic Epithelial Tumors: Insights from the RYTHMIC Prospective CohortCurr. Treat. Options in Oncol. 2017	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021





**NATIONALT  
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center  
Ørestads Boulevard 5  
2300 København S

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

