

Anbefalinger for patientgruppen *unge voksne med kræft samt arvelig kræft*

Retningslinjer for helgenomsekventering
i regi af Nationalt Genom Center

Specialistnetværkets medlemmer.....	3
Resumé af anbefalinger	4
Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne</i>	7

Sagsnr. 2118060

Medlemmer af nationalt specialistnetværk for unge voksne med kræft, samt arvelig kræft

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Britt Elmedal Laursen (<i>formand</i>)
Region Midtjylland	Klinisk genetik	Charlotte Kvist Lautrup (<i>næst-formand</i>)
Region Sjælland	Onkologi	Karen Julie Gehl
Region Syddanmark	Klinisk genetik	Karina Rønlund
Region Hovedstaden	Onkologi	Bent Ejlersen
Region Nordjylland	Klinisk genetik	Lone Sunde
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk akademiker	Mads Thomassen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Charlotte Kvist Lautrup
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Karin Wadt
Regioners Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram	Udvalg for Genetik, Danish Breast Cancer Cooperative Group	Karin Wadt
Danske Patienter	Kræftens Bekæmpelse	Bo Rix

Specialistnetværkets møderække: 26. maj, 1. juni, 24. august, 30. september, 26. oktober, 22. november 2021 og 24. februar 2022 (referater kan findes [her](#)).

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

- Unge voksne med cancer uanset cancerform. Indstillet af Region Syddanmark.
- Patienter med arvelig kræft. Indstillet af Region Hovedstaden.
- Patienter med mistanke om arvelig cancer hvor der ikke findes årsag med panelsekventering. Indstillet af Region Syddanmark.
- Patienter mistænkt for arvelig disposition til kræft, hvor der ikke er fundet patogene varianter ved konventionel sekventering af genpaneler. Indstillet af LVS, Dansk Selskab for Medicinsk Genetik.

Resumé af anbefalinger

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 7. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Resumé af anbefalinger for patientgruppen <i>unge voksne med kræft samt arvelig kræft</i> med forslag til klinisk anvendelse og antal helgenomsekventeringer	
Indikationer	<p>Patientgruppen <i>unge voksne med kræft samt arvelig kræft hos voksne</i> indeholder følgende 3 indikationer:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Invasiv cancer2. Hæmatologisk malign lidelse3. Behandlingskrævende CNS-tumorer <p>Kræftsygdomme skal være stillet ved patologisk undersøgelse som led i almindelig diagnostisk udredning (med få undtagelser).</p>
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	<ul style="list-style-type: none">• Alle kræftpatienter mellem 18 og 30 år tilbydes helgenomsekventering mhp. at stille en præ-dispositionsdiagnose.• Patienter der mistænkes for arvelig kræftdisposition, og som opfylder kriterierne beskrevet i afgrænsningsskemaet for arvelig kræft hos voksne, tilbydes helgenomsekventering såfremt de efter udredning iht. gældende guidelines fra Dansk Selskab for Medicinsk Genetiksguidelines fortsat er uafklarede. <p>Det bemærkes, at der grundet alderskriteriet kan være overlap til beskrevne indikationer i anbefalinger for patientgrupperne: <i>Børn og unge med kræft</i> og indikationen <i>arvelig kræft hos voksne</i> i denne patientgruppe. Derudover kan der være overlap til patientgruppen <i>hæmatologisk cancer</i>.</p>
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet 1910 per år. Det er derudover estimeret, at 150 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering.</p> <p>Der skal benyttes ca. 3660 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, somatiske analyser, trioanalyser, samt et antal tidligere henviste patienter.</p> <p>Der er i den oprindelige indstilling ansøgt om 2000 helgenomsekventeringer. Forskellen på tidligere og nuværende estimat skyldes, at det oprindelige tal ikke var opgjort i antal helgenomsekventeringer á dybde 30x.</p>

Diagnostisk udbytteNuværende diagnostik

Hos unge voksne med kræft (18-30 år) er det i dag kun udvalgte kræftsygdomme som mamma- og kolorektalcancer, der tilbydes genetisk udredning systematisk mhp. at stille en prædispositionsdiagnose, og denne gruppe udgør kun en mindre del af den samlede gruppe af unge kræftpatienter (For CRC PMID 29146522). Her påvises en germline variant ved ca. 10-15 % af patienterne. For den resterende gruppe unge voksne med andre kræftsygdomme end mamma- og kolorektalcancer er forekomsten ukendt.

For patienter med mistanke om arvelig kræftdisposition er det diagnostiske udbytte meget forskelligt. Det afhænger af tumor-type, alder, familieanamnese mv. Men det skønnes samlet set at være ca. 20 %. Det diagnostiske udbytte er baseret på et skøn i oversættelse til danske forhold, både i forhold til alder og gener, der er indeholdt i aktuelt anvendte paneler.

Ved overgang til helgenomsekventering

For den samlede patientgruppe unge voksne med kræft og arvelig kræft hos voksne er forbedringen af det diagnostiske udbytte primært drevet af, at der bliver et systematisk tilbud om genetiske undersøgelser. Derudover vil en bredere molekylær-genetisk screening af den enkelte kræftpatient forventeligt øge det diagnostiske udbytte.

For unge voksne med kræft (18-30 år) forventes det, at 5-10 % af den samlede screenede patientgruppe vil få en prædispositionsdiagnose i forhold til nuværende strategi, da tilbuddet vil gælde alle unge på tværs af kræftsygdomme (baseret på national og international praksis jf. referencer). Det vil sige, at det absolutte antal, der får en diagnose vil øges grundet det mere systematiske tilbud om genetiske undersøgelser, men procentuelt forventes der ikke en øgning.

For voksne patienter med kræft OG hvor der er en mistanke om arvelig kræftdisposition men uafklaret genetisk ætiologi efter vanlig genetisk udredning, forventes det samlet set, at 25-30 % vil få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering (baseret på national og international praksis jf. referencer). Det vil sige de 20 % som diagnosticeres med nuværende genpaneler samt de yderligere 5-10 %, som forventes diagnosticeret med helgenomsekventering. Via en bedre dækning af genomet vil det give bedre mulighed for afklaring af betydningen af varianter af ukendt betydning. Dette forudsætter dog, at helgenomsekventering er af samme kvalitet som nuværende udbudte genpaneler (se skema for tekniske krav).

Merværdi for patientgruppen ved

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

**helgenomse-
kventering (for-
ventet)**

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

**Analyse- og labo-
ratoriemæssige
behov**

Nødvendige for igangsættelse:

- Germline på DNA fra blod
- CNV analyser

Ikke nødvendige for igangsættelse:

- Andre strukturelle varianter
- Analyser på andet væv end blod
- Somatisk pipeline
- Mosaik analyse
- Polygenic risk scores
- Analyse af telomerlængde

De unge voksne patienter mellem 18 og 30 år har ikke tidligere fået lavet panelun-
dersøgelser. Det vides ikke om en 30x helgenomsekventering på germline giver dårligt
variantkald i dårligt dækkede områder. Der kan derfor være behov for analyse med
øget dækning (40-50x) for disse patienter.

Anbefalinger fra specialistnetværket for *unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne*

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

Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Den fulde beskrivelse kan læses i nedenstående skema og består af flg. indikationer:

1. Unge voksne med kræft (18-30 år)
2. Arvelig kræft hos voksne

1. Indikation for unge voksne med kræft (18-30 år)

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

Kræft hos patient mellem 18 og 30 år:

1. Invasiv cancer (alle typer).
2. Hæmatologisk malign lidelse.
3. Behandlingskrævende CNS-tumorer.

Bemærk, at der grundet alderskriteriet kan være overlap til beskrevne indikationer i anbefalinger for patientgrupperne: *Børn og unge med kræft* samt indikationen *arvelig kræft* i denne patientgruppe. Derudover kan der være overlap til patientgruppen *hæmatologisk cancer*.

Patientmæssigt vil der være et overlap til patientgruppen med *uhelbredelig kræft*, men indikationen for WGS i de to grupper er forskellige. I *uhelbredelig kræft* er det med sigte på antineoplastisk behandling, mens det i den aktuelle gruppe er udredning af arvelig disposition.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi? Ja.

Skal der være familiær disposition? Nej.

Er der er særlige alderskriterier?	Ja, patienten skal være 18-30 år.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Nej, ikke ud over diagnose i 18 til 30-års alderen.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Kræftdiagnosen skal være stillet ved patologisk undersøgelse som led i vanlig diagnostisk udredning (med få særlige undtagelser, som fx ikke-biopterbare CNS tumorer). Som led i udredning af den arvelige komponent vil helgenomsekventering være første valg mhp. at stille en præ-dispositionsdiagnose. Der er således ikke krav om udredning med genpaneler.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Nej.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej.
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Hvis kriterierne for WGS er opfyldt, er der ingen grund til faglig drøftelse før rekvirering. Man skal dog være opmærksom på, at svaret ofte kræver konference på MDT/konferering iht. regionale instrukser.
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, patienten bør informeres grundigt af behandlende læge eller klinisk genetiker om implikation af fund ved WGS for patienten selv og dennes nærmeste pårørende (f.eks. risiko for udvikling af anden associeret sygdom, muligheder for surveillance af raske familiedlemmer, betydningen af VUS og tilfældighedsfund).
Andet?	Etableret MDT samarbejde som organiseret i de enkelte regionerne, inkluderende Klinisk Genetik til understøttelse af variantfortolkning, håndtering af sekundære fund og håndtering af evt. familieudredning.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering. Cirka 550 patienter per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter. Formentlig, men det afhænger af, hvad der findes ved systematisk WGS af nydiagnosticerede kræftpatienter i alderen 18-30 år, og kan være patienter, som fortsat går til klinisk kontrol eller bliver henvist til genetisk rådgivning. Anslået 50 patienter om året.

Samlet ønsket antal helgenomsekventeringer for indikationen

Foretages analysen kun på proband/indexpatient? Som standard.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet) Nej.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)
Ved malign hæmatologisk sygdom som ikke er i remission foretages analysen på fibroblastkultur.

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)
Enkelte gener f.eks. TP53, APC, POLE

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

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1 per patient.

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

Ca. 650 per år.

Dækker over såvel de 550 nydiagnosticerede og enkelte tilfælde af behov for trioanalyser og 50 tidligere diagnosticerede.

Diagnostisk udbytte og merværdi

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

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

Den kliniske kræftdiagnose vil allerede være stillet ved patologisk undersøgelse som led i vanlig diagnostisk udredning (med få særlige undtagelser, som fx ikke biopterbare CNS tumorer).

Som led i undersøgelse for arvelig cancerdisposition tilbydes i dag undersøgelse med targeterede genpaneler til en mindre andel af unge voksne med cancer, herunder patienter med tidlig mamma- eller kolorektalcancer. Mamma- og kolorektalcancer udgør kun en mindre andel af den samlede gruppe af unge kræftpatienter (For CRC PMID 29146522). Hos disse patienter påvises der en germline variant hos ca. 10-15 %.

Et tilsvarende udbytte, som beskrevet for mamma- og kolorektalcancer, ville forventes for resten af patientgruppen, men dette er behæftet med usikkerhed.

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

Forbedringen af det diagnostiske udbytte for unge voksne med kræft ved overgang til WGS er primært drevet af, at tilbuddet vil gælde alle unge på tværs af kræftsygdomme. Derudover vil en bredere molekylær-genetisk screening af den enkelte kræftpatient forventeligt øge det diagnostiske udbytte.

Samlet set forventes det, at ca. 10 % af patienterne i den samlede gruppe vil få en mere specifik genetisk prædispositionsdiagnose. Det vil sige, at det absolutte antal, der får en diagnose vil øges grundet det mere systematiske tilbud om genetiske undersøgelser, men procentuelt forventes der ikke en øgning.

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

Alle patienter, der får stillet en prædispositionsdiagnose, forventes at få en klinisk effekt. Se svaret i næste felt.

5-10 % ekstra af den samlede screenede patientgruppe forventes at få en prædispositionsdiagnose i forhold til nuværende strategi (baseret på national og international praksis jf. referencer).

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

Numerisk set vil flere unge voksne med kræft få tilbudt genetisk undersøgelse. Indholdsmæssigt er den kliniske effekt og den procentuelle andel af diagnosticerede patienter den samme som med nuværende diagnostik. Samlet set vil der for de patienter, hvor der findes genetisk disposition, kunne tilbydes:

F.eks. ved at:

- give hurtigere diagnose
 - forbedre prognose
 - ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
 - tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
 - ændre valg af behandling
- mere målrettet behandling af den aktuelle kræftsygdom (5-10%)
 - forebyggelse i forhold til ny kræftsygdom (100 %)
 - tilbud om familieudredning af de nære slægtninge (100 %)
 - mulighed for reproduktive valg, herunder præimplantations-test (PGT-M) (100 %).

Hvordan kan der følges op på diagnostik og merværdi. Findes der f.eks. nationale databaser?

1. Opdel i tumortyper, og så antal, som får udført WGS.
2. Turn-Around-Time (TAT).
3. Opdelt i tumortyper, evt. CNS-tumorer, hæmatologisk cancer, og bryst, thyroidea, colon, testis, og andre, angive % af fund og arten af fund, ex. Klasse 1-5, dominant/recessiv, penetrans.
4. Opfølgning på familierne hvor der er patogene varianter, mhp. antal præsymptomatisk gen-test, PGT-M.
5. Patientoplevelse.

Ad 1: Samkøring med cancerregisteret, men også registrering af tumortype på rekvisitionen.

Ad 2: Vigtigt med specifik indikation så TAT kan måles. TAT skal måles til formidling til patienten.

Ad 3: Registrering af fortolkningsafdeling, eller afdeling, som formidler fund til patienten.

Ad 4. Registreres på den genetiske afdeling.

Ad 5. Evt. antropologstudie.

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.

Nej, der tilbydes ikke helgenomsekventering til patientgruppen i Danmark.

Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.

Det benyttes som led i studier, som beskrevet nedenfor, men så vidt vides ikke som generelt tilbud fraset, som det foregår hos Genomics England.

Undersøgelser af pædiatriske patienter har vist, at der findes en underliggende monogen cancer-prædisposition hos knap 10 % af patienterne (PMID 26580448, 29489754, 27479119), indstilling 24. Lignende resultat er fundet ved undersøgelse blandt pædiatriske cancerpatienter i Danmark (PMID 33332384).

Det er fortsat sparsomt med undersøgelser af voksne unge med kræft, men det forventes, at et lignende diagnostisk udbytte kan findes blandt disse. Dette bygger på eksisterende viden om unge med mamma- og kolorektalcancer samt de første resultater fra forskningsprojekter fra blandt andet England og USA. Se referencer nedenfor. Ligeledes er der en lignende kategori hos Genomics England.

https://cancerres.aacrjournals.org/content/80/16_Supplement/1122

Og Genomics England: Young onset tumour syndromes (30781)

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

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

2. Indikation for arvelig kræft hos voksne

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

Voksen patient diagnosticeret med:

1. Invasiv cancer
2. Hæmatologisk malign lidelse
3. Behandlingskrævende CNS-tumorer DZ800-DZ809

Samt mistanke om arvelig kræft/familiær disposition grundet opfyldelse af et af nedenstående kriterier.

Bemærk, at der grundet den maligne diagnose kan være overlap til beskrevne indikationer i anbefalinger for patientgrupperne: *Børn og unge med kræft* og indikationen *unge voksne (18-30 år) med kræft* i denne patientgruppe. Derudover kan der være overlap til patientgruppen hæmatologisk cancer.

Patientmæssigt vil der være et overlap til patientgruppen med *uhelbredelig kræft*, men indikationen for WGS i de to grupper er forskellige. I uhelbredelig kræft er det med sigte på antineoplastisk behandling, mens det i den aktuelle gruppe er udredning af arvelig disposition.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Ja, og efter relevant genetisk udredning i henhold til DSMG-guidelines. Dvs. patienter, der efter udredning med mindre genpaneler fortsat er uafklarede, tilbydes helgenomsekventering.

Beskriv hvilke patienter med familiær disposition, særlige alderskriterier eller særlige kliniske symptomer, der skal tilbydes helgenomsekventering.

Følgende patienter skal ud fra flg. kriterier tilbydes WGS:

Familiær disposition:

1. Personer i familier med ophobning af kolorektalcancer, svarende til Amsterdam i positive familier (anslået 200 individer).
2. Personer i familier med ophobede tilfælde af bryst- og ovariecancer uden fund af en BRCA-variant (max. 60 individer om året).

3. Personer i familier med 3 tilfælde af mamma-cancer, hos indbyrdes 1. gradsslægtninge og hvor to af tilfældene er under 50-årsalderen (anslået 300 individer).
4. Personer i familier med mindst en patient med kræft i barnealderen, og barnet har en 1. gradsslægtning med kræft før 50-årsalderen (anslået 100 individer).
5. Familier med 3 indbyrdes 1. gradsslægtninge med samme type cancer, hvor der ikke er stærkt kendt miljømæssig ætiologi. For sjældne cancer (<100 nydiagnosticerede tilfælde per år i Danmark): To 1. gradsslægtninge med samme sjældne type af kræft (50 individer).

I alle tilfælde undersøges fortrinsvis det familiemedlem, der var yngste diagnosticerede, eller som på anden måde er mest påfaldende ift. arvelig disposition.

Alderskriterier:

6. Person med to primære cancer <50 år (ikke non-melanom hudkræft) (300 individer).
7. Person med tre primære cancer <60 års alderen, hvor den første er diagnosticeret før 50-års alderen (ikke non-melanom hudkræft) (300 individer).

Andre særlige kliniske kriterier:

8. Person (eller familie) som opfylder kliniske kriterier for et kendt cancersyndrom (50 individer), eks. Li Fraumeni, PTEN Hamatoma Tumor syndrom mv.
9. Person med kræft og VUS i gen af potentiel betydning for HRD (f.eks. BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C og RAD51D) udføres WGS på tumorvæv mhp. undersøgelse af BRCA-ness (200 individer) (PMID: 31570822, 28288110).
10. Person med kræft og VUS som er under særlig mistanke for at være betydende, hvor undersøgelse af tumorvæv potentielt vil kunne afklare betydningen (f.eks. VUS i NTHL1, MUTYH, POLE, POLD1 samt MMR-gen, hvis der er særlig mistanke om variant i et sådant og tumor er MSS (PMID: 34148618, 25085081) (150 individer)).

Tilbuddet er til patienter afficeret af kræft (patientgruppe 1-10), men behøver ikke at være nydiagnosticerede patienter, men skal identificeres i forbindelse med et aktuelt behov for genetisk udredning af familie dels mht. vurdering af risiko for kræft for familiemedlemmer, dels evt. mhp. behandling af patienten.

Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	En cancerdiagnose skal som udgangspunkt være stillet ved en patologisk undersøgelse. Der er dog i særlige tilfælde mulighed for undtagelse, hvis der er tale om en radiologisk identificeret tumor, som ikke er biopoterbar, f.eks. CNS-tumor.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Nej.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej.
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Hvis kriterierne for WGS er opfyldt, er der ingen grund til yderligere faglig drøftelse før rekvirering, men rekvirering skal ske fra klinisk genetiske afdelinger eller subspecialiserede afdelinger typisk i onkologisk regi. Man skal dog være opmærksom på, at svaret ofte kræver konference på MDT/konferering iht. regionale instrukser.
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, patienten bør informeres grundigt af genetisk vejleder eller behandlende læge om implikation af fund ved WGS for patienten selv og dennes nærmeste pårørende (f.eks. risiko for udvikling af anden associeret sygdom, muligheder for surveillance af raske familiedemedlemmer og betydningen af VUS og sekundært fund).
Andet?	Etableret MDT samarbejde, som inkluderer klinisk genetik til understøttelse af variantfortolkning, håndtering af sekundære fund og håndtering af evt. familieudredning.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering. Ca. 1360 patienter per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter. 100. Det vil som udgangspunkt være patienter som følges, eller bliver genhenvist til fornyet vurdering, og vil være over en periode på 3 år.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Foretages analysen kun på proband/indexpatient? Som standard kun på proband.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet) I udvalgte tilfælde, hvor en person f.eks. opfylder kriterierne for et cancersyndrom, og WGS ikke har påvist en patogen variant, vil der blive tilbud om trioanalyse (anslået 50 WGS om året).

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)
Kan være alle typer tumorer, undersøgelsen er relevant for inklusionskriterierne 9 og 10.

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)
Ved fund af germline VUS i relevant gen (kun relevant for inklusionskriterierne 9 og 10).

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)
Ved udvalgte patienter vil det være relevant svarende til enkelte gener f.eks. TP53, APC, POLE.

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)
For tumorsekventering vil 90X være ønskeligt.

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

I alt ca. 1610 patienter/år, heraf:

- Ca. 1360 nyhenviste
- Ca. 100 tidligere henviste (eller patienter, som følges)
- Ca. 50 trio WGS (150 WGS)

Antal WGS af dybde 30x = 3010, svarer til:

350 tumoranalyser, svarende til 4 analyser af 30x WGS pr stk.,

I alt således 1610 30x germline

350*3 tumor og 30x germline = 1400 30X WGS

Der er i indstillingen ansøgt om 2000 WGS, hvor forskellen skyldes at dette ikke var opgjort i antal af 30x WGS'er.

Diagnostisk udbytte og merværdi

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

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose (præ-dispositionsdiagnose) på baggrund af nuværende diagnostik?

I dag undersøges specifikke genpaneler ved mistanke om arvelig cancerdisposition, udvalgt efter hvilken disposition der mistænkes ud fra familieanamnesen. I virkeligheden er der store fænotypiske overlap mellem de hidtil definerede grupper.

Det diagnostiske udbytte er meget forskelligt. Det afhænger af tumortype, alder, familieanamnese mv. Men det skønnes samlet set at være ca. 20 %. Det diagnostiske udbytte er baseret på et skøn i oversættelse til danske forhold, både i forhold til alder og gener, der er indeholdt i aktuelt anvendte paneler.

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose (præ-dispositionsdiagnose) på baggrund af helgenomsekventering?

Det forventes, at samlet set vil 25-30 % få en diagnose på baggrund af WGS (baseret på national og international praksis jf. referencer). Det vil sige de 20 % som diagnosticeres med nuværende genpaneler samt de yderligere 5-10 % som forventes diagnosticeret med WGS.

For patienter med mistanke om arvelig kræftdisposition dækker det diagnostiske udbytte dels over en mere ensartet tilbud på tværs af

kræftsygdomme, dels en bredere molekylærgenetisk screening af den enkelte kræftpatient via en bedre dækning af genomet og muligheden for afklaring af betydningen af varianter af ukendt betydning.

Dette forudsætter, at WGS er af samme kvalitet som nuværende udbudte genpaneler. Se også oversigt over laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen.

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

Alle patienter, der får stillet en prædispositionsdiagnose forventes at få en klinisk effekt. Se svaret i næste felt.

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

Med indførelse af helgenomsekventering forventes en mere effektiv supplerende screening.

F.eks. ved at:

De patienter, der findes at være genetisk disponerede, kan tilbydes:

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

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

Hvordan kan der følges op på diagnostik og merværdi. Findes der f.eks. nationale databaser?

1. Opgørelse på de enkelte grupper mht. antal.
2. Opgørelse af Turn-Around-Time (TAT).
3. Har WGS medført en genetisk diagnose (j/n). Supplerende: Hvor ofte førte WGS til at etiologien til det, der gav indikation for us., blev fundet.
4. Værdi for familien (antal prædiktivt testede), antal PGT-M.

Datakilder:

Ad 1: Vigtigt at rekvisitionsskema indeholder afkrydsning af indikation.

Ad 2, 3, 4: Dataopsamling vedr. genetisk diagnose og værdi for familien/antal med positiv prædiktiv genetisk test (se ovenfor) kan med fordel varetages af de afdelinger, der afgiver genetisk svar. Fortolkende afdelinger skal desuden registrere varianter i kategorier svarende til ACMGs kriterier; 1) sikker patogen, 2) mulig patogen eller 3) ikke patogen.

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.

Identifikation af nye gener disponerende til brystkræft (Engelsk: Novel genes explaining breast cancer inheritance and navigating treatment), hvor vi udfører WGS af blod og tumor på brystkræftpatienter <45 år på diagnosetidspunkt. Maria Rossing, GM (Region Hovedstaden).

Udvalgte familier med ophobede tilfælde af coloncancer har i et nationalt forskningsprojekt fået udført WGS.

I Region Hovedstaden udføres WGS på udvalgte af ovenstående kategorier aktuelt.

Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.

Hos Genomics England er der en del af ovenstående patientgrupper, som også tilbydes WGS.

<https://www.genomicsengland.co.uk/about-genomics-england/the-100000-genomes-project/information-for-gmc-staff/rare-disease-documents/rare-disease-eligibility-criteria/> 3 or more primary malignancies (all diagnosed aged <70), not including the following malignancies after the age of 50 years: breast, prostate, lung, colorectal, cervix, head and neck, mesothelioma, anal, Kaposi sarcoma, unknown primary. Note: Non-melanoma skin cancers are not included in this definition of primary malignancy.



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

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