



NATIONALT
GENOM CENTER

Statusrapport

Erfaringer med national implementering af helgenomsekventering

Patientgruppen
Hæmatologisk kræft



Indholdsfortegnelse

Formål og grundlag for statusrapporten	1
Specialistnetværk for patientgruppen <i>hæmatologisk kræft</i>.....	1
Patientgruppen <i>hæmatologisk kræft</i>	3
Ledelsesresumé.....	5
Resumé af patientcases.....	5
Resumé af klinikerinterview	7
Resumé af litteraturgennemgang.....	8
Resumé af internationale erfaringer	9
Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen <i>hæmatologisk kræft</i>.....	10
Udviklingsprojekt omkring klinisk implementering af WGS i udredning af akut myeloid leukæmi og højrisiko myelodysplastisk syndrom på AUH	11
Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver	13
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering	13
Klinikerperspektiv	18
Litteraturgennemgang.....	22
Internationale erfaringer	30
Referenceliste	34
Ordforklaring	35
Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data.....	1
Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang	3
Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang	11
Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)	11
Samlet resultat af litteraturgennemgang	18
Resumé af fem artikler inkluderet til evidenssyntese	19
Referencer til evidenssyntesen	30
Referencer angivet af specialistnetværket.....	31

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 *hæmatologisk 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 *hæmatologisk kræft*

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

Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Peter Johansen (<i>formand</i>)
Region Sjælland	Hæmatologi	Hans Hasselbalch
Region Syddanmark	Hæmatologi	Claus Werenberg Marcher
Region Hovedstaden	Hæmatologi	Kirsten Grønbæk
Region Midtjylland	Hæmatologi	Anne Stidsholt Roug (<i>næstformand</i>)
Region Nordjylland	Hæmatologi	Tove-Christina Choe Kristensen
LVS*	Molekylær diagnostik	Thomas Kristensen
LVS	Klinisk genetik	Mette Klarskov Andersen
LVS	Klinisk genetik	Lotte Krogh
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram	Epidemiologi	Hanna Birkbak Hovaldt
Supplerende faglig ekspert	Onkologi	Britt Elmedal Laursen
Danske Patienter		<i>Ingen udpeget</i>

*Lægevidenskabelige Selskaber

Specialistnetværkets møderække i forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten:

Møde 1 den 17. januar 2024: Specialistnetværket godkendte det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) for patientgruppen, godkendte afsnit om internationale erfaringer og deltog i interview.

Møde 2 den 26. april 2024: Specialistnetværket godkendte sammenskrivning af interview forud for møde 2, og godkendte statusrapporten på møde 2.

Referater kan findes på ngc.dk.

Patientgruppen *hæmatologisk 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 3. juni 2022. Herunder følger et kort resumé af specialistnetværkets beskrivelse af den forventede effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Indikationer

Patientgruppen *hæmatologisk kræft* indeholder følgende indikationer:

- Lymfomsygdomme
- Plasmacellesygdomme
- Kroniske myeloide neoplasier
- Akutte leukæmier/lymfoblastært lymfom
 - og som er enten refraktær over for behandling eller har relaps/behandlingskrævende progression, hvor behandlingsmuligheder er udtømte.
- Særlige tilfælde af hæmatologisk cancer med stor risiko for behandlings-refraktaritet vurderet ud fra standardudredning (eksempelvis akut myeloid leukæmi med TP53 mutation og monosomal karyotype (Rücker, Blood (2012) 119 (9): 2114-2121)) OG som på MDT er vurderet som højrisikosygdom med risiko for primær behandlingsrefraktaritet.

Samt:

- Myeloid cancer:
 - akut myeloid leukæmi (AML)
 - myelodysplastisk syndrom (MDS)
 - myelodysplastisk/myeloproliferative neoplasier (MDS-MPN)

Patienterne har etableret diagnose på baggrund af grundig diagnostisk udredning iht. gældende kliniske retningslinjer.

Diagnostisk udbytte

Specialistnetværket har estimeret nedenstående diagnostiske udbytte ved anvendelse af helgenomsekventering:

For den samlede patientgruppe forventes det, at et tilbud om helgenomsekventering vil kunne bidrage til og supplere den nuværende diagnostik ved at identificere tumorinvolverede varianter/den bagvedliggende patogenese mhp. at forbedre diagnostik, prognostisk vurdering og kvalificere behandlingsvalg. Der er findes ikke studier, som har undersøgt effekt af helgenomsekventering i forhold til behandlingsvalg på hele gruppen af patienter med relaps af/refraktær hæmatologisk cancer, men for gruppen af disse patienter forventes helgenomsekventering at kunne tilvejebringe et tilbud om targeteret behandling til 10-15% på fase 1 enhed, medens en lidt større andel formentlig ville kunne tilbydes antistof-medieret terapi, CAR-T celle terapi eller anden immunterapi. For patienter med myeloid cancer forventes det, at helgenomsekventering med tiden vil kunne bidrage til forbedret diagnostik og/eller prognostisk vurdering hos 16-25%, med mulige behandlingsmæssige konsekvenser. Desuden formodes det, at helgenomsekventering har potentiale til at samle dele af nuværende diagnostiske analyser på sigt.

Forventet klinisk effekt

Helgenomsekventering forventes samlet set at bidrage med større viden om den bagvedliggende patogenese, og patienter vil kunne tilbydes:

- Mere målrettet og korrekt behandling af den aktuelle kræftsygdom
- Forbedret prognostisk vurdering.

Ledelsesresumé

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

I regi af NGC har patientgruppen *hæmatologisk kræft* fået tilbud om helgenomsekventering siden august 2022. De første prøver er sekventeret i november 2022. Der er sekventeret i alt 413 genomækvivalenter (157 prøver) for patientgruppen. Over de seneste 6 mdr. (1/10 2023 -1/4 2024) er der modtaget 34% af det samlede indmeldte antal genomækvivalenter på 167 ækvivalenter per måned.

På formandskabsmøde 25/4 2024 fremførte næstformanden, at der er lavet fast track på ned til 6 dage for udvalgte patienter i Region Midtjylland.

Der fortælles om flere positive oplevelser fra den kliniske hverdag, hvor WGS har gjort forskel for patienterne. Enten ift. at give hurtig afklaring hos patienter, hvor sygdommen er så aggressiv, at den ikke kan forventes af espondere på behandling, så forløbet kan rettelægges derefter. Andre eksempler har medført støtte til klinisk beslutningstagning ud fra fund af specifikke varianter ved WGS – fx beslutninger om der er indikation for en omfattende behandling som knoglemarvstransplantation.

På AUH har man fået midler til et udviklingsprojekt omhandlende sammenligning af standardudredning og WGS. Projektet er baseret på erfaringer publiceret i New England Journal of Medicine i 2021. De foreløbige analyser og erfaringer viser, at opsætningen fungerer som håbet, og at den med WGS kører hurtigt med mulighed for fuld svarafgivelse indenfor ca. 8 dage. Der er endnu ikke fundet større og uventede afvigelser mellem WGS og standardudredning, men der er gjort flere fund med afgørende betydning for kliniske beslutninger og revurdering af individuelle patienters prognose med WGS analysen sammenlignet med standardudredning. Det forventes at projektet kan bidrage til forbedret diagnostik af maligne blodsygdomme. Foreløbige data indikerer, at WGS delvist kan erstatte og supplere den nuværende diagnostik indenfor klinisk acceptabel tidsramme. Dette kræver dog erfarne og dedikerede fortolkere.

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

Resumé af patientcases

Specialistnetværk for hæmatologisk kræft har leveret fem patientcases.

I én case udredes en patient for langvarigt hududslæt og tegn til dårlig knoglemarvsfunktion i blodprøver. Patienten har tidligere modtaget kemoterapi og strålebehandling for en kræftsvulst. Standardudredning viser akut myeloid leukæmi ('aggressiv blodkræft'), men der findes ikke sygdoms-associerede mutationer. Ved kromosomanalyse findes en forandring, der potentielt kan forklare patientens symptomer, og – hvis den specifikke mutation bekræftes - er associeret med tidligere solid tumor (kræftsvulst) og som er prognostisk ufavorabel med en meget høj tilbagefaldsrisiko (>90%), hvis ikke der udføres knoglemarvstransplantation. Der bestilles helgenomsekventering, da der ikke findes andre undersøgelser til påvisning af den specifikke kromosomforandring. Ved helgenomsekventering påvises kromosomforandringen og det sygdomsgen som forandringen medfører, og dermed kan patienten tilbydes knoglemarvstransplantation på et solidt grundlag. Desuden kan tvivl om arvelighed afkræftes, da der på det sekventerede materiale undersøges for mutationer, som disponerer til akut leukæmi.

I én anden case udredes en patient for træthed, åndenød og tegn på nedsat knoglemarvsfunktion i blodprøver. Knoglemarvsundersøgelse viser akut myeloid leukæmi ('aggressiv blodkræft'), som desværre responderer dårligt på standardbehandlingen. Ved standardudredning findes ingen forklaring på, hvorfor patienten

ikke reagerer på standardbehandling. Derfor bestilles helgenomsekventering på tumorvæv. Denne påviser en kryptisk kromosomforandring, som efterfølgende bekræftes ved anden undersøgelse (FISH). Den påviste forandring er associeret til resistens overfor standardbehandling. Patienter med denne forandring anbefales knoglemarvstransplanteret. Ved brug af helgenomsekventering blev den underliggende sygdomsudløsende årsag afklaret. In vitro studier viser, at patienter med denne forandring ofte responderer på såkaldt BCL2-hæmmende behandling, der sammen med kemoterapi medførte godt behandlingsrespons, så patienten efterfølgende kunne modtage knoglemarvstransplantation.

En tredje case vedrører en patient med en aggressiv form for lymfekræft, med afsluttet første linje behandling for cirka 1½ år siden. Patienten oplever gentagne tilbagefald og manglende respons på behandlingen på trods af flere forskellige behandlingsmodaliteter. Ved seneste tilbagefald er der taget biopsi af lymfekræften til helgenomsekventering til analyse for både somatiske og germline varianter mhp at opnå ny viden om kræften samt identificere potentielle behandlingsmål. Patienten er i mellemtiden opstartet eksperimentel behandling og med foreløbigt god respons. Ved helgenomsekventering findes ny viden om patientens kræftsygdom i form af to genvarianter, hvoraf den ene er associeret med resistens overfor kemoterapi og den anden er forbundet med nedsat respons på lægemidler som hæmmer såkaldt B-celle receptor signalering. De to varianter kan forklare den manglende effekt af de tidligere behandlinger. Den ene genvariant ville ikke være blevet identificeret vha. de genpaneler, som anvendes i rutinediagnostikken. Patienten har været drøftet til national tværfaglig konference (MDT), hvor der blev foreslået målrettet behandling med et lægemiddel, som kan omgå effekten af genvarianterne rapporteret hos patienten, og som kan tages i brug hvis patienten ikke længere responderer på nuværende behandling.

En fjerde case vedrører en patient som dels har fået behandling med kemo- og immunterapi for en aggressiv lymfekræft lokaliseret til huden, og desuden har en anden langsomt voksende lymfekræft, der i øjeblikket ikke er behandlingskrævende. På grund af det atypisk forløb er der uklarhed om diagnosen. Der tages derfor ny hudbiopsi til helgenomsekventering. Da et nærtstående familiemedlem også har haft hæmatologisk kræft, tages desuden blodprøve til germline analyse, dvs. undersøgelse for en evt. medfødt genetisk prædisposition til kræft. Ved helgenomsekventering findes en nedarvet (germline) variant i et gen, der er forbundet med en række kræftsygdomme. Den genetiske variant ville ikke være blevet fundet uden helgenomsekventering, da genet ikke indgår i de rutinemæssige undersøgelser for hæmatologisk kræft. Patienten har været drøftet til national MDT. På baggrund af resultatet vurderes det, at hudforandringerne sandsynligvis er relateret til den langsomt voksende lymfekræft, og der opstartes målrettet biologisk behandling herfor. Patienten henvises desuden til genetisk rådgivning på grund af fund af den genetiske prædisposition. Samlet set har tilbud om helgenomsekventering understøttet udredningsforløbet, bidraget til diagnostisk afklaring, herunder mulighed for målrettet behandling, samt afklaret arvelighed med betydning for både patienten og dennes familie.

I femte case udredes en patient for tegn på nedsat knoglemarvsfunktion pga. tiltagende træthed og vægttab. I familien er der tilfælde af kræft i ung alder og tidlig kræftrelateret død. Standardudredning viser akut myeloid leukæmi med tegn på en række komplekse og ugunstige genetiske og kromosomale forandringer. Der gennemføres helgenomsekventering mhp. uddybende analyse, og svaret foreligger efter 8 dage. Ved analysen genfindes de kromosomale forandringer som også er påvist ved standardudredning. Desuden findes mutation i et kendt såkaldt tumor suppressor-gen kaldet TP53. Patienter med denne specifikke kombination af genetiske og kromosomale forandringer har meget dårlig prognose med meget dårligt respons på kemoterapi. I de få tilfælde, hvor kemoterapi virker, er der meget høj tilbagefaldsrisiko, også selv om der tilbydes knoglemarvstransplantation, med en samlet 5-års overlevelse på omkring 10%. I dette tilfælde giver

helgenomsekventering merviden om patientens prognose og mulig baggrund for sygdommen (mistanke om arvelighed). Patienten kan på baggrund af resultaterne – og i samråd med behandlende læge – træffe et valg om palliativ (lindrende) strategi, fremfor bivirkningstung og omkostningsfuld behandling med kemoterapi og knoglemarvstransplantation, som patienten med stor sandsynlighed ikke ville profitere af. Patienten blev tilbud udredning for arvelig blodkræft.

Under interviewet fremførte klinikerne, at deres erfaringer ift. de få tilfældighedsfund, de har oplevet, var, at patienterne i begge tilfælde var taknemmelige over fundene, men de er samtidigt opmærksomme på, at det kan være både "gode" og "dårlige" tilfældighedsfund. Generelt er det oplevelsen, at det ikke fylder meget i den kliniske hverdag, men at der er en vigtig formidlingsopgave ift. at forklare, at en helgenomsekventering ikke dækker alt.

Resumé af klinikerinterview

Interview med klinikere kaster lys over to overordnede emner:

Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Interviewdeltagerne meldte samstemmende tilbage, at adgangen til helgenomsekventering har stort betydning for patientgruppen. Det diagnostiske udbytte vurderes at være op mod 60% for en stor del af indikationerne ved hæmatologisk kræft, og i nogle tilfælde endda højere.

For hæmatologisk kræft er det dog for tidligt at lave en opgørelse. Den store udfordring er svartiden på helgenomsekventering, som ikke kan matche de svartider, der er nu på 2-3 døgn, og som er et krav for korrekt differentieret behandling.

Det har en række kliniske konsekvenser til følge, at der kan stilles diagnose. Klinikerne giver eksempler på betydningen af en diagnose, fx i forhold til tilrettelæggelse af kontrolforløb, for valg/fravalg af behandling, mulighed for familieudredning samt evt. reproduktive muligheder. Ved helgenomsekventering får klinikerne i nogle tilfælde genetisk information, der ultimativt kan betyde forskel på liv og død for patienten. Adgangen accelererer skridt mod ny behandling gennem kliniske forsøg med målrettet behandling.

Adgangen til helgenomsekventering forbedrer således såvel diagnostik som forståelsen af, hvordan nuværende behandling skal/ikke skal tilbydes og giver mulighed for forsøg med ny behandling, der i fremtiden kan udvikles, evt. sammen med medicinalindustrien.

Den nationale implementering har medført, at der i dag er et langt bredere fokus på genetisk udredning, godt hjulpet på vej af regionale MDT'er, og det betyder, at flere patienter kommer med.

For hæmatologisk kræft er der en god proces med at strømline de bioinformatiske arbejdsgange ved helgenomsekventering, så flere analysetyper kan samles i én analyse.

Det øgede samarbejde om helgenomsekventerings-analyseresultater gør, at kvaliteten af svarene er blevet bedre (mulighed for bedre tolkning/forståelse af de genforandringer der ses), hvilket giver bedre diagnostik og behandling for patienterne. Endelig giver helgenomsekventering mulighed for at søge bredere i de tilfælde, hvor analysen ikke giver svar indenfor det spektrum, som man søgte ud fra det fænotypiske billede, eller hvis/når der kommer nye sygdomsgener.

Der var enighed om, at der mangler ressourcer til fortolkning over hele linjen, og at det er vigtigt at få tilført ressourcer både til fortolkning, men også til fortsat at kunne holde MDT'er, som vurderes meget udbytterigt og afgørende for at få det fulde udbytte af helgenomsekventeringen.

Endelig blev det også bredt tilkendegivet, at det er ressource tungt at indhente samtykke og informere om risiko for sekundære fund. Vurderingen var, at det er hos under en procent, der gøres sekundære fund.

Med henvisning til anden proces i Sverige blev der lagt op til, at det evalueres specifikt, hvordan samtykket fungerer, herunder ressourcetrækket til det.

Interviewdeltagerne fremhævede, at genetisk udredning er et område, som udvikler sig meget hurtigt – alene i tiden fra arbejdet med afgrænsning af patientgruppen til nu, er der sket et spring i diagnostisk strategi, og patientgruppen kan derfor være afgrænset for snævert, hen imod at bruge helgenomsekventering som førstevalg i flere og flere tilfælde pga. forbedrede muligheder for diagnostik og behandling. Det har vendt udredningstilgangen lidt på hoved; hvor man tidligere udredte efter lange algoritmer med forskellige, ofte komplicerede undersøgelser, som ikke alle kan lave, til nu at begynde med helgenomsekventering. Endvidere bidrager udviklingen af funktionelle analyser til, at flere patienter får et svar. Det vurderes også at være mere rationelt sundhedsøkonomisk.

Deltagerne meldte tilbage, at man selvfølgelig altid kan gå tilbage til den genetiske diagnostik, man tidligere anvendte, men at en eventuel tilbagerulning vil have konsekvenser for forskning og udvikling for begge patientgrupper. Det kan også vise sig at være dyrere at gå tilbage, og vi mister værdifuld viden ift. patienterne.

Patientrepræsentanten var overbevist om, at brugen af omfattende genetiske analyse har et stort potentiale ift. diagnosticering, særligt for sjældne sygdomme. Patientrepræsentanten opfordrede endvidere til, at det bliver evalueret som et selvstændigt punkt, hvad det betyder for patienterne at få informationer om tilfældighedsfund ifm. indhentelse af skriftligt samtykke til helgenomanalysen (både praktisk, livskvalitet og etik).

Specialistnetværket vurderer, at Danmark både er foran og bagud ift. udenlandske tilbud. Men hvis vi holder kadencen som nu, vil Danmark blive ved med at være i front.

Brede perspektiver på national implementering

Interviewdeltagernes oplevelse er, at den nationale implementering har styrket det nationale, tværfaglige samarbejde, og bidraget til at højne kvaliteten både for eksperter på området og i bredere klinisk sammenhæng, ligesom det har bidraget ift. uddannelsestilbud/diagnostisk udvikling på speciallægniveau. Processen har gjort meget for klinisk genetik som felt. Det har været et afsæt for at kunne møde kolleger til gavn for patienterne, i sidste ende ved, at de får stillet en diagnose.

Implementeringen har også skabt samarbejde på tværs af landegrænser. Fx sender Malmø nu prøver til Danmark, og der er proces i gang med at etablere en nordisk hub, hvilket betyder, at Danmark får prøver fra Norge og Sverige. Det øgede internationale samarbejde afføder også publikationer.

Efter processen med det nationale afgrænsningsarbejde i specialistnetværkene var det nogle af interviewdeltagernes oplevelse, at det var svært at holde samarbejdet kørende ude i regionerne, og der har manglet støtte til at få det videre implementeringsarbejde organiseret godt.

Resumé af litteraturgennemgang

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

I artiklerne beskrives hæmatologisk kræft at omfatte en række forskellige tilstande, der fælles er karakteriseret ved betydelig genetisk heterogenitet, og hvor genetisk diagnostik fremhæves som centralt for korrekt diagnostik, klassificering og risikostratificering af patienterne, med mulig behandlingsmæssig konsekvens. Foreneligt hermed indgår genetisk diagnostik i de eksisterende WHO-klassifikationer for hæmatologisk kræft, ligesom tre konsensus guidelines/position papers fra europæiske faglige organisationer anbefaler, at der tilbydes (omfattende) genetisk udredning. Blandt andet anbefales helgenomsekventering som førstevalg ved hæmatologisk kræft hvor der mistænkes en underliggende medfødt arvelig årsag (såkaldt germline prædisposition).

Klinisk effekt af genetisk diagnostik beskrives overordnet som afgørende ift. at sikre diagnostisk afklaring, men afhænger bl.a. af om der er tale om *somatisk* analyse for *erhvervede* varianter i tumurvæv, med behandlingsmæssig betydning for patienten, eller *germline* analyse af normalt væv for en *underliggende arvelig (germline)* prædisposition, med helbreds-mæssige konsekvenser for både patienten og familiemedlemmer. Klinisk effekt af *somatiske* varianter beskrives som diagnostisk afklaring med betydning for korrekt klassificering og risikostratificering, herunder at forudsige sygdomsprogression, prognose og respons på eller resistens overfor behandling (fx kemoterapi eller målrettede terapier).

Klinisk effekt af en præcis genetisk diagnose i form af en *germline* prædisposition beskrives som essentielt for korrekt klinisk håndtering, herunder målrettet behandling (fx timing og forbehandling ved knoglemarvs-transplantation); opfølgning efter transplantation (fx risiko for komplikationer), og langsigtet opfølgning pga. risiko for yderligere malignitet og/eller evt. andre organspecifikke komplikationer.

En genetisk germline diagnose har betydning der rækker ud over patienten, da den giver mulighed for genetisk rådgivning og reproduktive valg, samt mulighed for familieudredning, herunder opfølgning af risikopersoner i familien. Familieudredning fremhæves særligt i de tilfælde, hvor brug af knoglemarvsdonor indenfor familien overvejes, så brug af familiedonor der bærer samme prædisposition undgås.

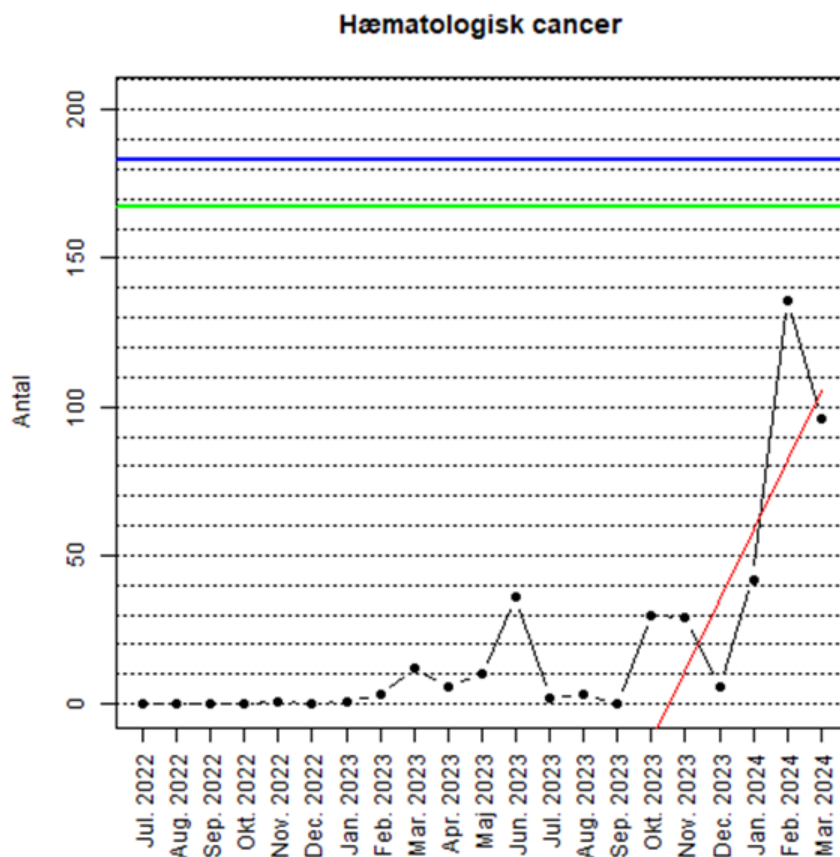
Nogle studier nævner, at det komplekse genetiske landskab ved hæmatologisk kræft (og andre kræftformer) kan give diagnostiske udfordringer, hvorfor der anbefales multidisciplinær tilgang i specialiserede centre. Samtidig understreges behov for opmærksomhed på fordele og ulemper ved forskellige metoder, da tekniske begrænsninger (fx ved genpaneler eller exomsekventering) kan medføre at genetiske diagnoser overses, mens helgenomsekventering har bedre detektion af strukturelle varianter og nye sygdomsgener, men ulemper ift. risiko for utilsigtet/sekundære fund (ved germline analyse), ligesom omkostningerne udgør en barriere for implementering. Nogle studier finder, at manglende standardisering og varierende adgang til genetisk diagnostik har kliniske konsekvenser for patienterne, hvilket understreger behov for harmonisering. Endelig nævnes behov for yderligere forskning mhp. at forbedre diagnostik og behandling af patienterne, samt behov for yderligere ressourcer til dette arbejde. Vurdering af evidenskvalitet i de fem inkluderede artikler indikerer, at der foreligger varierende evidens for anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen.

Resumé af internationale erfaringer

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

Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen *hæmatologisk kræft*

I forbindelse med specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen blev det estimeret, at der skal anvendes ca. 2200 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, et antal tidligere henviste patienter, somatiske analyser samt enkelte trioanalyser. Der er sekventeret i alt 413 genomækvivalenter (157 prøver) for patientgruppen. Over de seneste 6 mdr. (1/10 2023 -1/4 2024) er der modtaget 34% af det samlede indmeldte antal genomækvivalenter på 167 ækvivalenter per måned.



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

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

Region/sted	Okt. 2023	Nov. 2023	Dec. 2023	Jan. 2024	Feb. 2024	Mar. 2024
Hovedstaden	0	6	3	10	6	11
Midtjylland	10	3	0	6	38	20
Sjælland	0	4	1	2	0	5
Total	10	13	4	18	44	36

Udviklingsprojekt omkring klinisk implementering af WGS i udredning af akut myeloid leukæmi og højrisiko myelodysplastisk syndrom på AUH

Nedenstående oplysninger er indhentet fra specialistnetværket, og vedrører et igangværende udviklingsprojekt på AUH omkring klinisk implementering af helgenomsekventering for patientgruppen med hæmatologisk kræft.

Akut myeloid leukæmi (AML) og højrisiko myelodysplastisk syndrom (MDS) er maligne blodsygdomme, som opstår i knoglemarvens stamceller. Højrisiko MDS udvikler sig ofte hurtigt til AML, og der er et betydeligt overlap i behandlingen af disse tilstande. Udredningen af AML og MDS er i vidt omfang identisk, multidisciplinær og omfatter: Histologisk og cytologisk vurdering af blod og knoglemarv, standard kromosomundersøgelse evt. suppleret med FISH mm, flow cytometri, panelsekventering og evt. fokuseret PCR-analyse. Ud over at stille diagnosen, medvirker udredningen også til at estimere den enkelte patients prognose, og er dermed ganske afgørende for behandlingsstrategien. Det kan eksempelvis dreje sig om beslutningstagen til knoglemarvstransplantation.

I 2021 publiceredes i New England Journal of Medicine et arbejde, hvor 263 patienter med AML og MDS blev undersøgt med WGS på knoglemarvs- eller blodceller. Her fandtes ved WGS alle 40 translokationer og 92 copy number forandringer, som var identificeret ved standardudredning. I 40 ud af 235 patienter identificeredes klinisk betydende forandringer, som ikke var identificeret ved standardudredning (Duncavage, NEJM, 2021).

På AUH ansøgte i 2022 om økonomiske midler til klinisk implementering og sammenligning af WGS og standardudredning i diagnostik og prognostisk vurdering af patienter med AML og MDS, ud fra nedenstående overvejelser:

- WGS analysen baseredes på publiceret pipeline fra NEJM (ChromoSeq). (Er senere hen optimeret på AUH/MOMA)
- Er ikke begrænset af opløsning (fra basepar til store strukturelle aberrationer)
- Er ikke betydende begrænset af sensitivitet (sensitivitet på ca. 10% ved WGS – meget bedre ved panelsekventering)
- Er ikke begrænset af sygdomskategori – kun af bioinformatik og sygdomsforståelse
- Er konkurrencedygtig på omkostninger
- Teknologien udvikler sig stadigt aggressivt:
 - 'Long reads' teknologi undervejs
 - Lavere fejlrate i pipeline
 - Dybere sekventering
 - Analysen vil måske 'snart' være klonal efter behov
- "Leder" kun efter kendte varianter i kendte gener og strukturelle ændringer. Bedømmes i forhold til om de er beskrevet tidligere.
- Forudsætter at det er en genetisk velbeskrevet sygdom, der undersøges – pipeline er ikke eksplorativ!
- Fortolkningen minimeres – få ukendte varianter og tilfældigheds-fund.
- Principielt dynamisk i forhold til opslagstabeller, guidelines og rekommandationer (nye gener, translokationer m.v.)
- "Agil" ift. andre pipelines, eks arvelighed.

Der blev opnået økonomisk støtte til udviklingsprojektet. Det medførte, at man kunne ansætte og dedikere en molekylærbiolog med stor erfaring og viden indenfor molekylær diagnostik af blodsygdomme, til opgaven. Desuden frikøbtes en overlæge med subspecialisering indenfor området en dag om ugen til inklusion af patienter, klinisk tolkning og validering mv.

Per 24.05.2024 er der inkluderet 53 patienter med AML og højrisiko MDS. Disse patienter har fået lavet standardudredning og WGS på diagnostetidspunktet.

For flere patienter er WGS, i lighed med andre diagnostiske prøver, gentaget på klinisk afgørende tidspunkter i patientens sygdomsforløb.

Der pågår en grundig og blindet evaluering af fundene ved standardudredning og ved WGS. Disse resultater er endnu ikke klar til publikation. De foreløbige analyser og erfaringer viser, at pipeline fungerer som håbet, og at den kører hurtigt med mulighed for fuld svarafgivelse indenfor ca. 8 dage. Der er endnu ikke fundet større og uventede afvigelser fra den nuværende udredning. Der er gjort flere fund med afgørende betydning for kliniske beslutninger.

Med vores projekt håber og forventer man, at kunne bidrage til forbedret diagnostik af maligne blodsygdomme. Foreløbige data indikerer, at WGS delvist kan erstatte og supplere den nuværende diagnostik indenfor klinisk acceptabel tidsramme.

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering

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

Patientcase 1

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

En patient udredes for langvarigt udslæt og biokemiske tegn til dårlig knoglemarvsfunktion. Patienten har en forhistorie med solid tumor, som vedkommende har modtaget kemoterapeutisk behandling for, ligesom der er givet stråleterapi.

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

Standardudredning med cytogenetik ('kromosomundersøgelse') mhp. G-båndskaryotypering, qPCR, flow cytometri, panelsekventering (myeloid NGS) og morfologisk vurdering viser akut myeloid leukæmi med klassisk immunfænotype både i knoglemarv og i hududslæt (myeloidt sarkom). Der findes ikke patogene (sygdomsdisponerende) mutationer. Ved cytogenetisk analyse findes en balanceret translokation ('strukturel kromosomforandring'), som kan medføre et fusionsgen (gen, der opstår ved sammensmeltning af gener), der er associeret med forekomst af tidligere solid tumor, forekomst af myeloidt sarkom og som i publicerede små serier viser meget høj tilbagefaldsrisiko, hvis ikke behandlingen konsolideres med allo-gen knoglemarvstransplantation. Der findes ikke tilgængelige FISH-prober til påvisning af aktuelle fusionsgen. Derfor rekvireres helgenomsekventering.

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

Ved helgenomsekventering påvises med sikkerhed fusionsgenet, som er en følge af den balancerede translokation, og dermed inkluderer behandlingsplanen tilbud om knoglemarvstransplantation. Der er ikke lavet samlede opgørelser, men generelt beskrives høj tilbagefaldsrisiko, hvis ikke patienterne gennemgår knoglemarvstransplantation (>90 %).

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

- Diagnostisk og prognostisk sikkerhed som styrker den kliniske beslutning. I dette tilfælde beslutningen om knoglemarvstransplantation
- Større udbredelse af viden om værdi af genetisk analyse til patientgruppen som helhed
- Ud fra helgenomsekventerings-analysen er der foretaget selvstændig udredning for mulig arvelighed, som ikke er befundet. Der var dog ej heller klinisk mistanke herom.

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

Patienten kan tilrådes transplantation ud fra et solidt grundlag. Transplantation er en omsiggribende behandlingsmodalitet med betydelig behandlingsrelateret morbiditet og mortalitet (sygelighed og dødelighed), hvorfor kun patienter med høj tilbagefaldsrisiko, skal tilbydes denne behandling. Desuden kan tvivl om arvelighed afvises.

Patientcase 2

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

En patient udredes for træthed, åndenød og biokemisk påvist nedsat knoglemarvsfunktion. Somatisk tidligere rask. Knoglemarvsundersøgelse viser akut myeloid leukæmi. Der påvises ekstramedullær sygdom (‘sygdom udenfor rygmarven’).

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

Patienten er desværre refraktær (‘resistent’) for standard induktionsbehandling. Ud fra standardudredning med cytogenetik (‘kromosomundersøgelse’) mhp. G-båndskaryotypering, qPCR, flow cytometri, panelsekventering (myeloid NGS) findes ikke oplagt ugunstig risikoprofil (‘ingen tydelige tegn på høj risiko for sygdom/behandlingsresistens’). Der bestilles derfor helgenomsekventering på tumorvæv.

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

Ved helgenomsekventering findes en kryptisk translokation (‘en kompleks strukturel kromosomforandring’), som efterfølgende bekræftes ved FISH undersøgelse (supplerende undersøgelse til at ‘synliggøre’ kromosomforandringer). Translokationen medfører et fusionsgen, der i litteraturen findes associeret til primær refraktaritet. Det ene involverede gen udgør desuden en særlig molekylærgenetisk undergruppe i den kommende opdaterede udgave af WHO klassifikationen for AML (akut myeloid leukæmi).

Patienterne med denne translokation anbefales knoglemarvstransplanteret i første remission (‘tidligt i sygdomsforløbet’).

Drug sensitivity assays viser følsomhed for BCL2 hæmmende behandling, som tillægges salvage kemoterapi.

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

- Diagnostisk og prognostisk sikkerhed som styrker den kliniske beslutningstagning
- Biologisk forklaring på refraktaritet (behandlingsresistens) og præcisering af risikogruppe
- Korrekt subklassifikation i henhold til kommende WHO kriterier for AML
- Udelukkelse af arvelighed
- Vidensdeling med cytogenetisk laboratorium.

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

Patienten får diagnostisk sikkerhed inkl. tilbud om off label tillæg (‘ikke godkendt behandling’) af BCL2 hæmmende behandling, som sammen med salvage kemoterapi viste at tilvejebringe en dyb remission som kunne efterfølges af knoglemarvstransplantation.

Patientcase 3

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

Patienten har fået flere linjers behandling for en aggressiv lymfekræfttype med recidiv cirka 1½ år efter afsluttet første linje behandling. Lymfekræften er siden recidiveret flere gange eller haft manglende respons på relapsbehandlingen. Ved seneste recidiv er der taget biopsi af lymfekræften til helgenomsekventering mhp at opnå ny viden om kræften og om potentielt behandlingsmål. Patienten er imellem tiden opstartet eksperimentel behandling og har foreløbigt god respons heraf.

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

Patienten har haft flere tilbagefald siden diagnosetidspunktet på trods af flere behandlingsmodaliteter. Det drejer sig om en aggressiv lymfekræft og helgenomsekventering er rekvireret for at opnå viden om potentielle behandlingsmuligheder. Analysen er blevet rekvireret både mhp somatisk og germline analyse, for at få viden om både somatiske og germline varianter.

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

Ved helgenomsekventering findes to patogene genvarianter, hvoraf den ene er associeret med kemoresistens og den anden variant er forbundet med nedsat respons på lægemidler som hæmmer B-celle receptor signaleringen. Disse varianter kan forklare den manglende effekt af de behandlingsmodaliteter, som patienten har modtaget. Den ene genvariant ville ikke være blevet identificeret vha. de tilgængelige genpaneler, som anvendes i rutinediagnostikken, da den ikke indgår i genpanelerne i relation til hæmatologiske kræftformer.

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

- Understøtter udredningsforløbet og opnåelse af viden medførende mulighed for målrettet behandling.
- Patientens sekventeringsdata har været drøftet til national hæmatologisk genomisk MDT og der er undersøgt mulighed for behandling med et lægemiddel som kan omgå effekten af genvarianterne rapporteret hos patienten. Den foreslået behandling kan tages i brug, hvis patienten ikke længere responderer på nuværende behandling.
- Ensartet tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen nationalt (eks. hvis der ikke tidligere har været tilbud om helgenomsekventering/omfattende genetisk udredning til den pågældende patientgruppe/indikation eller regionale forskelle)
- Tværregional MDT har givet øget nationalt samarbejde
- Større udbredelse af viden om værdi af genetisk analyse til patientgruppen som helhed.

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

Det har medført ny viden om patientens kræftsygdom og med fund af bestemte genvarianter, som kan forklare manglende effekt af tidligere behandlingsmodaliteter og som medfører, at der kan forsøges med målrettet behandling for at omgå effekten af genvarianterne.

Patientcase 4

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

Patienten har tidligere fået behandling med kemo- og immunterapi for lymfekræft lokaliseret til hudforandringer og patienten har også en anden indolent lymfekræft i behandlingsfri observation. Pga. fortsatte hudforandringer og tvivl om diagnosen tages fornyet biopsi til patologi og helgenomsekventering. Der er desuden et nærtstående familiemedlem med hæmatologisk kræftsygdom, hvorfor der også tages blodprøve til germline analyse.

Der findes en nedarvet, formodentlig patogen, heterozygot variant i et gen. Varianten ændrer en højt konserveret aminosyre i et specifikt domæne af proteinet. Varianter i dette gen forekommer i en række cancer sygdomme. Der findes ikke somatiske varianter i biopsien, hvilket stemmer overens med den kliniske vurdering at der ikke er tilbagefald af kræften, men at det peger mod paraneoplastisk tilstand formentlig associeret til den indolente lymfekræft, og patienten starter behandling for den indolente lymfekræft.

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

Det har været en atypisk præsentation af lymfekræft med recidiverende hudforandringer med uklaret diagnose. Der har derfor været behov for supplement til diagnostikken i form af helgenomsekventering. Pga. nærtstående familiemedlem med hæmatologisk kræft er der mistanke om germline prædisposition. Analysen er derfor blevet rekvireret både mhp. germline og somatisk analyse.

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

Germline varianten ville ikke være blevet identificeret vha. de tilgængelige genpanel undersøgelser i rutinediagnostikken, da den ikke indgår i genpanelerne i relation til hæmatologiske kræftformer. Patienten er ved at blive genetisk udredt på klinisk genetisk afdeling.

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

- Understøtter udredningsforløbet, den kliniske vurdering og beslutning medførende målrettet behandling.
- Patientens sekventeringsdata har været drøftet til national hæmatologisk genomisk MDT og på baggrund af denne og andre cases der har været drøftet, har der været enighed om fordel ved at foretage helgenomsekventering af diagnostisk uafklarede patienter inden for hæmatologien. Desuden enighed om øget fokus på helgenomsekventering af patienter med familiær disposition for samme kræftsygdom.
- Ensartet tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen nationalt (eks. hvis der ikke tidligere har været tilbud om helgenomsekventering/omfattende genetisk udredning til den pågældende patientgruppe/indikation eller regionale forskelle)
- Tværregional MDT har givet øget nationalt samarbejde
- Større udbredelse af viden om værdi af genetisk analyse til patientgruppen som helhed.

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

Det har understøttet udredningsforløbet og bestyrket den kliniske vurdering som medfører, at der indledes biologisk behandling mod den indolente lymfekræft, som patienten er i behandlingsfri observation for. Patienten er efter ønske henvist til genetisk udredning og rådgivning på klinisk genetisk afdeling pga. fundet af germline genvariant som er associeret til en række kræftsygdomme.

Patientcase 5

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

En patient udredes for vigende knoglemarvsfunktion. Dvs. lav blodprocent, lavt antal blodplader og lavt antal hvide blodlegemer. Patienten har over tid oplevet tiltagende træthed og et større vægttab. I familien er der ophobede tilfælde af cancer i ung alder og tidlig cancerrelateret død.

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

Standardudredning med cytogenetik (‘kromosomundersøgelse’) mhp G-båndskaryotypering, qPCR, flow cytometri, panelsekventering (myeloid NGS) og cytologisk vurdering (‘mikroskopisk undersøgelse af celler’) viser akut myeloid leukæmi.

Ved FISH analyse (supplerende undersøgelse til at ‘synliggøre’ kromosomforandringer) efter 72 timer påvises en række ugunstige og tillige komplekse forandringer. Ca 50% af patienter med denne ugunstige cytogenetik har tillige mutation i det såkaldte tumor suppressor-gen kaldet TP53.

Der gennemføres WGS. Efter 8 dage foreligger svar hvor de ved cytogenetik påviste forandringer genfindes. Desuden findes både mutation i TP53 samt tab af den korte arm på kromosom 17, hvor netop TP53 genet sidder. Dermed har patienten både strukturel forandring der medfører tab af almindelig TP53-funktion, men også patogen (sygdomsdisponerende) mutation i de celler der stadig har genet. Tab af den korte af arm på kromosom 17 bekræftes efterfølgende ved FISH.

Disse patienter har umådelig ringe prognose med meget stor forekomst af primær resistens overfor kemoterapi, og i de få tilfælde, hvor patienten responderer på kemoterapi, er der meget høj tilbagefaldsrisiko, også selv om der tilbydes konsoliderende knoglemarvstransplantation. 5-års overlevelsen, selv med aggressiv kemoterapi og transplantation, som er meget bivirkningstung behandling, er omkring 10%.

Der rejses mistanke om Li-Fraumeni syndrom (medfødt mutation i TP53 der medfører et kræftdisponerende syndrom forbundet med høj risiko for kræft i ung alder) og patienten tilbydes genetisk udredning. Efter grundige overvejelser afslår patienten dette tilbud.

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

Ved helgenomsekventering opnås merværdien omkring denne patients prognose og sygdommens mulige patogenese (mistanke om arvelighed). Samtidig forekomst af TP53 mutation og kompleks karyotype (‘kromosombesætning’) samt strukturel forandring i form af tab den korte arm af kromosom 17 har umådelig ringe prognose og i udgangspunktet har disse patienter ikke gavn af bivirkningstung kemoterapi og knoglemarvstransplantation. Desuden tilbud om genetisk udredning for arvelighed.

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

- Diagnostisk og prognostisk sikkerhed som styrker den kliniske beslutning. I dette tilfælde beslutningen om palliativ tilgang.
- Større udbredelse af viden om værdi af genetisk analyse til patientgruppen som helhed
- Ved WGS findes strukturel variant, der ikke fandtes ved standardudredning, men som er prognostisk betydende.

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

Patienten træffer på baggrund af ovenstående information – og i samråd med behandlende læge – et valg om palliativ strategi, fremfor bivirkningstung og omkostningsfuld behandling, som patienten med langt overvejende sandsynlighed ikke ville profitere af. Får mulighed for at forholde sig til genetisk udredning.

Klinikerperspektiv

På formandskabsmøde 25/4 2024 fremførte næstformanden, at der er lavet fast track på ned til 6 dage for udvalgte patienter i Region Midtjylland.

Der fortælles om flere positive oplevelser fra den kliniske hverdag, hvor WGS har gjort forskel for patienterne. Enten ift. at give hurtig afklaring hos patienter, hvor der ikke kan tilbydes yderligere, så forløbet kan tilrettelægges derefter, eller hvor WGS giver svar med fund af specifikke varianter, som støtter klinisk beslutningstagning– fx beslutninger om der er indikation for en omfattende behandling som knoglemarvs-transplantation.

Næstformanden vurderer overordnet at WGS virker godt i klinikken og er imponeret på klinikkenes vegne ift. hvad de kan, og har opnået.

Der blev desuden fremført at der pågår en undersøgelse af hvordan WGS fungerer hos patienter med høj risiko/akut sygdom og stor tumorbyrde, og hvordan WGS evt. kan fungere hos patienter med lidt mindre udbredt sygdom. Næstformanden fortalte, at man er ved at lave opgørelse på de første 50 patienter, de har kørt i Region Midtjylland, hvor de sammenligner standardudredning med WGS i blændet analyse (se afsnittet omkring national implementering).

Det semistrukturerede fokusgruppeinterview blev afholdt den 17. januar 2024 med deltagelse af 11 personer. Deltagerne var sundhedsfagligt personale fra to specialistnetværk: *Arvelig hæmatologisk sygdom og Hæmatologisk kræft*, suppleret med eksterne deltagere inviteret af regionale kontaktpersoner for personlig medicin samt patientrepræsentant fra specialistnetværk for arvelig hæmatologisk sygdom. 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? (behandling/diagnose/afklaring?) Hvordan stemmer effekterne med jeres forventninger?

Interviewdeltagerne meldte samstemmende tilbage, at adgangen til helgenomsekventering har stort betydning for patientgruppen. Det diagnostiske udbytte vurderes at være op mod 60% for en stor del af indikationerne både ved arvelig hæmatologisk sygdom og ved hæmatologisk kræft, og i nogle tilfælde endda højere. NGC har modtaget skriftlig kommentar fra et medlem der, oplyser at det for hæmatologisk kræft er det for tidligt at lave en opgørelse. Dette skyldes bl.a., at de bioinformatiske værktøjer til at tolke data fra de myeloide kræftsygdomme ikke var klar før i efteråret 2023. Derfor ses den voldsomme stigning i sekventeringer først fra december 2023. Den store udfordring er svartiden på helgenomsekventering, som ikke kan matche de svartider, der er nu på 2-3 døgn, og som er et krav for korrekt differentieret behandling.

Det har en række kliniske konsekvenser til følge, at der kan stilles diagnose, herunder muligheden for at stille en sikker diagnose ved klinisk overlappende tilstande. Klinikerne giver eksempler på betydningen af en diagnose, fx i forhold til tilrettelæggelse af kontrolforløb, for valg/fravalg af behandling, mulighed for familieudredning samt evt. reproduktive muligheder. Ved helgenomsekventering får klinikerne i nogle tilfælde genetisk information, der ultimativt kan betyde forskel på liv og død for patienten. Desuden bidrager genetisk diagnostik med viden om arvelighed af sygdomme, hvilket har stor betydning fx i forhold til valg/fravalg af donorer til knoglemarvstransplantationer. Adgangen accelererer skridt mod ny behandling gennem kliniske forsøg med målrettet behandling.

Adgangen til helgenomsekventering forbedrer således såvel diagnostik som forståelsen af, hvordan nuværende behandling skal/ikke skal tilbydes og giver mulighed for forsøg med ny behandling, der i fremtiden kan udvikles, evt. sammen med medicinalindustrien.

Der var blandt interviewdeltagerne en oplevelse af accelereret viden både om nye sygdomsfremkaldende gener, men også overordnet om genetisk udredning. I forhold til hæmatologisk kræft er der i dag et langt bredere fokus på genetisk udredning, godt hjulpet på vej af regionale MDT'er, og det betyder, at flere patienter kommer med. I relation til den ny viden, der hele tiden kommer til, blev muligheden for reanalyse af data også fremhævet som en særlig positiv gevinst ved helgenomsekventering.

Oplevelsen var også, at tid til diagnose forkortes med helgenomsekventering, og at analysen derfor også er økonomisk fordelagtig. Dog ville diagnosen ofte også kunne stilles med andre analysetyper, men det er ikke alle analysetyper, der kan optimeres på (fx cytogenetik), og det kan derfor være ressourcekrævende for laboratoriet at anvende dem. Der var en oplevelse af, at arbejdsgangene er blevet glattere og hurtigere ved adgangen til helgenomsekventering. Det gælder især ved arvelig hæmatologisk sygdom, men også hæmatologisk kræft er i en god proces med at strømline de bioinformatiske arbejdsgange ved helgenomsekventering, så flere analysetyper kan samles i én analyse.

Det øgede samarbejde om helgenomsekventerings-analyseresultater gør, at kvaliteten af svarene er blevet bedre (mulighed for bedre tolkning/forståelse af de genforandringer der ses), hvilket giver bedre diagnostik og behandling for patienterne. Endelig giver helgenomsekventering mulighed for at søge bredere i de tilfælde, hvor analysen ikke giver svar indenfor det spektrum, som man søgte ud fra det fænotypiske billede, eller hvis/når der kommer nye sygdomsgener.

Opsummerende var tilbagemeldingen, at der med helgenomsekventering er en klar diagnostisk gevinst, op mod 60-75% for arvelige hæmatologiske sygdomme, og også et godt udbytte for hæmatologisk kræft. Svartiden kan nedbringes ved at samle/strømline analysen, og analysen er økonomisk fordelagtig. Det er desuden en ekstra gevinst ved muligheden for at udvide analysen fx med gener, man ikke som udgangspunkt kiggede efter, samt at reanalysere data.

Supplerende var der enighed om, at der mangler ressourcer til fortolkning over hele linjen, og at det er vigtigt at få tilført ressourcer både til fortolkning, men også til fortsat at kunne holde MDT'er, som vurderes meget udbytterigt og afgørende for at få det fulde udbytte af helgenomsekventeringen.

Endelig blev det også bredt tilkendegivet, at det er ressource tungt at indhente samtykke og informere om risiko for sekundære fund. Vurderingen var, at det er hos under en procent, der gøres sekundære fund. I den forbindelse blev der fra deltagerne fremlagt eksempel fra Karolinska Institutet, hvor man alene indhenter samtykke til omfattende genetiske analyser hos børn, hvor der er mistanke om genetisk syndrom. I forlængelse heraf blev der lagt op til, at det evalueres specifikt, hvordan samtykket fungerer, herunder ressourcetrækket til det.

Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for jeres arbejde?

Hvordan stemmer det med jeres forventninger?

Interviewdeltagerne meldte, at adgangen – for arvelig hæmatologisk sygdom – har ændret måden, de arbejder på. Det har givet muligheder, klinikerne ikke havde før, og mange flere patienter får stillet en diagnose. Desuden er der udviklet funktionelle tests til at be- og afkræfte nye varianter i nye gener, dvs. det har øget værktøjskassen, de har til rådighed til at stille diagnoser. Herudover har det fremmet internationalt samarbejde, som har resulteret i publikationer om nye cases og nye metoder.

For hæmatologisk kræft er betydningen ikke slået igennem i samme grad endnu. Her er klinikerne ved at teste op imod andre analysetyper, men også her ser klinikerne et potentiale.

Interviewdeltagerne fremhævede, at genetisk udredning er et område, som udvikler sig meget hurtigt – alene i tiden fra arbejdet med afgrænsning af patientgruppen til nu er der sket et spring i diagnostisk strategi hen imod at bruge helgenomsekventering som førstevalg i flere og flere tilfælde pga. forbedrede muligheder for diagnostik og behandling. Det har vendt udredningstilgangen lidt på hoved; hvor man tidligere udredte efter lange algoritmer med forskellige, ofte komplicerede undersøgelser, som ikke alle kan lave, til nu at begynde med helgenomsekventering. Endvidere bidrager udviklingen af funktionelle analyser til, at flere patienter får et svar. Det vurderes også at være mere rationelt sundhedsøkonomisk.

Hvad er alternativet til helgenomsekventering?

Deltagerne meldte tilbage, at man selvfølgelig altid kan gå tilbage til den genetiske diagnostik, man tidligere anvendte, men at den tidligere rutinemæssige udredning også er dyrt og ressourcekrævende. I en del tilfælde laves der flere analyser på samme patient, før der findes diagnose, og at de analyser tilsammen potentielt er dyrere end en helgenomsekventering.

Snarere end en tilbagerulning, så var opfattelsen, at vi ser ind i omstruktureringer fx henimod flere bioinformatikere og fortolkere og færre laboranter. En egentlig tilbagerulning blev set som et kæmpe tilbageskridt, hvor Danmarks hurtigt ville tabe terræn udviklings- og forskningsmæssigt, hvorimod hvis vi bygger videre på det, der er sat i gang fx ved at opbygge nationalt tilgængelige databaser som man kan lave populationsbaseret forskning på, kan det bringe Danmark i front internationalt.

Opsummerende var det vurderingen, at en eventuel tilbagerulning vil have konsekvenser for forskning og udvikling for begge patientgrupper. Det kan også vise sig at være dyrere at gå tilbage, og vi mister værdifuld viden ift. patienterne.

Spørgsmål til patientrepræsentanten ift. til patientperspektivet:

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

Patientrepræsentanten var overbevist om, at brugen af omfattende genetiske analyse har et stort potentiale ift. diagnosticering, særligt for sjældne sygdomme. Patientrepræsentanten opfordrede endvidere til, at det bliver evalueret som et selvstændigt punkt, hvad det betyder for patienterne at få informationer om tilfældighedsfund ifm. indhentelse af skriftligt samtykke til helgenomanalysen (både praktisk, livskvalitet og etik).

Er der cases med negative konsekvenser ved helgenomsekventeringer?

Interviewdeltagerne erfaringer ift. de få tilfældighedsfund, de har oplevet, var, at patienterne i begge tilfælde var taknemmelige over fundene, men de er samtidigt opmærksomme på, at det kan være både "gode" og "dårlige" tilfældighedsfund. Generelt er det oplevelsen, at det ikke fylder meget i den kliniske hverdag, men at der er en vigtig formidlingsopgave ift. at forklare, at en WGS ikke dækker alt.

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

For arvelig hæmatologisk sygdom er det vurderingen, at det danske tilbud er klart bedre end hvad der tilbydes i udlandet.

For hæmatologisk kræft gælder, at der både er eksempler på, at Danmark er foran og bagud ift. udenlandske tilbud. Men hvis vi holder kadencen som nu, vil Danmark blive ved med at være i front.

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

Erfaringen viser, at patientgruppen pt. måske er afgrænset for snævert. Indikationerne ændrer sig i takt med udviklingen og at der opnås større viden. Det gælder for begge patientgrupper.

Brede perspektiver på national implementering

Hvad har arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer betydet?

For jer som fagfolk? (fx videndeling/erfaringsudveksling/samarbejdsrelationer/nye fællesskaber)

For patienterne? (fx opdage patientgrupper/lighed på tværs/nye standarder)

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

Interviewdeltagernes oplevelse var, at den nationale implementering har styrket det nationale, tværfaglige samarbejde, og bidraget til at højne kvaliteten både for eksperter på området og i bredere klinisk sammenhæng, ligesom det har bidraget ift. uddannelsestilbud/diagnostisk udvikling på speciallægeniveau. Processen har gjort meget for klinisk genetik som felt. Det har været et afsæt for at kunne møde kolleger til gavn for patienterne, i sidste ende ved at de får stillet en diagnose.

Implementeringen har også skabt samarbejde på tværs af landegrænser. Fx sender Malmø nu prøver til Danmark, og der er proces i gang med at etablere en nordisk hub, hvilket betyder, at Danmarks får prøver fra Norge og Sverige. Det øgede internationale samarbejde afføder også publikationer.

Efter processen med det nationale afgrænsningsarbejde i specialistnetværkene var det nogle af interviewdeltagernes oplevelse, at det var svært at holde samarbejdet kørende ude i regionerne, og der har manglet støtte til at få det videre implementeringsarbejde organiseret godt.

Opsummerende blev det konkluderet, at den nationale implementering har medført gode samarbejdsrelationer nationalt og internationalt, og at det er kommet patienterne til gode, og har været med at give større lighed på tværs af landet.

Afslutningsvist pegede interviewdeltagerne på, at den vigtigste læring indtil nu er, at den nationale implementering har givet et højt diagnostisk outcome, men også at der mangler ressourcer særligt til fortolkning, og der har manglet mere national samordning fx ift. opsætning af genpaneler.

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 *hæmatologisk 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 *hæmatologisk kræft* omfatter voksne patienter ≥ 18 år med hæmatologisk kræft, herunder:

- Myeloid cancer fx
 - Akut myeloid leukæmi (AML) og relaterede myeloide precursorsygdomme
 - Myelodysplastisk syndrom (MDS) og relaterede myeloide precursorsygdomme
 - Kombinerede myelodysplastisk/myeloproliferative neoplasier (MDS-MPN)
- Hæmatologisk kræft som er refraktær eller har relaps/behandlingskrævende progression, herunder:
 - Lymfomsygdomme
 - Plasmacellesygdomme
 - Kroniske myeloide neoplasier
 - Akutte leukæmier/lymfoblastært lymfom

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 fem artikler, der udgør evidensgrundlag for litteraturgennemgangen. Af disse er fire sekundærtikler identificeret ved søgning i PubMed (Clark et al. 2023; Gurnari et al. 2023; Sánchez-Beato et al. 2023; Speight et al. 2023), mens én primærtikler er angivet af specialistnetværket (Duncavage et al. 2021).

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

De udvalgte artikler relateret til patientgruppen *hæmatologisk kræft*

De fem inkluderede artikler vedrører voksne ($n=1$) eller børn og voksne ($n=4$) med hæmatologisk kræft, herunder myeloid cancer (Clark et al. 2023; Duncavage et al. 2021; Gurnari et al. 2023; Speight et al. 2023) og lymfom (Sánchez-Beato et al. 2023), og vedrører populationer primært udgået fra vestlige lande. Artiklerne vurderes samlet set at være repræsentative for patientgruppen *hæmatologisk kræft*.

Artiklerne vedrører klinisk brug af genetisk diagnostik ved hæmatologisk kræft, herunder somatisk og/eller germline analyse med omfattende genetisk diagnostik med WGS ($n=3$) eller WES/WGS ($n=2$), og vurderes at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

I artiklerne beskrives hæmatologisk kræft at omfatte en række forskellige tilstande, der fælles er karakteriseret ved betydelig genetisk heterogenitet, og hvor genetisk diagnostik fremhæves som centralt for korrekt diagnostik, klassificering og risikostratificering, med betydning for den kliniske håndtering af patienterne. Foreneligt hermed indgår genetisk diagnostik i de eksisterende WHO-klassifikationer for hæmatologisk kræft, ligesom tre konsensus guidelines/position papers fra europæiske faglige organisationer anbefaler, at der tilbydes (omfattende) genetisk udredning. Blandt andet anbefales WGS som førstevalg ved hæmatologisk kræft hvor der mistænkes en underliggende medfødt arvelig årsag (såkaldt germline prædisposition) (Gurnari et al. 2023).

Diagnostisk udbytte beskrives varierende, og afhænger bl.a. af om der er tale om *somatisk* analyse for *erhvervede* varianter i tumurvæv, med behandlingsmæssig betydning for patienten, 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 hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi rapporteres fund af kromosomale abnormiteter hos >80%, med betydning for risikostratificering; og mutationer i TP53-genet hos 4-37% med betydning for behandlingsrespons (Sánchez-Beato et al. 2023). Ved *germline* analyse hos 3008 voksne med knoglemarvssvigt og myeloid neoplasi fandtes en germline variant hos hhv. 9.7% og 5.3% af patienterne (Gurnari et al. 2023).

Klinisk effekt af genetisk diagnostik beskrives overordnet som afgørende ift. at sikre diagnostisk afklaring af patienterne med mulig behandlingsmæssig konsekvens. Klinisk effekt af *somatiske* varianter beskrives som diagnostisk afklaring med betydning for korrekt klassificering og risikostratificering, samt forudsige sygdomsprogression, prognose og behandlingsrespons og/eller resistens over for terapier (fx kemoterapi eller målrettede terapier). Klinisk effekt af en præcis genetisk diagnose i form af en *germline* prædisposition beskrives som essentielt for korrekt klinisk håndtering, hvor målrettet/gen-specifik håndtering kan være relevant ift. behandling (fx timing og forbehandling (konditionering) ved knoglemarvstransplantation); opfølgning efter transplantation (fx risiko for komplikationer), og langsigtet opfølgning pga. potentiel risiko for yderligere malignitet og/eller andre organspecifikke komplikationer.

En genetisk germline diagnose har betydning udover patienten, da den giver mulighed for genetisk rådgivning og reproduktive valg, samt mulighed for familieudredning, herunder opfølgning af risikopersoner i familien. Familieudredning fremhæves særligt i de tilfælde, hvor brug af knoglemarvsdonor indenfor familien overvejes, så brug af familiedonor der bærer samme prædisposition undgås.

Nogle studier nævner overordnede begrænsninger ift. at den kliniske/parakliniske diagnostik kan være kompleks, hvorfor der anbefales multidisciplinær tilgang i specialiserede centre. På grund af den genetiske kompleksitet indenfor hæmatologisk kræft (og tilsvarende indenfor andre kræftformer), hvor mange forskellige typer af genetiske varianter kan have klinisk betydning (fx både somatisk og germline fund af fx mutationer (SNV'er), CNV'er og strukturelle varianter), fremhæves nødvendigheden af bevidsthed om fordele og ulemper ved forskellige metoder, da tekniske begrænsninger kan medføre at genetiske diagnoser overses. Fx nævnes begrænsninger ved kromosomanalyse (kræver levende celler, har lav opløsning), FISH, genpaneler og WES (højere opløsning men kun i de analyserede områder, og informationen kan være mangelfuld). WGS har bedre detektion af CNV'er, strukturelle varianter og nye sygdomsgener, og kan potentielt erstatte de andre metoder, men har ulemper ift. risiko for utilsigtet/sekundære fund (hvorfor der anbefales genetisk rådgivning ved germline analyse), ligesom omkostningerne ved WGS udgør en barriere for implementering. Samtidig nævner nogle studier manglende standardisering på området, og betydelig variation i tilgængelighed af genetisk diagnostik (fx indenfor europæiske ekspert-centre for knoglemarvstransplantation), hvor forsinket eller manglende diagnose har direkte kliniske konsekvenser for patienterne, hvilket understreger

behovet for harmonisering. Endelig nævnes behov for yderligere forskning og indsamling af prospektive data, mhp. at forbedre diagnostik og behandling af patienterne, samt behov for yderligere ressourcer til dette arbejde.

Evidenssyntese

De fem inkluderede artikler omfatter:

Fire artikler vedrørende myeloid cancer, herunder tre sekundærartikler og én primærartikel:

1. Position paper af Gurnari et al. om germline prædisposition hos patienter med myelodysplastisk syndrom, med fokus på allogent hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). Anbefalingerne udgår fra the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) og vedrører bl.a. genetisk diagnostik inkl. WES/WGS (Gurnari et al. 2023).
2. Konsensus guideline af Speight et al. om patienter med malign hæmatologisk sygdom med mulig germline prædisposition, inkl. genetisk diagnostik med WGS, på vegne af the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and NHS England Haematological Oncology Working Group (Speight et al. 2023).
3. Konsensus guideline af Clark et al. om patienter med malign hæmatologisk sygdom med mulig germline prædisposition, hvor der planlægges blod- eller knoglemarvstransplantation, inkl. genetisk diagnostik med WGS, på vegne af the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSBMTCT) (Clark et al. 2023).
4. Én primærartikel af Duncavage et al. vedrørende kohorte på 263 voksne med myeloid cancer fra USA, med genomisk profilering af tumor med WGS, inkl. sammenligning af standard udredning med kromosomanalyse og targeteret sekventering i prospektiv kohorte på 117 patienter (Duncavage et al. 2021).

Én sekundærartikel vedrørende patienter med lymfom

5. Sánchez-Beato et al. præsenterer en genetisk profilering-guideline for patienter med lymfomer, baseret på ikke-systematisk review af litteraturen, med fokus på somatisk NGS-analyse inkl. WES/WGS (Sánchez-Beato et al. 2023).

Fire artikler vedrørende myeloid cancer

Ad. 1:

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

Anbefalinger

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

Diagnostisk udbytte

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

Klinisk effekt

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

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

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

Forfatterne konkluderer, at opmærksomhed på/udredning for germline prædisposition er centralt ifm. allo-gen HSCT hos patienter med myelodysplastisk syndrom. Pga. de komplekse kliniske problemstillinger bør patienterne håndteres i specialiserede centre med multidisciplinær involvering. Forfatterne nævner, at trods begrænsninger ved brug af spørgeskemaundersøgelse identificerede de en række områder med betydelig variation i international praksis, fx: Stor variation ift. anvendt NGS-platform og antal undersøgte gener; tilgængelighed af/tilbud om genetisk diagnostik for germline prædisposition; tidspunkt for udredning; og DNA-kilde (kontrolvæv). Disse forskelle havde klinisk betydning, fx ift. valg af konditioneringsstrategi eller anvendelse af alternativ donor, hvilket understreger behovet for harmonisering på området.

Ad. 2:

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

Anbefalinger (primære)

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

Klinisk effekt

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

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

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

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

Ad. 3:

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

Anbefalinger

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

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

Klinisk effekt

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

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

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

Ad. 4:

Primærartiklen af Duncavage et al. vedrører 263 voksne med myeloid cancer fra USA, med strømlinet genomisk tumor-profilering med WGS mhp. at forkorte udredningstiden. Studiet sammenlignede WGS med standard udredning med kromosomanalyse og targeteret sekventering i en prospektiv kohorte på 117 konsekutive patienter, for at belyse anvendeligheden af WGS til klinisk diagnostik hos patienter med myeloid cancer (Duncavage et al. 2021). Blandt 235 patienter med vellykket kromosomanalyse påviste WGS alle (100%) af tilbagevendende translokationer og CNV'er; og fandt nye klinisk rapporterbare varianter hos 40/235 (17%). Prospektiv sekventering hos 117 patienter havde en gennemsnitlig svartid på 5 dage, og gav ny genetisk information hos 29 (24,8%), der ændrede risiko-klassificeringen hos 19 (16,2%) patienter. Den WGS-baserede risiko-klassificering korrelerede med det overordnede kliniske outcome ift. overlevelse. WGS var lidt bedre end standard udredning til at identificere patienter med negativ risikoprofil og forventet dårligt outcome. WGS var særlig anvendelig hos patienter med inkonklusiv kromosomanalyse, hvor WGS bidrog til forbedret risikostratificering og prognostisk vurdering. Forfatterne opsummerer, at WGS var på linje med eller bedre end standard udredning både ift. analytisk performance og klinisk anvendelighed. WGS leverede omfattende og præcis genomisk profilering, med større diagnostisk udbytte indenfor en klinisk relevant tidsramme, med potentielt behandlingsmæssige konsekvenser. Forfatterne beskriver, at andre (ikke-hæmatologiske) kræftformer, fx solide tumorer, ligeledes er karakteriseret ved et bredt spektrum af genetiske/genomiske varianter, hvorfor genomisk profilering spiller en tilsvarende stor rolle i udredningen. På den baggrund vurderer forfatterne, at den strømlinede tilgang også kan benyttes ved andre kræftformer ift. sikre hurtig analyse af et stort antal genomiske varianter med en lille mængde af DNA. Forfatterne nævner tekniske begrænsninger ved kromosomanalyse, der kan påvise strukturelle varianter, men kræver levende celler og har lav følsomhed og lav opløsning. FISH og målrettet sekventering har højere opløsning, men kun i de analyserede områder, og informationen kan være mangelfuld. Forfattere konkluderer, at WGS potentielt kan erstatte begge tilgange, hvor den beskrevne strømlinede tilgang eliminerer de logistiske barrierer for genomisk tumorprofilering med WGS, om end omkostningerne ved WGS fortsat udgør en barriere for implementering.

En sekundærartikel vedrørende patienter med lymfom

Ad. 5:

Sánchez-Beato et al. præsenterer en oversigt over lymfomer baseret på ikke-systematisk gennemgang af litteraturen, herunder molekylære karakteristika og gener med diagnostisk, prognostisk og prædiktivt potentiale, med fokus på somatisk NGS-analyse inkl. (særligt) genpanel samt WES/WGS (Sánchez-Beato et al. 2023).

Diagnostisk udbytte

Lymfomer beskrives at være karakteriseret ved betydelig genetisk heterogenitet, med et meget bredt spektrum af genetiske varianter, og få tilbagevendende mutationer, hvilket afspejles i den kliniske heterogenitet af lymfomer. Genetisk diagnostik har øget vores viden om maligne lymfomer, herunder identificeret genetiske markører, der forbedrer diagnostik og prognose. For eksempel påvises cytogenetiske abnormiteter hos >80% med CLL, hvor de benyttes ved risikostratificering, mens TP53 mutationer påvises hos 4-37% med CLL og har betydning for behandlingsrespons. Foreneligt hermed indgår genetik nu i de nye WHO-klassifikationer for lymfomer.

Klinisk effekt

Genetisk udredning indgår som en central del af lymfomdiagnostik, og bidrager til bedre klassificering, risikostratificering og forudsigelse af behandlingsrespons.

Klinisk effekt af en præcis identifikation af (somatiske) varianter ved lymfomer omfatter:

- Afgørende for at stille eller præcisere en diagnose, herunder korrekt klassifikation.
- Betydning for risikostratificering, forudsiger sygdomsprogression og prognose (fx er TP53-mutationer ved CLL forbundet med nedsat respons på kemoterapi og generelt dårligere overlevelse. Tilsvarende er en række andre varianter forbundet med dårlig prognose).
- Bidrager til klinisk håndtering ved at forudsige behandlingsrespons og/eller resistens over for terapier, for eksempel ved valg mellem immuno-kemoterapi og målrettede terapier for CLL.

Forfatterne konkluderer, at den genomiske udvikling har bidraget til bedre diagnosticering af lymfomer. NGS tillader samtidig påvisning af SNV'er, CNV'er og strukturelle abnormiteter. Anvendeligheden af WES/WGS er stigende, men targeterede paneler er ofte mere tilgængelige, og muliggør analyse af et lille antal gener i større dybde med øget følsomhed til en lavere pris. Der er dog behov for bedre detektion af strukturelle varianter. Der er desuden behov for øget standardisering af hele processen, inkl. analyse og fortolkning, mhp. at forbedre den kliniske anvendelse.

Bemærkning vedr. evidens

Litteraturgennemgangen omfatter tre konsensus guidelines/position papers, ét ikke-systematisk review, og ét primærstudie, der generelt vurderes at have en relativt lavere grad af evidens (sammenlignet med fx systematiske reviews og meta-analyser). På trods af variationer imellem de fem 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 fem artikler via Silvi.ai er beskrevet i bilag 3. Primærstudiet er karakteriseret ved at være eksplorativt studie med prospektiv og retrospektiv kohorte (klassificeret med evidenskvalitet 2b), men er ikke fx et randomiseret kontrolleret studie. De fire sekundærartikler er klassificeret med evidenskvalitet 4 sv.t. erfaringsbaserede ekspert-anbefalinger. Samlet repræsenterer de fem artikler således varierende grader af evidenskvalitet, når man tager det videnskabelige område i betragtning (et felt i udvikling med anvendelse af helgenomsekventering til komplekse, heterogene tilstande som kræft).

Samlet indikerer vurderingen af evidenskvalitet at der foreligger varierende evidens for anvendelse af WGS til patientgruppen blandt de fem 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 *hæmatologisk kræft*.

Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen *hæmatologisk kræft* i sammenlignelige lande.

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

Danmark

Patientgruppen *hæmatologisk kræft* omfatter følgende indikationer:

Voksne patienter (>18 år) med *hæmatologisk kræft*, herunder:

- Lymfomsygdomme
- Plasmacellesygdomme
- Kroniske myeloide neoplasier
- Akutte leukæmier/lymfoblastært lymfom
– og som er enten refraktær over for behandling eller har relaps/behandlingskrævende progression, hvor behandlingsmuligheder er udtømte.
- Særlige tilfælde af *hæmatologisk cancer* med stor risiko for behandlings-refraktaritet vurderet ud fra standardudredning (eksempelvis akut myeloid leukæmi med TP53 mutation og monosomal karyotype OG som på MDT er vurderet som højrisikosygdom med risiko for primær behandlingsrefraktaritet.

Samt:

Myeloid cancer:

- Akut myeloid leukæmi (AML)
- Myelodysplastisk syndrom (MDS)
- Myelodysplastisk/myeloproliferative neoplasier (MDS-MPN)

Tilbuddet inkluderer normalvævs-sekventering og dyb sekventering af DNA fra blod (det syge væv). Yderligere information om indikationer og underliggende kriterier for patientgruppen *hæmatologisk kræft* kan læses [her](#).

England

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

- Akut myeloid leukæmi

- Akut lymfoblastær leukæmi
- Anden akut leukæmi
- Blastisk plasmacytoid dendritcelle neoplasi
- Hæmatologisk cancer (børn og voksne) hvor andre behandlingsmuligheder er udtømt.
- Hertil kommer en række pædiatriske indikationer (0 til <25 år) med hæmatologisk cancer, herunder udvalgte lymfomsygdomme og myeloid cancer.

Der tilbydes helgenomsekventering for både normalvæv og dyb sekventering af DNA fra blod (det syge væv). Desuden tilbydes flere andre typer af genetiske undersøgelser, herunder bl.a. mikroarray og forskellige størrelser genpaneler.

Frankrig

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

- Kræft hos børn og unge samt unge voksne med pædiatrisk cancer eller leukæmi, der oplever behandlingssvigt.
- Recidiverende eller refraktær akut leukæmi hos voksne
- Recidiverende eller refraktær diffus storcellet B-celle lymfom
- Lymfom med usikker diagnose

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 *hæmatologisk kræft* i sammenlignelige lande

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

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

Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

I anbefalingerne for patientgruppen *hæmatologisk kræft* er anført, at behandlingsvalg baseret på drug screen kombineret med omfattende genetisk karakterisering, inkl. WGS, er bl.a. planlagt i en stort europæisk klinisk trial om AML og MDS-behandling. Der er etableret et stærkt nordisk samarbejde (ledet af Prof Kimmo Pörkkä) og med UK (prof Jude Fitzgibbon). Desuden væsentlige samarbejder omkring anvendelse af WGS i kliniske trials i nordisk MDS gruppe og Stand up to Cancer, Epigenetics Dream Team.

Overlappende indikationer i sammenlignelige lande for patientgruppen *hæmatologisk 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.

<p>Danmark: Indikationer for patientgruppen <i>hæmatologisk kræft</i> hos voksne (>18 år) der tilbydes WGS i regi af NGC</p>	<p>England: Indikationer der tilbydes WGS i regi af NHS</p>	<p>Frankrig: Indikationer der tilbydes WGS i regi af PFMG 2025</p>	<p>Sverige: Indikationer der tilbydes WGS som førstevalg i regi af GMS på udvalgte hospitaler</p>
<p>Lymfomsygdomme</p> <p>Plasmacellesygdomme</p>	<p>Kan være omfattet af udvalgte indikationer, herunder: Hæmatologisk cancer (børn og voksne) hvor andre behandlingsmuligheder er udtømt. Blastisk plasmacystoid dendritcelle neoplasi. Hertil kommer en række pædiatriske indikationer (0 til <25 år) med hæmatologisk cancer, herunder udvalgte lymfomsygdomme og myeloid cancer.</p>	<p>Recidiverende eller refraktær diffus storcellet B-celle lymfom. Lymfom med usikker diagnose</p>	<p>Genomic Medicine Sweden har initieret et pilotprojekt med helgenomsekventering for hæmatologisk kræft, herunder akut leukæmi. 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.</p>
<p>Kroniske myeloide neoplasier</p>	<p>Kan være omfattet af indikationen: Hæmatologisk cancer (børn og voksne) hvor andre behandlingsmuligheder er udtømt. Hertil kommer en række pædiatriske indikationer (0 til <25 år) med hæmatologisk cancer, herunder udvalgte lymfomsygdomme og myeloid cancer.</p>		<p>I forskningsartikel af Stranneheim et al. (Stranneheim et al., 2021) beskrives erfaringer med klinisk helgenomsekventering ved sjældne sygdomme og cancer fra universitetshospitalet i Stockholm i perioden 2015 til 2019. Vurderet ud fra de rekvirerede analyser, blev helgenomsekventering tilbudt til indikationerne inherited cancer, targeted gene panel og OMIM morbid gene panel, hvori der kan være indikationer indenfor hæmatologisk kræft.</p>
<p>Akutte leukæmier/lymfoblastært lymfom</p>	<p>Akut lymfoblastær leukæmi. Anden akut leukæmi Hæmatologisk cancer (børn og voksne) hvor andre behandlingsmuligheder er udtømt.</p>	<p>Recidiverende eller refraktær akut leukæmi hos voksne. Kræft hos børn og unge samt unge voksne med pædiatrisk cancer eller leukæmi, der oplever behandlingssvigt.</p>	

<p>Særlige tilfælde af hæmatologisk cancer med stor risiko for behandlings-refraktaritet vurderet ud fra standardudredning (eksempelvis akut myeloid leukæmi med TP53 mutation og monosomal karyotype OG som på MDT er vurderet som højrisiksygdom med risiko for primær behandlingsrefraktaritet.</p>	<p>Kan være omfattet af flere indikationer, herunder: Hæmatologisk cancer (børn og voksne) hvor andre behandlingsmuligheder er udtømt.</p>	<p>Kan være omfattet af indikationen: Kræft hos børn og unge samt unge voksne med pædiatrisk cancer eller leukæmi, der oplever behandlingssvigt.</p>	
<p>Myeloid cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akut myeloid leukæmi (AML) • Myelodysplastisk syndrom (MDS) • Myelodysplastisk/myeloproliferative neoplasier (MDS-MPN). 	<p>Akut myeloid leukæmi Anden akut leukæmi Hertil kommer en række pædiatriske indikationer (0 til <25 år) med hæmatologisk cancer, herunder myeloid cancer.</p>	<p>Recidiverende eller refraktær akut leukæmi hos voksne. Kræft hos børn og unge samt unge voksne med pædiatrisk cancer eller leukæmi, der oplever behandlingssvigt.</p>	

Referencer

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

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

Referenceliste

- Clark A, Thomas S, Hamblin A, Talley P, Kulasekararaj A, et al. 2023. Management of patients with germline predisposition to haematological malignancies considered for allogeneic blood and marrow transplantation: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub (GLH) Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSBMTCT). *Br J Haematol*. 201(1):
- Duncavage EJ, Schroeder MC, O’Laughlin M, Wilson R, MacMillan S, et al. 2021. Genome Sequencing as an Alternative to Cytogenetic Analysis in Myeloid Cancers. *New England Journal of Medicine*. 384(10):924–35
- Gurnari C, Robin M, Godley LA, Drozd-Sokołowska J, Włodarski MW, et al. 2023. Germline predisposition traits in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a survey-based study and position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Lancet Haematol*. 10(12):e994–1005
- Hayeems RZ, Dimmock D, Bick D, Belmont JW, Green RC, et al. 2020. Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *NPJ Genom Med*. 5(1):
- 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):
- Sánchez-Beato M, Méndez M, Guirado M, Pedrosa L, Sequero S, et al. 2023. A genetic profiling guideline to support diagnosis and clinical management of lymphomas
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, et al. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 350:
- Speight B, Hanson H, Turnbull C, Hardy S, Drummond J, et al. 2023. Germline predisposition to haematological malignancies: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and the NHS England Haematological Oncology Working Group. *Br J Haematol*. 201(1):
- Stenzinger A, Moltzen EK, Winkler E, Molnar-Gabor F, Malek N, et al. 2023. Implementation of precision medicine in healthcare—A European perspective
- Walcott SE, Miller FA, Dunsmore K, Lazor T, Feldman BM, Hayeems RZ. 2021. Measuring clinical utility in the context of genetic testing: a scoping review. *Eur J Hum Genet*. 29(3):378–86

Ordforklaring

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

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

Bilag til statusrapport



Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data

Status på implementering af helgenomsekventering

Antal helgenomsekventering per patientgruppe

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

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

Procestid

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

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

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Litteraturgennemgang

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

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

For uddybet metodebeskrivelse for litteraturgennemgang - se bilag 2.

Internationale erfaringer

Internationale erfaringer består af to dele:

Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen i sammenlignelige lande

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

Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

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

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

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

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

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

Klinikerperspektiv

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

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

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

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

Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang

Baggrund

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

Litteraturgennemgangen indeholder følgende elementer:

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

Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

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

Systematisk litteraturgennemgang, PICO modellen

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

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

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

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

Søgeprotokol for systematisk litteraturgennemgang

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

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

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

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

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

Inklusions- og eksklusionskriterier

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

Overordnede inklusions- og eksklusionskriterier (kort)

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

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

Informationskilder

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

Søgestrategi

Databasesøgning

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

Publikationstyper

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

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

Informationskilder

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

Referencesøgning

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

Sprog og periode

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

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

Søgetermer

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

Screening, selektion og behandling af data

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

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

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

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

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

Ved screening på artikelniveau inddeles publikationer i følgende tre kategorier:

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

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

Dataekstrahering

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

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

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

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

Kvalitetsvurdering/vurdering af risiko for bias

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

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

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

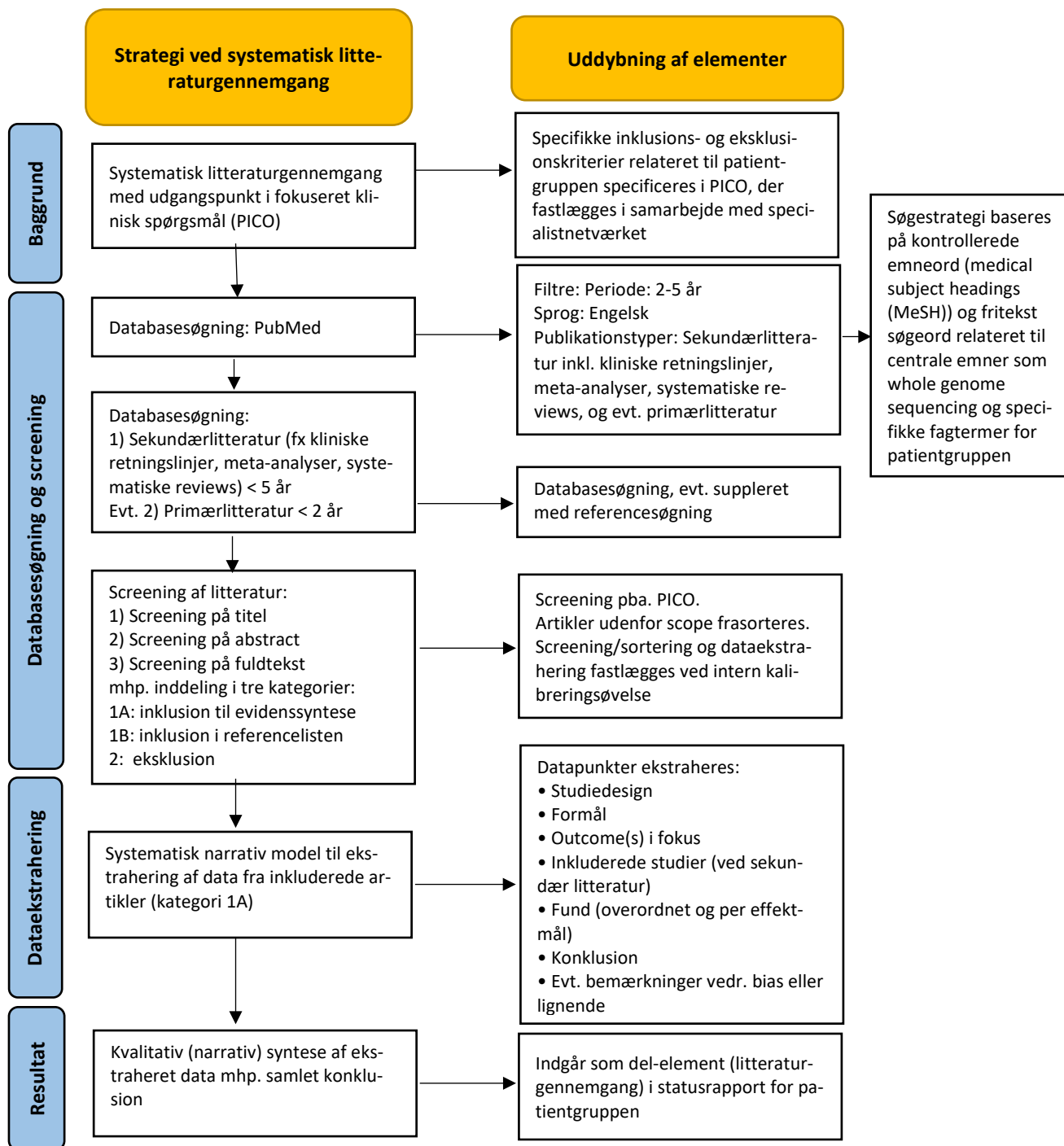
I de tilfælde, hvor Silvi.ai bidrager som reviewere, vil Silvi.ai vurdere kvalitet af evidens ud fra [Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence \(March 2009\)](#). Vurdering af evidenskvalitet fra Silvi.ai inddrages da i den samlede vurdering af artikler inkluderet i litteraturgennemgangen.

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

Beskrivelse af resultaterne

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

Flowdiagram over strategi ved systematisk litteraturgennemgang:



Referencer

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

Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang

I dette notat:

1. afgrænses patientgruppen *hæmatologisk 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 patienter med kræft, inklusive hæmatologisk 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 *hæmatologisk kræft*, med det formål at besvare følgende fokuserede kliniske spørgsmål (PICO):

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

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

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

Inklusionskriterier

Population (P)

- Voksne patienter ≥ 18 år med hæmatologisk kræft, herunder:
- Myeloid cancer fx
 - Akut myeloid leukæmi (AML) og relaterede myeloide precursorsygdomme
 - Myelodysplastisk syndrom og relaterede myeloide precursorsygdomme
 - Kombinerede myelodysplastisk/myeloproliferative neoplasier
- Hæmatologisk kræft som er refraktær eller har relaps/behandlingskrævende progression, herunder:
 - Lymfomsygdomme
 - Plasmacellesygdomme
 - Kroniske myeloide neoplasier
 - Akutte leukæmier/lymfoblastært lymfom

Intervention (I)

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

Comparison (sammenligning (C))

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

Outcomes (O) (effekt mål)

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

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

Eksklusionskriterier

Population

- Studier der alene vedrører børn <18 år.
- Studier der ikke relaterer til voksne ≥18 år med hæmatologisk kræft.
- WES/WGS foretaget som led i prænatal genetisk diagnostik.

Begrundelse for afgrænsning:

Patientgruppen *hæmatologisk 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 *hæmatologisk kræft* omfatter følgende indikationer:

Voksne patienter ≥ 18 år med hæmatologisk kræft, herunder:

- Myeloid cancer fx
 - Akut myeloid leukæmi (AML) og relaterede myeloide precursorsygdomme
 - Myelodysplastisk syndrom og relaterede myeloide precursorsygdomme
 - Kombinerede myelodysplastisk/myeloproliferative neoplasier
- Hæmatologisk kræft som er refraktær eller har relaps/behandlingskrævende progression, herunder:
 - Lymfomsygdomme
 - Plasmacellesygdomme
 - Kroniske myeloide neoplasier
 - Akutte leukæmier/lymfoblastært lymfom

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

Søgning efter sekundærlitteratur blev udført i januar 2024 i PubMed databasen. Vi søgte efter engelsksproget sekundærlitteratur publiceret i perioden 2018 – januar 2024, med en kombination af MeSH-termer og fritekst søgeord relateret til patientgruppen. Frem søgte artikler, samt artikler angivet af specialistnetværket, blev først screenet på titel og abstract, og herefter evt. på fuldttekst 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	19/1 2024

Søgekriterier

Sprog	Engelsk
Periode	Sekundærlitteratur: 2018 – 19/1 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

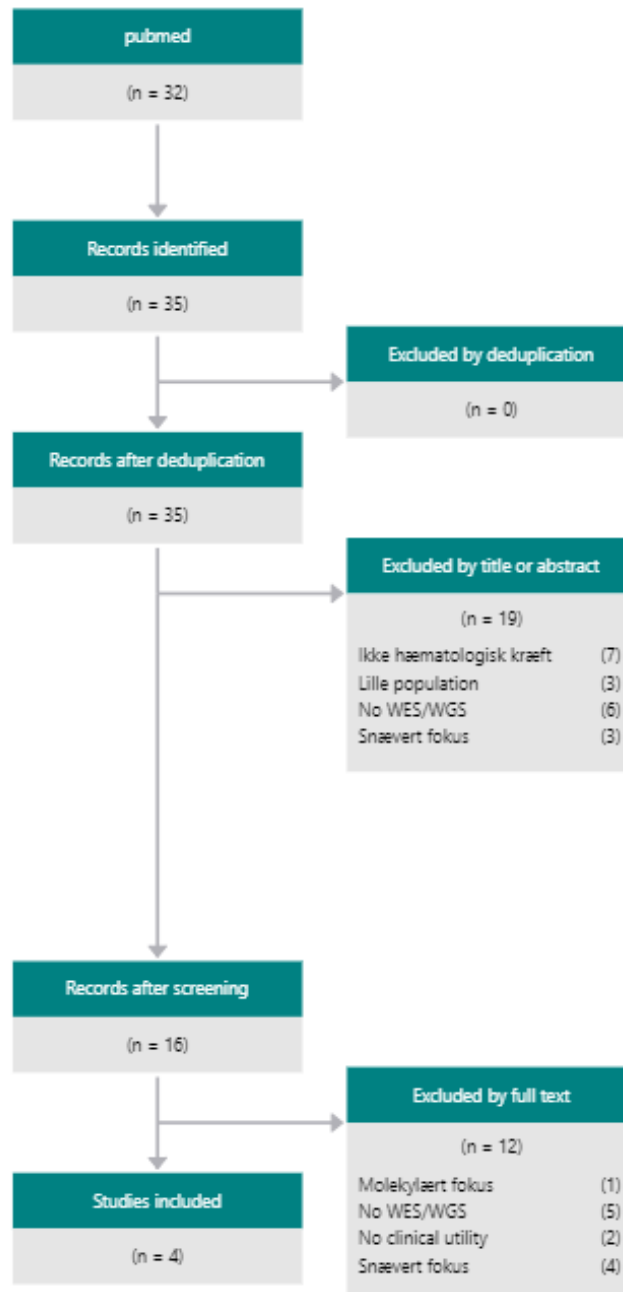
Search	Query	Results
#1	Search: "lymphoma/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphoma/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphoma/drug therapy"[MeSH Terms] OR "lymphoma/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphoma/pathology"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/congenital"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/genetics"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/pathology"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/pathology"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "leukemia/congenital"[MeSH Terms] OR "leukemia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "leukemia/drug therapy"[MeSH Terms] OR "leukemia/genetics"[MeSH Terms] OR "leukemia/pathology"[MeSH Terms] OR "hematological cancer**"[Text Word] OR "haematological cancer**"[text word] OR "hematological malignanc**"[Text Word] OR "haematological malignanc**"[text word] OR "lymphoma**"[Text Word] OR "plasma cell disease**"[Text Word] OR "myeloid neoplasm**"[Text Word] OR "myeloid malignanc**"[Text Word] OR "leukemia**"[Text Word] OR "myelodysplastic syndrome**"[Text Word] OR "myeloproliferative neoplas**"[Text Word] Sort by: Publication Date	649,115
#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 test**"[Text Word] OR "Next generation sequenc**"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test**"[text word] OR "Exome sequenc**"[text word] OR "Genome sequenc**"[text word]) AND ("lymphoma/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphoma/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphoma/drug therapy"[MeSH Terms] OR "lymphoma/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphoma/pathology"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/congenital"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/genetics"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/pathology"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/pathology"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "leukemia/congenital"[MeSH Terms] OR "leukemia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "leukemia/drug therapy"[MeSH Terms] OR "leukemia/genetics"[MeSH Terms] OR "leukemia/pathology"[MeSH Terms] OR "hematological cancer**"[Text Word] OR "haematological cancer**"[text word] OR "hematological malignanc**"[Text Word] OR "haematological malignanc**"[text word] OR "lymphoma**"[Text Word] OR "plasma cell disease**"[Text Word] OR "myeloid neoplasm**"[Text Word] OR "myeloid malignanc**"[Text Word] OR "leukemia**"[Text Word] OR "myelodysplastic syndrome**"[Text Word] OR "myeloproliferative neoplas**"[Text Word]) Sort by: Publication Date	7,784
#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 "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 test**"[Text Word] OR "Next generation sequenc**"[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test**"[text word] OR "Exome sequenc**"[text word] OR "Genome sequenc**"[text word]) AND ("lymphoma/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphoma/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphoma/drug therapy"[MeSH Terms] OR "lymphoma/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphoma/pathology"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/congenital"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/genetics"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/pathology"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/pathology"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "leukemia/congenital"[MeSH Terms] OR "leukemia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "leukemia/drug therapy"[MeSH Terms] OR "leukemia/genetics"[MeSH Terms] OR "leukemia/pathology"[MeSH Terms] OR "hematological cancer**"[Text Word] OR "haematological cancer**"[text word] OR "hematological malignanc**"[Text Word] OR "haematological malignanc**"[text word] OR "lymphoma**"[Text Word] OR "plasma cell disease**"[Text Word] OR "myeloid neoplasm**"[Text	51

Search	Query	Results
	Word] OR "myeloid malignanc*[Text Word] OR "leukemia*[Text Word] OR "myelodysplastic syndrome*[Text Word] OR "myeloproliferative neoplas*[Text Word])) Sort by: Publication Date	
#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 "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 test*[Text Word] OR "Next generation sequenc*[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*[text word] OR "Exome sequenc*[text word] OR "Genome sequenc*[text word]) AND ("lymphoma/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphoma/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphoma/drug therapy"[MeSH Terms] OR "lymphoma/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphoma/pathology"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/congenital"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/genetics"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/pathology"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/pathology"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "leukemia/congenital"[MeSH Terms] OR "leukemia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "leukemia/drug therapy"[MeSH Terms] OR "leukemia/genetics"[MeSH Terms] OR "leukemia/pathology"[MeSH Terms] OR "hematological cancer*[Text Word] OR "haematological cancer*[text word] OR "hematological malignanc*[Text Word] OR "haematological malignanc*[text word] OR "lymphoma*[Text Word] OR "plasma cell disease*[Text Word] OR "myeloid neoplasm*[Text Word] OR "myeloid malignanc*[Text Word] OR "leukemia*[Text Word] OR "myelodysplastic syndrome*[Text Word] OR "myeloproliferative neoplas*[Text Word])))) Sort by: Publication Date	36
#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 "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 "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 test*[Text Word] OR "Next generation sequenc*[Text Word] OR "Genetic Testing"[MeSH Terms] OR "molecular-genetic test*[text word] OR "Exome sequenc*[text word] OR "Genome sequenc*[text word]) AND ("lymphoma/congenital"[MeSH Terms] OR "lymphoma/diagnosis"[MeSH Terms] OR "lymphoma/drug therapy"[MeSH Terms] OR "lymphoma/genetics"[MeSH Terms] OR "lymphoma/pathology"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/congenital"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/drug therapy"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/genetics"[MeSH Terms] OR "neoplasms, plasma cell/pathology"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/drug therapy"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "bone marrow diseases/pathology"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/congenital"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/diagnosis"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/genetics"[MeSH Terms] OR "hematologic neoplasms/pathology"[MeSH Terms] OR "leukemia/congenital"[MeSH Terms] OR "leukemia/diagnosis"[MeSH Terms] OR "leukemia/drug therapy"[MeSH Terms] OR "leukemia/genetics"[MeSH Terms] OR "leukemia/pathology"[MeSH Terms] OR "hematological cancer*[Text Word] OR "haematological cancer*[text word] OR "hematological malignanc*[Text Word] OR "haematological malignanc*[text word] OR "lymphoma*[Text Word] OR "plasma cell disease*[Text Word] OR "myeloid neoplasm*[Text Word] OR "myeloid malignanc*[Text Word] OR "leukemia*[Text Word] OR "myelodysplastic syndrome*[Text Word] OR "myeloproliferative neoplas*[Text Word])))) Sort by: Publication Date	35

Resultat af litteratursøgning – sekundærlitteratur

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for sekundærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Samlet resultat af litteraturgennemgang

Databasesøgning og screening resulterede i inklusion af i alt fire sekundærartikler (Clark et al. 2023; Gurnari et al. 2023; Sánchez-Beato et al. 2023; Speight et al. 2023).

Referencer angivet af specialistnetværket blev screenet som beskrevet ovenfor, dvs. ud fra de samme kriterier som artikler fundet ved databasesøgning. Screeningen resulterede i inklusion af én primærartikel (Duncavage et al. 2021). Vurdering af alle referencer fra specialistnetværket fremgår af oversigt sidst i dokumentet.

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

Resumé af fem 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 (hvv. 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. hæmatologisk kræft

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

	(GLH) Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSBMTCT)					BSBMTCT; and based on a previous workshop detailed in a companion manuscript (Speight et al. 2023, included below).	germline variants.		
Gurnari et al. 2023	Germline predisposition traits in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a survey-based study and position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT	Patients with myelodysplastic syndromes; with focus on evaluation of germline predisposition in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation (HSCT).	European/International (position paper from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), based on input from international experts).	Children and adults	Position paper	We took a snapshot of the European situation in 2023 by disseminating an electronic survey to 72 selected EBMT centres with high expertise in HSCT and myelodysplastic syndromes, with responses from 26 centres (36%) from 12 countries. Results were discussed by an international group of experts, and served as basis for the position paper, combined with comprehensive review of the scientific literature.	Genetic testing for germline predisposition for myeloid disorders including whole exome and whole genome sequencing (WES/WGS).	Many efforts have been dedicated to establish guidelines for deciding whom (age criterion), how (platform) and what (germline DNA source) to test. Despite inherent limitations to such a survey, including a response rate of 1/3, several key areas were identified that require harmonization: financial issues (cost of testing); a high variance in testing platforms and availability of NGS for germline testing; time of testing; DNA source (control tissue) to verify germline variants; and size of gene panels. Highlighting variation in practice, detection of a germline predisposition led to differing strategies regarding the use of an alternative donor or conditioning strategies.	4 (Position paper with guidelines based on expert panel)

Sánchez-Beato et al. 2023	A genetic profiling guideline to support diagnosis and clinical management of lymphomas	Patients with lymphomas	Spain	Children and adults	Review (non-systematic) and guideline	This review provides a NGS-guide for the most frequent mature lymphomas based on nonsystematic review of literature, including molecular characteristics and relevant genes with diagnostic, prognostic, and predictive potential. Methods not elaborated further.	Massive sequencing or next-generation sequencing (NGS) including whole exome or whole genome sequencing (WES/WGS) of tumor (somatic analysis).	No limitations reported in relation to the review. Limitations related to NGS include: The applicability of WES/WGS is growing, but targeted/custom panels are currently the most accessible option and enable analysis of a small number of genes in greater depth, with increased sensitivity and at a lower cost. However, detection of structural alterations needs further improvement. Additionally, standardization of sample management, panel composition, sequencing procedures, bioinformatic analysis, and variant interpretation is essential to produce a useful clinical tool.	4 (nonsystematic review with no methods section + guidelines)
Speight et al. 2023	Germline predisposition to haematological malignancies: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and the NHS England Haema-	Patients with haematological malignancy with potential or confirmed germline predisposition.	United Kingdom	Children and adults	Consensus guidelines	Best practice consensus guideline from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and NHS England Haematological Oncology Working Group, based on a workshop held in April 2022 aiming to establish consensus guidelines on clinical and laboratory pathways. Prior	Genetic testing for haematological malignancies including multi-gene panels or whole genome	Despite discussion and reframing of best practice statements, we could not reach consensus regarding the type and frequency of screening, or if screening should be offered at all to carriers of specific genes/variants; highlighting that gene-specific guidance is required and that there is a lack of evidence regarding the utility of screening for specific patient groups.	4 (recommendations based on 146 stakeholders' expertise)

	tological Oncology Working Group					to the meeting, a background document including extensive literature review and a scoping survey was sent to delegates. Consensus was reached through structured discussion and in-meeting polling when $\geq 80\%$ agreed.	sequencing (WGS), with analysis of tumour only, or paired germline and tumour analysis.	Unique challenges arose related to donor selection for patients requiring allogeneic transplant when potential related donors carry/ are at risk of inheriting a constitutional variant predisposing to haematological malignancy.	
--	----------------------------------	--	--	--	--	---	---	--	--

Tabel: Resultater for sekundærlitteratur vedr. hæmatologisk kræft

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Clark et al. 2023	Here, we present best practice consensus guidelines arrived at following a meeting convened by a number of key stakeholder groups.	Not reported (recommendations)	There is a growing recognition that constitutional variants in certain genes are associated with a significantly increased risk of haematological malignancy, often combined with other non-malignant features. Mutations in these genes can also be acquired somatic mutations in myeloid neoplasms and confer prognostic significance for the affected individual, while not having implications for other family members. Clinical utility of precise identification of somatic variants	TABLE 2 Statements on which consensus was reached.	The consensus guidelines focused on challenges unique to BMT, particularly in relation to testing and selection of related donors, balancing the urgent needs of the affected patient against the potential impact of testing on at-risk asymptomatic relatives. Recommendations include: <ul style="list-style-type: none"> • Patients requiring BMT should be assessed for potential heritable cause. • It is important to avoid inadvertently using a carrier relative as a donor. This requires a high index of suspicion, and appropriate, timely testing of patients and their potential family donors.

			<p>or a germline predisposition include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Somatic variants may inform prognosis and treatment of the patient. • Knowledge of a germline predisposition is relevant for decision-making in allogeneic BMT i.e. for timing and choice of donor. • For the patient there is a risk of donor-derived leukaemia (DDL) i.e. if they receive HSC donation from a related donor with a germline predisposition. • Some germline variants are associated with non-malignant phenotypes (e.g. thrombocytopenia, lymphoedema or respiratory disease), with implications peri-transplant and long-term follow-up. 		<ul style="list-style-type: none"> • Where there are concerns about heritable risk, evaluation of potential unrelated volunteer donor(s) and related donors should happen in parallel to allow donor options to be assessed without delay. • When a germline variant is identified, putative donor relatives should be offered urgent access to genetic counselling on their own options for testing and outcomes. • If concerned about a strong family history/syndromic features in the absence of a confirmed genetic diagnosis, discussion in MDT is recommended, and the family should be referred to clinical genetics service for further advice and management.
Gurnari et al. 2023	We generated a survey to snapshot both the current European situation and the opinion of global experts in the field on germline predisposition evaluation in allogeneic HSCT for	The recent application of WES or WGS unveiled a plethora of germline variants predisposing to myeloid disorders. In one study, application of a germline variant panel in 3008 adult patients with bone marrow failure syndromes and patients with myeloid neo-	<p>Germline predisposition in patients with myelodysplastic syndromes has important clinical repercussions for HSCT.</p> <p>Clinical utility of precise recognition of germline variants includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pivotal for correct management as patients with a hereditary predisposition 	Table: Assessment and recommendation of methodology for germline variant testing in myelodysplastic syndromes. Figure 3: Pro-	In the current molecular era, consideration of germline predisposition should be a mainstay in the practice of allogeneic HSCT in patients with myelodysplastic syndromes. Given the high level of expertise required for the clinical management, referral to dedicated centres should be carefully considered. A multidisciplinary approach is of paramount importance and ethical and psychological issues must be accounted for.

	myelodysplastic syndromes within the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).	plasms, found germline variants in 9.7% and 5.3%, respectively. Given this frequency of germline variants, the consideration of germline traits might have important clinical implications.	<p>might have additional complications during HSCT and long-term follow-up, including risk of additional malignancies; e.g. penetrance for myeloid neoplasm in DDX41 germline mutation carriers is almost none at 40 years but rapidly increases to 50% at 90 years.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Important for pre- and post-HSCT management, e.g. may affect conditioning regimen as well as complications including graft rejection. • Important for donor selection (including use of family donors). • Identifies patients with risk of organ-specific complications needing specific monitoring (e.g. Fanconi anaemia and telomeropathies). • Enables genetic counselling for relatives. 	posed algorithm for patients with myelodysplastic syndromes and suspicion of germline predisposition eligible for HSCT.	<p>Recommendation relating to germline variant testing in myelodysplastic syndromes include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • All germline genetic testing must be carried out with appropriate pre-test and post-test counselling. • Testing is recommended at diagnosis of myelodysplastic syndromes to avoid delay of HSCT. • Testing with WGS ($\geq 30 \times$) is considered optimal (allows SNV and CNV detection and easy expansion), compared to e.g. WES or gene panels.
Sánchez-Beato et al. 2023	This review aims to summarize the fundamental molecular characteristics of the various lymphoma types and to describe the genes	Lymphomas are characterized by very few recurrent and disease-specific mutations, and most have a heterogeneous genetic landscape with a long tail of recurrently mutated genes. Most mutations occur at	The new WHO lymphoma classifications include genetics as an integral part of lymphoma diagnosis, highlighting the critical role of genetics for better subclassification	Table 1 Summary of genetic alterations in B-cell lymphomas and their clinical utility. Table 3 Summary of genetic	The development of genomics has enabled better diagnosis of lymphomas, and is now part of the diagnostic criteria. NGS allows simultaneous detection of SNV's, CNV's and structural aberrations, to combine with morphology and immunophenotyping for the purposes of di-

	relevant to each subtype that could be included in a massive sequencing or NGS panel.	low frequencies, reflecting the clinical heterogeneity of lymphomas. Multiple studies have identified genetic markers that improve diagnostics and prognostication, and NGS is becoming an essential tool in the clinical laboratory. For example, >80% of CLL feature some cytogenetic abnormality and their detection stratify patients into different risk groups. TP53 mutations are found in 4-37% of CLL cases and are associated with response to treatment.	<p>tion, patient risk stratification, and prediction of treatment response. Clinical utility of precise identification of (somatic) genetic alterations in lymphoma includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crucial for defining or refining diagnosis, such as assigning genetic groups or identifying genetic subtypes. • Facilitates risk stratification, predicts disease progression and prognosis. For example; TP35 mutations in CLL are associated with chemo-refractoriness and reduced overall survival. Similarly, several other genetic aberrations are known to negatively impact prognosis. • Aids management beyond diagnosis by predicting treatment response and/or resistance to therapies, for example when choosing between immunochemotherapy and targeted therapies for CLL. 	alterations in T-cell lymphomas and their clinical utility.	agnosis and prognosis. This review proposes targeted panels to detect mutations and CNV's in lymphomas. However, standardization throughout the entire process and quality controls are prerequisites for NGS implementation in lymphoma diagnosis.
Speight et al. 2023	There are currently no national or international best practice	No genetic findings are reported, other than stating that: NGS is now standard	Clinical utility of genetic testing/a genetic diagnosis is discussed briefly including:	TABLE 2 Statements on	Consensus was reached on best practice relating to:

	<p>guidelines on management of carriers of germline predisposition to haematological malignancy or their at-risk relatives. To address this gap, the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene- CanVar and the NHS England Haematological Oncology Working Group held a workshop over two days on 28– 29th April 2022, with the aim of establishing consensus guidelines on relevant clinical and laboratory pathways</p>	<p>of care in diagnostic evaluation of patients with suspected haematological malignancies. Tumour-based (bone marrow or leukaemic blood cells) testing or paired tumour and germline sequencing can also identify individuals with potential or confirmed germline predisposition to haematological malignancy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • The identification of somatic gene variants can inform diagnosis, prognosis and therapeutic options. • Identification of germline predisposition to haematological malignancy may affect surveillance, and enables the possibility of cascade predictive testing in family members and may inform bone marrow donor selection. 	<p>which consensus was reached.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • somatic reporting (i.e. report possible germline origin of a variant with potential clinical significance); • confirmatory testing of suspected germline variants (i.e. in the proband first when possible, before cascade testing in relatives); • suitability of different sample types (with a ranked list of sample options); • the need for patient information/support (including recommendation to inform patients of the possibility of finding germline variants); • MDT working including Clinical Genetics input (i.e. pathway for referral); • Age of predictive testing and management of carriers should be individualised considering the genotype and family history. • Further work (requiring resources) is needed to develop gene-specific variant interpretation guidance, to capture prospective data, and to further develop/share patient and educational materials. <p>Key recommendations included:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. There should be close liaison between somatic and germline teams for variant interpretation. 2. There is a need for MDT working to provide the best patient care. 3. Prospective data should be collected to inform future best practice.
--	---	--	---	-------------------------------------	---

Primærlitteratur

Tabel: *Baggrundsinformation* for primærlitteratur vedr. hæmatologisk kræft

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations	Evidence level (Oxford)
Dun- cavage et al. 2021	Genome Sequencing as an Alternative to Cy- togenetic Analysis in Mye- loid Can- cers	263 patients with myeloid cancers, in- cluding 235 patients who had under- gone success- ful cytogenetic analysis	USA	Adults (mean: 53.7 retro- spec- tive, 60.6 pro- spec- tive)	Cohort study. Retro- spec- tive and pro- spec- tive	We used a stream- lined WGS approach to obtain genomic profiles for 263 pa- tients with myeloid cancers (including AML or MDS), of which 235 patients had undergone suc- cessful cytogenetic analysis. We adapted sample preparation, sequencing, and anal- ysis to detect muta- tions for risk stratifica- tion using existing Eu- ropean Leukemia Net- work (ELN) guidelines and to minimize turn- around time. We ana- lyzed the feasibility of WGS for routine clinical testing by compar- ing our results from prospectively se- quencing samples from 117 consecutive patients with findings	We used a streamlined whole-genome sequencing (WGS) approach for tumor (so- matic) variant analysis, and compared with targeted se- quencing and cy- togenetic analy- sis.	Conventional cyto- genetic analysis (i.e. karyotyping) can detect chro- mosomal rear- rangements but has several limita- tions, including need for viable cells, low sensitiv- ity and low resolu- tion. FISH and tar- geted sequencing have higher reso- lution but only on the analyzed re- gions, and infor- mation may be in- complete. How- ever, WGS may re- place these ap- proaches. We found that the lo- gistical barriers for genomic tumor- profiling by WGS can be eliminated with the described	2b (exploratory study with both prospective and retrospective co- hort)

						from cytogenetic analysis and targeted sequencing.		approach, although cost remains an additional (and major) barrier to implementation.	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabel: Resultater for primærlitteratur vedr. hæmatologisk kræft

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Dun- cavage et al. 2021	WGS has potential to replace conventional cytogenetic and sequencing approaches, but its accuracy, feasibility, and clinical utility have not been demonstrated. We developed a streamlined approach to WGS for genomic profiling of patients with myeloid cancers and applied it to diagnostic clinical samples in real time to evaluate its feasibility, ac-	WGS showed high sensitivity (84.6% for SNVs, 91.5% for indels) and positive predictive value (>99%), particularly in genes relevant for risk stratification in patients with AML. Among the 235 patients with successful cytogenetic analysis, WGS detected all (100%) of 40 recurrent translocations and all (100%) of 91 clonal CNV's identified. WGS additionally identified new clinically reportable genomic events in 40/235 patients (17%). Prospective sequencing in 117 consecutive patients provided new genetic information in 29 patients (24.8%).	Prospective sequencing in 117 consecutive patients was performed in a median of 5 days. New information from WGS-data changed the risk category in 19/117 (16.2%) in the prospective cohort. For example: Risk-group assignments based on conventional test correlated with WGS-results for 63/71 AML-patients (89%); whereas 8 patients were reassigned to a different risk category, including 5 with new adverse-risk findings identified by WGS. WGS-based risk group assignments correlated well with overall survival outcomes. WGS slightly outperformed conventional testing in identifying patients with adverse risk and poor outcomes. WGS proved particularly beneficial	Fig. 2. A Comparison of WGS with Conventional Cytogenetic Analysis and Targeted Gene Sequencing. Fig. 3. Clinical Feasibility and Diagnostic Yield of WGS-Based Genomic Profiling in 117 Consecutive Patients. Fig. 4. Risk Assessment by WGS in Patients with AML, According to Existing Genetic Risk Groups.	Results from 263 patients with AML or MDS showed that WGS was equivalent to or better than conventional testing, both in analytical performance and clinical applicability. WGS provided rapid and accurate genomic profiling, and further provided a greater diagnostic yield and more efficient risk stratification than conventional cytogenetic analysis. Overall, the streamlined WGS-approach demonstrated significant clinical utility in terms of more comprehensive genomic profiling, improved risk stratification, and prediction of clinical outcomes in patients with myeloid cancers, within a clinically relevant timeframe, potentially impacting treatment decisions and patient management. The authors note that as WGS can be performed on DNA from biopsy samples of solid tumors, the streamlined WGS-approach can potentially benefit patients with various cancer types to rapidly survey the entire ge-

	curacy, and utility in the clinical setting.		for patients with inconclusive cytogenetic results at diagnosis, leading to improved risk stratification and survival prediction.		nome for an expanding number of genomic variants with only a small amount of DNA.
--	--	--	---	--	---

Referencer til evidenssyntesen

- Clark A, Thomas S, Hamblin A, Talley P, Kulasekararaj A, et al. 2023. Management of patients with germline predisposition to haematological malignancies considered for allogeneic blood and marrow transplantation: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub (GLH) Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSBMTCT). *Br J Haematol.* 201(1):
- Duncavage EJ, Schroeder MC, O’Laughlin M, Wilson R, MacMillan S, et al. 2021. Genome Sequencing as an Alternative to Cytogenetic Analysis in Myeloid Cancers. *New England Journal of Medicine.* 384(10):924–35
- Gurnari C, Robin M, Godley LA, Drozd-Sokołowska J, Włodarski MW, et al. 2023. Germline predisposition traits in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a survey-based study and position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Lancet Haematol.* 10(12):e994–1005
- Sánchez-Beato M, Méndez M, Guirado M, Pedrosa L, Sequero S, et al. 2023. A genetic profiling guideline to support diagnosis and clinical management of lymphomas
- Speight B, Hanson H, Turnbull C, Hardy S, Drummond J, et al. 2023. Germline predisposition to haematological malignancies: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and the NHS England Haematological Oncology Working Group. *Br J Haematol.* 201(1):

Referencer angivet af specialistnetværket

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

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

Referencer angivet af specialistnetværket	Vurdering efter screening	Begrundelse for vurdering
Sekundærlitteratur		
Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lococo F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26;129(4):424-447. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27895058; PMCID: PMC5291965.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2018
Pro B, Allen P, Behdad A. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a rare but challenging entity. Blood. 2020 Oct 29;136(18):2018-2026. PMID: 32756940; PMCID: PMC7596851	Ekskluderet	Snævert fokus (sjælden tilstand)
Primærlitteratur		
Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, Devlin SM, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. Nat Med. 2020 Oct;26(10):1549-1556. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: Nat Med. 2021 Mar;27(3):562. Erratum in: Nat Med. 2021 May;27(5):927. PMID: 32747829; PMCID: PMC8381722.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021 og intervention <WES/WGS
Bødker JS, Sønderkær M, Vesteghem C, Schmitz A, Brøndum RF, Sommer M, Rytter AS, Nielsen	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021

<p>MM, Madsen J, Jensen P, Pedersen IS, Grubach L, Severinsen MT, Roug AS, El-Galaly TC, Dybkær K, Bøgsted M. Development of a Precision Medicine Workflow in Hematological Cancers, Aalborg University Hospital, Denmark. <i>Cancers (Basel)</i>. 2020 Jan 29;12(2):312. PMID: 32013121; PMCID: PMC7073219.</p>		
<p>Duncavage EJ, Schroeder MC, O'Laughlin M, Wilson R, MacMillan S, Bohannon A, Kruchowski S, Garza J, Du F, Hughes AEO, Robinson J, Hughes E, Heath SE, Baty JD, Neidich J, Christopher MJ, Jacoby MA, Uy GL, Fulton RS, Miller CA, Payton JE, Link DC, Walter MJ, Westervelt P, DiPersio JF, Ley TJ, Spencer DH. Genome Sequencing as an Alternative to Cytogenetic Analysis in Myeloid Cancers. <i>N Engl J Med</i>. 2021 Mar 11;384(10):924-935. PMID: 33704937; PMCID: PMC8130455.</p>	<p>Inkluderet</p>	
<p>Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, Campone M, Trédan O, Massiani MA, Mauborgne C, Armanet S, Servant N, Bièche I, Bernard V, Gentien D, Jezequel P, Attignon V, Boyault S, Vincent-Salomon A, Servois V, Sablin MP, Kamal M, Paoletti X; SHIVA investigators. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i>. 2015 Oct;16(13):1324-34. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26342236.</p>	<p>Ekskluderet</p>	<p>Ældre end 01/01 2021</p>
<p>Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. <i>N Engl J Med</i>. 2013 May 30;368(22):2059-74. Epub 2013 May 1. Erratum in: <i>N Engl J Med</i>. 2013 Jul 4;369(1):98. Cancer Genome Atlas Research</p>	<p>Ekskluderet</p>	<p>Ældre end 01/01 2021</p>

Network. PMID: 23634996; PMCID: PMC3767041.		
Ostgard LS, Nørgaard JM, Sengeløv H, Holm MS, Jensen MK, Kaltenbach M, Marcher CW, Nielsen OJ, Nørgaard M. Impact of chemotherapy delay on short- and long-term survival in younger and older AML patients: a Danish population-based cohort study. <i>Leukemia</i> . 2014 Sep;28(9):1926-9. Epub 2014 May 12. PMID: 24813919.	Ekskluderet	Ældre end 01/01 2021
Rücker FG, Schlenk RF, Bullinger L, Kayser S, Teleanu V, Kett H, Habdank M, Kugler CM, Holzmann K, Gaidzik VI, Paschka P, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Lübbert M, Fröhling S, Zenz T, Krauter J, Schlegelberger B, Ganser A, Lichter P, Döhner K, Döhner H. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. <i>Blood</i> . 2012 Mar 1;119(9):2114-21. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22186996.	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

