
Registrierungsprotokoll

Krebsprädispositionssyndrom-Register 01

(KPS-R01)

Registerleiter

Prof. Dr. med. Christian P. Kratz

Medizinische Hochschule Hannover

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Deutschland

Telefon: +49 511-532 6712

Fax: +49 511-532 9120

Email: kratz.christian@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Stefan M. Pfister

Direktor des präklinischen Programms

Hopp-Kindertumorzentrum Heidelberg (KiTZ)

Abteilungsleiter Pädiatrische Neuroonkologie

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg

Deutschland

Telefon: +49 6221 - 42 4617

Fax: +49 6221 - 42 4639

Email: s.pfister@dkfz.de

Liste der gebräuchlichen Abkürzungen

ACC	Adrenokortikales Karzinom
ALL	Akute lymphatische Leukämie
KPG	Krebsprädispositionsgen
KPS	Krebsprädispositionssyndrom
LFS	Li-Fraumeni-Syndrom
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung

Inhaltsverzeichnis

		Page
	Synopse	4
	Flussdiagramm	5
	Registrierungsteam	6
	Mitarbeiter	6
1.	Einführung	8
2.	Li-Fraumeni-Syndrom	8
3.	Li-Fraumeni-Syndrom in der pädiatrischen Onkologie	10
4.	Wann wird die Keimbahntestung auf eine TP53-Mutation empfohlen?	11
5.	Phänotyp-Genotyp-Korrelation	11
6.	Früherkennung und Prävention	12
7.	Psychologische Aspekte	14
8.	Krebsbehandlung bei Einzelpersonen mit LFS	14
9.	Registry-Design	15
10.	Teilnehmende Zentren	15
11.	Registrierungsbestand	15
12.	Einschlusskriterien	15
13.	Einschreibung und Patientenregistrierung	17
14.	Ziele	17
15.	Endpunkte	17
16.	Dokumentation der Diagnoseverfahren	17
17.	Datenverarbeitung und Reporting	19
18.	Statistische Auswertung	18
19.	Änderungen im Protokoll	19
20.	Ethische und rechtliche Aspekte	20
21.	Patienteninformation und Einwilligung nach Aufklärung	20
22.	Patientenentzug	21
23.	Offenlegung und Vertraulichkeit	21
24.	Ethikkomitee / Institutionelle Prüfstelle	22
25.	Versicherung	22
26.	Referenzen	22

Synopse

Name des Registers	Krebsprädispositionssyndrom-Register 01
Protokoll Nummer	KPS-01
Design	Beobachtungsstudie
Ziele	<ul style="list-style-type: none"> • Etablierung eines Registers für Menschen mit Krebsprädisposition (KPS) mit besonderem Fokus auf das Li-Fraumeni Syndrom (LFS) • Etablierung einer Datenbank für radiologische Bilder von Menschen mit KPS • Keimbahn/Somatische Korrelationen, Phänotyp/Genotyp Korrelationen und Pharmakogenomik • Verbesserung der Therapie krebserkrankter KPS Patienten durch engen Austausch mit GPOH Studiengruppen
Register Population	Wir erwarten den Einschluss von 500 Patienten
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebenes Einverständnis • Gesicherte Diagnose eines KPS
Methoden	Zentrale Begutachtung der Initial-Untersuchungen und jährlicher Vorsorge-Untersuchungen
Statistische Methoden	Die Analyse von Überlebenszeiten und andere quantitative und qualitative Variablen werden mit deskriptiven Methoden erarbeitet. Konfidenzintervalle werden berechnet
Zeitplan	Register Start: Januar 2017
Registerleiter	Prof. Dr. med. Christian Kratz Prof. Dr. med. Stefan Pfister

Flussdiagramm

	Registrierungs eintritt	Jährliches Follow-Up
Anamnese	X	X
Körperliche Untersuchung	X	X
Ergebnisse der Gentests	X	(X)
Ergebnisse der Früherkennungsuntersuchungen (Radiologie, Labor)	X	X
Elektronische Version der radiologischen Bilder mit Nachweis von Malignomen	X	X
5 ml EDTA Blut für Forschungszwecke	X	X
Erforschung von Tumorproben*	(X)	(X)

* wenn die Tumoransammlung durch die klinische Studiengruppe der GPOH nicht behindert wird

- Das Protokoll wird von der Deutschen Kinderkrebsstiftung finanziert.
- Die Forscher haben keine Interessenkonflikte.
- Der Nutzen für die eingeschriebenen Patienten ist das erforschte Wissen über ihre Erkrankung, was zur besseren Beratung, Früherkennung und Therapie führen soll. Diese Vorteile können sich jedoch hauptsächlich auf zukünftige Patienten auswirken, die nicht unbedingt Teil dieser Forschung sind. Patienten können auch von der Beratung profitieren, die das Registerteam anbietet, und von zufälligen Ergebnissen, die durch diese Forschung identifiziert werden.
- Es handelt sich um Beobachtungsstudien, um den klinischen Verlauf der Erkrankungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter zu untersuchen. Betroffene jeden Alters profitieren von den Erkenntnissen. Die Patienten werden eingeschrieben, nachdem ein Krebsprädispositionssyndrom diagnostiziert wurde.
- Nach Aufnahme eines Patienten werden Daten und Proben, die von der behandelnden Einrichtung aus medizinischen Gründen gesammelt werden, an das Register weitergeleitet.
- Es gibt keine studienspezifischen Verfahren.
- Registrierte Patienten verlieren keine zusätzliche Zeit durch diese Forschung.

Registerteam

Registerleitung	Christina Dutzmann Medizinische Hochschule Hannover Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover Email: Dutzmann.Christina@mh-hannover.de Tel. +49 511 532 6738
Datenverwalter	N.N. Medizinische Hochschule Hannover Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover

Kooperationspartner**International**

- **Jennifer Perry**, Li-Fraumeni Syndrome Association, P.O. Box 6458, Holliston, MA 01746 USA
- **David Malkin**, MD, Division of Hematology/Oncology, The Hospital for Sick Children, Department of Pediatrics, University of Toronto, Toronto, ON, Canada
- **Sharon Savage**, MD, Clinical Genetics Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA
- **Maria Isabel Achatz**, MD, PhD, Clinical Genetics Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA
- **Judy Garber**, MD, MPH, FAACR, Center for Cancer Genetics and Prevention, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA
- **Sharon Plon**, MD, PhD, and **Surya Rednam**, MD, Texas Children's Cancer Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA
- **Joshua D. Schiffman**, MD, High Risk Pediatric Cancer Clinic, University of Utah, Huntsman Cancer Institute, Salt Lake City, UT, USA
- **Kim E. Nichols**, MD, Cancer Predisposition, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA

Ein enger Austausch findet mit den in diesem Register eingetragenen Clinical Trial Groups zur Behandlung von Patienten und mit Mitgliedern der Deutschen Arbeitsgruppe zum Krebsprädispositionssyndrom statt.

1. Einleitung

In Deutschland werden jährlich etwa 2100 Fälle von Kinderkrebs diagnostiziert. Im Gegensatz zur Onkologie bei Erwachsenen, wo Umweltfaktoren wie Rauchen und Alkohol in erheblichem Maße zur Tumorentstehung beitragen, scheinen diese externen Faktoren bei pädiatrischen Krebserkrankungen einen geringeren Anteil zu haben. Die einzige bekannte quantitativ relevante Ursache für Kinderkrebs ist die genetische Krebsprädisposition. Über 100 Krebsprädispositions Gene (KPG), die bei Patienten mit Krebsprädispositionssyndrom (KPS) mutiert sind, wurden identifiziert und neuere Studien zeigen, dass Keimbahnmutationen in KPGs häufiger auftreten, als bisher angenommen.¹ Tabelle 1 zeigt relevante KPS.

Table 1. KPS-Gruppen, die im geplanten KPS-Register untersucht werden.

Li-Fraumeni Syndrom
Wilms' Tumor und Überwuchsstörungen Beckwith-Wiedemann Syndrom, Bohring-Opitz Syndrom, Mulibrey (Msukel, Leber, Gehirn und Auge) Kleinwuchs, Perlman Syndrom, Trisomie 18, Simpson-Golabi Behmel Syndrom, <i>WT1</i> -assoziierte Syndrome (<i>WAGR</i> , <i>Denys-Drash</i> , <i>Frasier</i>)
Neurofibromatose 1 und 2, Schwannomatose
Prädisposition zu anderen neuronalen Tumoren Neuroblastom Prädisposition, Retinoblastom Prädisposition, Medulloblastom Prädisposition, Rhabdoid Tumor Prädisposition
Gastrointestinale Krebs syndrome <i>APC</i> -assoziierte adenomatöse Polyposis, <i>MUTYH</i> - assoziierte Polyposis, Peutz-Jeghers Syndrom, Juveniles Polyposis Syndrom
Konstitutionelle Mismatch Reparatur Defekte
Neuroendokrine Tumore Von Hippel Lindau, Herediäres Phäochromozytom/Paragangliom Syndrom, Multiple Endokrine Neoplasie 1, Multiple Endokrine Neoplasie 2A und 2B, Multiple Endokrine Neoplasie 4, <i>CDC73</i> -assoziiertes (Hyperparathyroid-Jaw Tumor) Syndrom
Leukämie Prädisposition <i>PAX5</i> , <i>CEBPA</i> , <i>ETV6</i> , <i>RUNX1</i> , <i>GATA2</i> Mutation, Robertsonsche Translokation 15;21, Ring Chromosom 21, andere
DNA Reparatur und Immundefizienz Syndrome Ataxia Telangiectasia, Bloom Syndrom, Dyskeratosis congenita, Fanconi Anämie, Nijmegen breakage Syndrom, Xeroderma pigmentosa
Verschiedene Erkrankungen <i>DICER1</i> -Syndrom, <i>PTEN</i> -Harmatom-Tumor-Syndrom, Erbliche Leiomyomatose und Nierenzellkrebs, Rasopathien, Sotos-Syndrom, Weber-Syndrom, Rubinstein-Taybi-Syndrom, Schinzel-Giedion-Syndrom, <i>NKX2-1</i> -Syndrom, Ausgewählte Stoffwechselerkrankungen (<i>Ornithin-Transcarbamylase-Mangel</i> , <i>L-2-Hydroxyglutarsäure</i> , <i>Tyrosinämie</i>), Sonstiges

* KPS, die bereits von den aktuellen GPOH-Arbeiten untersucht werden, werden nicht erneut registriert.

2. Li-Fraumeni Syndrom

Das Li-Fraumeni-Syndrom (LFS, OMIM #151623) ist ein hochgradig penetrantes, autosomal-dominantes KPS, das mit einem hohen Risiko für Weichteil- und Knochensarkome, Brustkrebs, Hirntumore, adrenokortikales Karzinom (ACC), choroidale Plexustumore, akute Leukämie und andere Neoplasmen verbunden ist

(Abbildung 1).² Patienten mit LFS sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt, zweite und dritte Krebsarten zu entwickeln, insbesondere wenn sie eine Kinderkrebserkrankung überlebt haben.³ In den meisten Fällen wird LFS durch Keimbahnmutationen vom TP53 Gen verursacht, die für das TP53-Protein kodieren, das als Tumorsuppressor fungiert.⁴ Insbesondere ist TP53 ein Transkriptionsfaktor, der den Zellzyklusstopp, die zelluläre Apoptose und die DNA-Reparatur reguliert. Defektes TP53 reduziert seine transkriptionelle Aktivität, was das Zellwachstum verringert. Begrenzende Effekte des Proteins führen letztendlich zu einem drastischen Krebsrisiko.⁵ Es wird geschätzt, dass >1 von 5.000 Personen eine konstitutionelle TP53-Mutation tragen.⁶ Falls zutreffend, gibt es in Deutschland etwa 16.000 TP53 Keimbahnmutationsträger. In der TP53-Mutationsdatenbank der International Agency for Research on Cancer (IARC) sind ca. 760 Keimbahnmutationen aus aller Welt registriert (p53.IARC.fr/). In Brasilien betrifft die R337H-Gründermutation 0,3% der Bevölkerung.⁷ Während wir neue Vorstellungen von der Erkrankung erarbeiten, ändern sich die formalen klinischen Diagnosekriterien für die LFS. Daher verwenden wir für die Zwecke dieses Protokolls eine vereinfachte genetische Definition der LFS: das Vorhandensein einer pathogenen Keimbahnmutation in TP53, die wahrscheinlich häufiger auftritt als die reine klinische Definition.

Eine kürzlich durchgeführte Studie beschrieb 214 LFS-Familien, die zwischen 1993 und 2013 diagnostiziert wurden und umfasste 415 konstitutionelle TP53-Mutationsträger, die zu Beginn der Studie keine Krebsdiagnose hatten.^{5,8} Unter den TP53-Mutationsträgern entwickelten 322 (78%) mindestens eine Malignität während des 20-jährigen Studienzeitraums. Eine signifikante Anzahl von Krebserkrankungen trat in jungen Jahren auf, 22% wurden mit einem Krebs im Alter von 5 Jahren und 41% mit einem Alter von 18 Jahren diagnostiziert.^{5,8} Insbesondere 4% der Teilnehmer entwickelten im ersten Lebensjahr eine Malignität.^{5,8} Bei Kindern und Jugendlichen mit LFS war das Osteosarkom der häufigste Tumor (30%), gefolgt von ACC (27%), Hirntumoren (25%) und Weichteilsarkomen (23%).^{6,11} Brustkrebs war die am häufigsten auftretende Malignität (79% der Frauen), gefolgt von Weichteilsarkomen (27%) bei Erwachsenen mit LFS. Zweite Neoplasmen traten bei 40% der Patienten auf, oft innerhalb des Strahlenfeldes, was darauf hindeutet, dass die erste Anti-Tumor-Therapie das Risiko nachfolgender Krebserkrankungen beeinflusst.

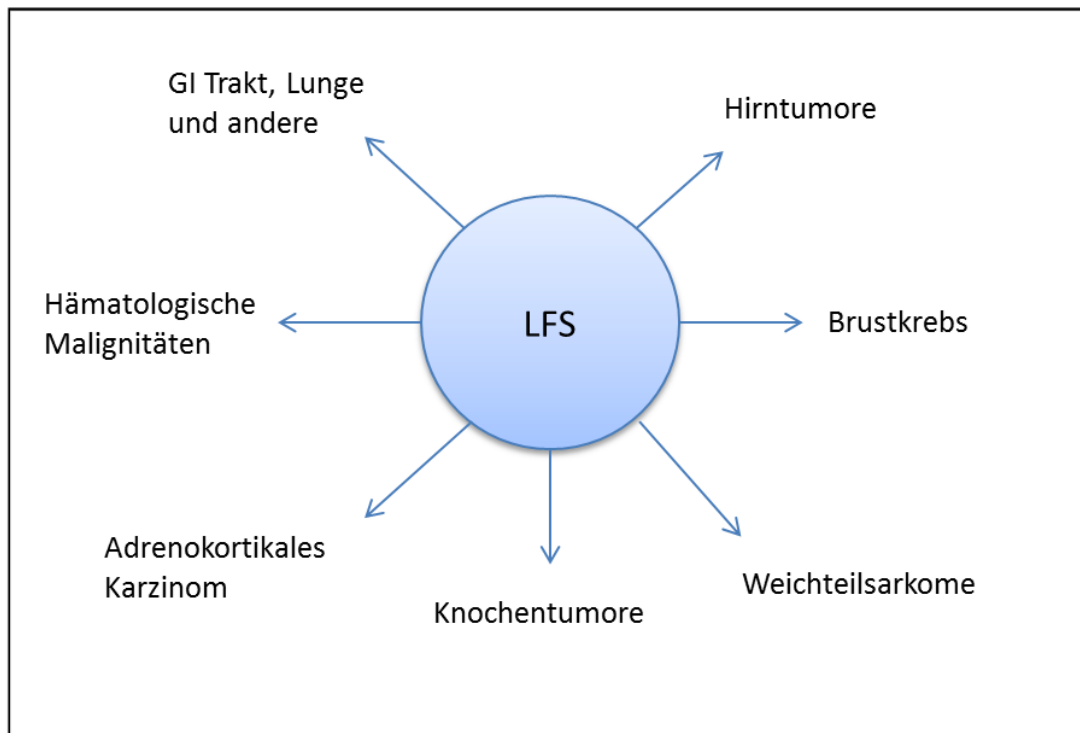


Abbildung 1. Li-Fraumeni Syndrom (LFS) Krebsspektrum

3. Li-Fraumeni Syndrom in pädiatrischer Onkologie

Mehrere Krebserkrankungen im Kindesalter sind eng mit dem LFS verbunden. In dieser Altersgruppe, 80% der Fälle von Rhabdomyosarkomen des Subtyps diffuse Anaplasie,⁹ 50% der Fälle von ACC,¹⁰ 50% der Fälle von sekundärem (nach Bestrahlung) Glioblastom, 40% der Fälle von choroidem Plexuskarzinom,⁸ 0% der Fälle von niedrighypodiploider akuter lymphatischer Leukämie (ALL),¹¹ >10% der Kinder mit Schall-Hedghog-Subtyp Medulloblastom,^{12,13} und bis zu 10% der Fälle von Osteosarkom¹⁴ sind auf eine Keimbahnmutation TP53 zurückzuführen. Darüber hinaus wird eine erhöhte Häufigkeit von TP53-Keimbahnmutationen bei Kindern mit rezidivierendem ALL (2%) beobachtet.¹⁵ Vermutlich wird ein großer Teil der Patienten mit LFS in der Kindheit oder Jugend nicht diagnostiziert, da viele nicht auf konstitutionelle TP53-Mutationen getestet werden. Diese Kinder und ihre Familien mit unerkannten TP53-Mutationen profitieren nicht von Überwachungsstrategien (siehe unten) oder adaptiven Behandlungsansätzen wie der Vermeidung von Strahlentherapie, wann immer möglich, ohne die Heilungsraten zu gefährden.

4. Wann wird der Keimbahntest auf eine TP53 Mutation empfohlen (siehe auch Tabelle 2)?

Die Empfehlungen für die *TP53* Keimbahnmutationstests sind in den 2015 aktualisierten Chompret-Kriterien zusammengefasst.⁸ **(1) Familienanamnese:** Proband mit einem LFS-Spektrum-Tumor (prämenopausaler Brustkrebs, Weichteilsarkom, Hirntumor, ACC) vor 46 Jahren UND mindestens einem Verwandten ersten oder zweiten Grades mit einem LFS-Tumor (außer Brustkrebs, wenn der Proband Brustkrebs hat) vor 56 Jahren oder mit mehreren Tumoren. **(2) Mehrere Tumore:** Probanden mit mehreren bösartigen Erkrankungen (außer wiederkehrendem Brustkrebs), von denen mindestens zwei vor dem Alter von 46 Jahren zum LFS-Spektrum gehören **(3) Seltene Tumore:** Patienten mit ACC, Aderhautplexkarzinom oder embryonalem anaplastischem Subtyp-Rhabdomyosarkom unabhängig von der Familienanamnese. **(4) Brustkrebs vor dem Alter von 31 Jahren.** In aktuellen Forschungsprojekten wurden mehrere zusätzliche klinische Merkmale im Zusammenhang mit Keimbahnmutationen von *TP53* entdeckt. Niedrig-hypodiploide ALL bei Kindern tritt häufig im Rahmen der LFS auf.¹¹ Mehr als 10% der Kinder mit schallgedämpftem Hedghog-Subtyp Medulloblastom haben eine *TP53* Keimbahnmutation.^{16,17} Daher sollten in diesen Situationen Keimbahntests auf *TP53* Mutationen angeboten werden. Bei Patienten mit Osteosarkom kann der *TP53*-Mutationstest unabhängig von der Familienanamnese in Betracht gezogen werden, da in bis zu 10% der Fälle konstitutionelle *TP53*-Defekte vorliegen.^{1,14} Bei Patienten mit rezidivierender ALL- und *TP53*-Mutation, die in den leukämischen Blasten identifiziert wurden, sollte eine Keimbahn-*TP53*-Analyse angeboten werden.¹⁵ In Sequenzierungsprojekten werden, bei Patientinnen, die nicht die klassischen Testkriterien erfüllten, *TP53* Keimbahnmutationen wiederholt identifiziert. Wir gehen davon aus, dass zukünftige Forschungsprojekte, die die Keimbahn von krebskranken Kindern analysieren, ein vollständigeres Krebspektrum des LFS aufzeigen werden.

Tabelle 2: Klinische Merkmale, die häufig mit dem LFS in Verbindung gebracht werden (*siehe Abschnitt 4 für Details).

Familienanamnese*
Multiple Tumore*
Seltene Tumore: ACC, Aderhautplexuskarzinom, embryonales anaplastisches Subtyp-Rhabdomyosarkom
Brustkrebs vor 31 Jahren
Krebserkrankungen im Kindesalter mit neuen Forschungsergebnissen, die einen hohen Anteil an LFS zeigen: Niedrighypodiploid ALL, Schall-Hedghog-Subtyp Medulloblastom, Osteosarkom, rezidivierende ALL- und TP53-Mutation, die in den leukämischen Blasten identifiziert wurden, Glioblastom nach Schädelbestrahlung für einen weiteren Krebs.
Patienten mit anderen "erwachsenen" Krebsarten, die im frühen Alter auftreten, wie bronchoalveolärer Lungenkrebs, Bauchspeicheldrüse, Darmkrebs im frühen Stadium, etc.

5. Phänotyp-Genotyp Korrelation

Mehr als 250 verschiedene *TP53* Keimbahnveränderungen sind bekannt und die Arten von Mutationen ähneln denen, die bei somatischen *TP53*-Defekten beobachtet wurden.¹⁶ Missense-Mutationen treten in etwa 70% der Fälle auf und sind der häufigste Aberrationstyp, der am häufigsten die Rückstände innerhalb der DNA-Bindungsdomäne verändert.^{10,16} Darüber hinaus gibt es weitere Veränderungen und Defekte (Spleißen, Intragene Deletionen, Frameshift, Nonsense, Inframe Insertion/Deletion, Intronic).¹⁰ Ein Fünftel (20%) der LFS-Familien haben eine von sechs Hotspot-Mutationen (R175H, G245S, R248Q, R248W, R248W, R273H, R282W)¹⁰ und 25% der Patienten haben eine *de novo*-Mutation.¹⁷ Der *TP53* Keimbahnmutationstyp und seine Wirkung auf die *TP53*-Funktion beeinflussen die Penetranz in Trägern ebenso wie die Krebsregion und das Risiko von sekundären Malignomen. Das höchste Krebsrisiko ist mit dominanten negativen *TP53*-Mutationen innerhalb der DNA-Bindungsdomäne assoziiert. Solche Mutationen werden häufig bei AKE-Patienten mit Hirntumor (62%), Osteosarkom (40%) und Rhabdomyosarkom (36%) nachgewiesen. Nicht-dominante negative *TP53*-Mutationen treten häufiger bei Patienten mit ACC auf (76%).^{5,8} Phänotyp-Genotyp-Korrelationen können für eine risikoangepasste Verlaufskontrolle von LFS-Patienten immer wichtiger werden. Daher ist ein *TP53* Katalog, wie er im IARC-Register und im LiFE-Konsortium zu finden ist, eine wertvolle Ressource. Solche Datenbanken erlauben auch die Schätzung der Pathogenität einer bestimmten Variante, jedoch werden die Daten in Deutschland derzeit nicht systematisch erhoben. Dieses deutsche KPS-Register hat das Potenzial, einen wesentlichen Beitrag zu den bestehenden internationalen Aktivitäten zu leisten, um ein noch breiteres Bild des *TP53* und anderer KPG Keimbahnmutationsspektren zu erhalten. Nicht nur spezifische Mutationen, sondern auch genetische Modifikatoren

beeinflussen den LFS-Phänotyp. Zu diesen Modifikatoren gehören der MDM2-Polymorphismus rs2279744,¹⁸ TP53-Polymorphismen, wie z.B. eine Duplikation innerhalb von Intron 3 (PIN3),^{19,20} Telomerlänge²¹ und die Akkumulation von CNVs (Kopienanzahl-Variationen).²² Zur Untersuchung dieser Modifikatoren und anderer Faktoren wird innerhalb des deutschen -KPS-Registers eine Biobank von Blutproben von KPS-Patienten aufgebaut.

6. Früherkennung und Prävention

In den letzten Jahren wurden, mit dem Ziel der Tumorfrüherkennung und positiver Auswirkungen auf die behandlungsbedingte Morbidität, Vorschläge für die klinische Überwachung von TP53-Mutationsträgern aus Australien, den USA (National Comprehensive Cancer Network Guidelines) und Kanada vorgelegt. Über einen Zeitraum von 11 Jahren verfolgten und berichteten Wissenschaftler in Toronto, Salt Lake City und Los Angeles (später Columbus) prospektiv über die Machbarkeit und die Ergebnisse von Kindern und Erwachsenen, die an einem Multimodalitätsprotokoll teilnahmen, das als "Toronto-Protokoll" bezeichnet wurde.^{23,24} Bei Patienten, die sich für die Früherkennungsuntersuchungen entschieden, betrug die Einhaltung der Schlüsselemente des Protokolls >90%. Ein verbessertes Gesamtüberleben (OS) wurde bei Personen beobachtet, die überwacht wurden: 5y OS 88,8% vs. 59,6% (Früherkennung vs. Keine-Früherkennung).²⁴ Wir werden eine modifizierte Version des Toronto-Protokolls verwenden, die kürzlich von einer Gruppe internationaler KPS-Experten entwickelt wurde, die an einem KPS-Workshop der American Association for Cancer Research teilgenommen haben (Tabelle 3).²⁵

Tabelle 3: Empfohlenes LFS-Screening-Protokoll (basierend auf dem Toronto-Protokoll^{23,24} mit geringfügigen Änderungen).²⁵

Kinder (Geburt bis zum Alter von 18 Jahren)
Allgemeine Untersuchungen
<ul style="list-style-type: none"> • Vollständige körperliche Untersuchung alle 3-4 Monate, einschließlich Blutdruck, anthropometrische Messungen, die auf einer Wachstumskurve aufgezeichnet sind (mit besonderem Augenmerk auf schnelle Gewichts- oder Höhenbeschleunigung), Cushingoid-Aussehen, Anzeichen von Virilisierung (Schamhaare, Achselfeuchtigkeit, Körpergeruch bei Erwachsenen, androgener Haarausfall, Klitoromegalie oder Peniswachstum), und vollständige neurologische Beurteilung. • Sofortige Beurteilung durch den Hausarzt bei medizinischen Beschwerden
Adrenokortikales Karzinom:
<ul style="list-style-type: none"> • Ultraschall von Bauch und Becken alle 3-4 Monate • Bei unbefriedigendem Ultraschall können alle 3-4 Monate Bluttests*# durchgeführt werden: Gesamttestosteron, Dehydroepiandrosteronsulfat und Androstendion.
Hirntumor
<ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Hirn-MRT Diagnostik (erste MRT Diagnostik mit Kontrastmittel; danach ohne Kontrastmittel, wenn vorheriger MRT Befund normal ist)
Weichteil- und Knochensarkom
<ul style="list-style-type: none"> • Jährliche WBMRI
Erwachsene
Allgemeine Untersuchungen
<ul style="list-style-type: none"> • Vollständige körperliche Untersuchung alle 6 Monate • Sofortige Beurteilung durch den Hausarzt bei medizinischen Beschwerden
Brustkrebs
<ul style="list-style-type: none"> • Brustbewusstsein (ab 18 Jahren) • Klinische Brustuntersuchung zweimal jährlich (ab 20 Jahren) • Jährliches MRT Screening der Brust (Alter 20-75 Jahre) ‡ • Erwägen einer risikomindernden bilateralen Mastektomie
Hirntumor (ab 18 Jahren)
<ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Hirn-MRT Diagnostik (erste MRT Diagnostik mit Kontrastmittel; danach ohne Kontrastmittel, wenn vorheriger MRT Befund normal ist)
Weichteil- und Knochensarkom (ab 18 Jahren)
<ul style="list-style-type: none"> • Jährliche WBMRI‡ • Ultraschall von Bauch und Becken alle 12 Monate
Magen-Darm-Krebs (ab 25 Jahren)
<ul style="list-style-type: none"> • Obere Endoskopie und Koloskopie alle 2-5 Jahre
Melanom (ab 18 Jahren)
<ul style="list-style-type: none"> • Jährliche dermatologische Untersuchung

*Serienmuster, die zur gleichen Tageszeit gewonnen und im selben Labor verarbeitet werden.

#Die Wirksamkeit der biochemischen Überwachung zum Nachweis von Nebennierenrindenzinomen wurde nicht nachgewiesen.

‡ Brust MRT/Ultraschall von Bauch und Becken im Wechsel mit der jährlichen WBMRT (mindestens ein Scan alle 6 Monate)

MRT: Magnetresonanztomographie. WBMRI: Ganzkörper-MRT, von Kopf bis Fuß, einschließlich der gesamten oberen und unteren Extremitäten

7. Psychologische Aspekte

Familien, die von mehreren Krebsarten innerhalb eines Mitglieds oder innerhalb der gesamten Familie betroffen sind, haben oft Fragen zur Ursache der Tumore und wollen über die Prävention aufgeklärt werden. Für eine Familie muss das Wissen über das Vorhandensein der konstitutionellen TP53-Mutation und der potenzielle Nutzen dieses Wissens den potenziellen Schäden wie Angst, Unsicherheit, Schuldgefühlen, dysfunktionalen Familieninteraktionen, dem Verlust privater medizinischer Informationen und Diskriminierung gegenübergestellt werden. Eine gründliche Diskussion dieser Risiken ist vor der Zustimmung zur TP53 Keimbahnmutationsanalyse obligatorisch. Wichtig ist auch die psychosoziale Unterstützung von Familien, die mit diesen Informationen umgehen, sowie der Verlust von Geschwistern, Eltern oder anderen Familienmitgliedern. Obwohl es nicht als unmittelbares Ziel angegeben ist, besteht ein langfristiges Ziel darin, die ernststen psychosozialen Probleme von LFS-Patienten und ihren Angehörigen anzugehen. Wir sind uns der Bedeutung dieses Themas auf der Grundlage früherer Erfahrungen und der Interaktion mit den Familien der LFS sehr bewusst und empfehlen eine Beratung und psychologische Unterstützung der von LFS betroffenen Familien.

8. Krebsbehandlung bei Personen mit Li-Fraumeni-Syndrom

Derzeit gibt es keine detaillierten Empfehlungen für die Behandlung von Krebs bei Personen mit LFS. Da Patienten mit LFS ein hohes Risiko für therapiebedingte Krebserkrankungen haben und gleichzeitig eine kurative Absicht beibehalten, sollte auf eine Strahlentherapie²⁶ verzichtet werden, und wenn möglich sollten auch alkylierende Chemotherapeutika weggelassen werden.²⁶ Die derzeitigen Bestrebungen werden zweifellos mehr LFS-Fälle aufdecken. In dieser Studie wird eine Bewertung der Krebsbehandlung durchgeführt, um einen Überblick über die therapiebezogenen Toxizitäten und Spätfolgen der Krebsbehandlung bei Personen mit LFS zu erhalten. Diese Daten dienen als Grundlage für adaptive Behandlungsempfehlungen. Es ist auch wünschenswert, Medikamente oder Medikamentenklassen zu identifizieren, die den TP53-Defekt²⁷ umgehen und somit besonders nützlich für die Behandlung von LFS-assoziierten Krebsarten sind. So evaluiert beispielsweise eine Pilotstudie in den USA den Einsatz von Metformin, einem oralen Diabetes-Medikament mit vermeintlicher Anti-Krebs-Aktivität zur Vorbeugung

von Krebserkrankungen bei KPS-Patienten.
(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01981525>).

9. Registerdesign

Dies ist ein prospektives und retrospektives natural history Register. Wir erwarten die Rekrutierung von rund 100 neuen KPS-Patienten pro Jahr. Darüber hinaus werden wir auch Patienten einschreiben, bei denen bereits eine KPS-Diagnose vorliegt (Tabelle 1). Patienten, die nach den Einschlusskriterien als berechtigt identifiziert wurden, werden in das Register aufgenommen. Wir beabsichtigen, KPS-Daten mit Studiengruppen für Kinderkrebs auszutauschen. Dies ist wichtig, um Behandlungsanpassungen, Toxizitäts- und Ergebnisanalysen zu ermöglichen.

10. Teilnehmende Zentren

Die pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Hochschule Hannover ist das Koordinierungszentrum für die Studie KPS-R01. Zentren aus allen Nationen können teilnehmen.

11. Registerpopulation

Für die Teilnahme ist eine schriftliche Einwilligung nach einer Aufklärung erforderlich. Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren erteilen ihre eigene Einwilligung, und für Patienten ≤ 17 Jahren müssen die Eltern oder Erziehungsberechtigten ihre Einwilligung geben.

12. Einschlusskriterien

Patienten mit KPS müssen die folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

- Erwachsene Patienten: Schriftliche Einwilligung des Patienten nach Aufklärung
- Kinder und Jugendliche: Schriftliche Einwilligung der Erziehungsberechtigten nach Möglichkeit Zustimmung des Patienten.
- Sobald die angemeldeten Kinder 18 Jahre alt werden, werden sie kontaktiert, um ihre Bereitschaft zur Teilnahme am Register zu bestätigen.
- Bestätigte Diagnose von KPS (keine Altersbeschränkung)
- Verdachtsdiagnose von KPS (keine Altersbeschränkung), (Tabelle 4), es sei denn, ein KPS wird durch geeignete Tests ausgeschlossen.

Tabelle 4: Klinische Situationen, in denen ein KPS in Betracht gezogen werden sollte. ²⁸

Deutsche Übersetzung des Supplementary File aus Ripperger et al., AJMG (2017)

Krebserkrankung im Kindesalter: Genetische Beratung indiziert?

adaptiert nach Jongmans et al. Eur J Med Genet 59 (2016) 116-125

*Ist mindestens ein Kriterium erfüllt, könnte die Familie von einer genetischen Beratung profitieren***1. Familienanamnese (Stammbaum über 3 Generationen erfragen)**

- ≥ 2 Krebsdiagnosen vor dem 18. Lebensjahr innerhalb der Familie, einschließlich Indexpatient
- Ein Elternteil oder ein Geschwisterkind des an Krebs erkrankten Kindes hat oder hatte eine Krebserkrankung vor dem 45. Lebensjahr
- ≥ 2 erst- oder zweitgradig Verwandte einer Elternseite mit Krebs vor dem 45. Lebensjahr
- Die Eltern des an Krebs erkrankten Kindes sind konsanguin

2. Bei dem erkrankten Kind wurde eine der folgenden Diagnosen gestellt (Indikator Tumore):

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Adrenokortikales Karzinom / Adenom | <input type="checkbox"/> Medulloblastom (SHH aktiviert) |
| <input type="checkbox"/> ALL (Robertson'sche Translokation 15;21) | <input type="checkbox"/> Medulloblastom (WNT aktiviert, <i>CTNNB1</i> Wildtyp) |
| <input type="checkbox"/> ALL (Ringchromosom 21) | <input type="checkbox"/> Medulloepitheliom |
| <input type="checkbox"/> ALL (niedrig hypodiploid) | <input type="checkbox"/> Melanom |
| <input type="checkbox"/> ALL Rezidiv (<i>TP53</i> mutiert) | <input type="checkbox"/> Meningeom |
| <input type="checkbox"/> AML (Monosomie 7) | <input type="checkbox"/> Myelodysplastisches Syndrom |
| <input type="checkbox"/> Basalzellkarzinom | <input type="checkbox"/> Myeloproliferative Neoplasie (Ausnahme: CML) |
| <input type="checkbox"/> Botryoides Rhabdomyosarkom des Urogenitaltrakts (Fusions-negativ) | <input type="checkbox"/> Myxom |
| <input type="checkbox"/> Chondromesenchymales Hamartom | <input type="checkbox"/> Nebenschilddrüsenkarzinom / -adenom |
| <input type="checkbox"/> Choroid-Plexus-Karzinom / Tumor | <input type="checkbox"/> Neuroendokriner Tumor |
| <input type="checkbox"/> Endolymphatischer-Sack-Tumor | <input type="checkbox"/> Nierenzellkarzinom |
| <input type="checkbox"/> Fötales Rhabdomyom | <input type="checkbox"/> Paragangliom / Phäochromozytom |
| <input type="checkbox"/> Gastrointestinaler Stromatumor | <input type="checkbox"/> Pineoblastom |
| <input type="checkbox"/> Gonadoblastom | <input type="checkbox"/> Plattenepithelkarzinom |
| <input type="checkbox"/> Großzelliger kalzifizierender Sertoli-Zell-Tumor | <input type="checkbox"/> Pleuropulmonales Blastom |
| <input type="checkbox"/> Hämangioblastom | <input type="checkbox"/> Retinoblastom |
| <input type="checkbox"/> Hepatoblastom (<i>CTNNB1</i> Wildtyp) | <input type="checkbox"/> Rhabdoid-Tumor |
| <input type="checkbox"/> Hepatozelluläres Karzinom | <input type="checkbox"/> Rhabdomyosarkom mit diffuser Anaplasie |
| <input type="checkbox"/> Hypophysäres Blastom | <input type="checkbox"/> Schilddrüsenkarzinom (nicht-medullär) |
| <input type="checkbox"/> Hypophysenadenom / -tumor | <input type="checkbox"/> Schwannom |
| <input type="checkbox"/> Infantile Myofibromatose | <input type="checkbox"/> Schwannomatose |
| <input type="checkbox"/> Juvenile myelomonozytäre Leukämie | <input type="checkbox"/> Sehbahn gliom (mit klinischen NF1-Zeichen) |
| <input type="checkbox"/> Juvenile polyposis | <input type="checkbox"/> Sertoli-Leydig-Zell-Tumor |
| <input type="checkbox"/> Keratozytisch odontogener Tumor | <input type="checkbox"/> Subependymales Riesenzellastrzytom |
| <input type="checkbox"/> Keimstrang-Stroma-Tumor mit anulären Tubuli | <input type="checkbox"/> Transiente myeloproliferative Erkrankung |
| <input type="checkbox"/> Kleinzelliges hyperkalzämisches Ovarialkarzinom | <input type="checkbox"/> Zystisches Nephrom |
| <input type="checkbox"/> Kolorektales Karzinom | <input type="checkbox"/> Andere bei Kindern seltene Entitäten oder eher bei Erwachsenen typische Tumore bzw. ungewöhnlich frühes Erkrankungsalter |
| <input type="checkbox"/> Maligner peripherer Nervenscheidentumor | |
| <input type="checkbox"/> Medulläres Schilddrüsenkarzinom | |
| <input type="checkbox"/> Medulläres Nierenzellkarzinom | |

3. Tumoranalysen zeigen genetische Alteration, die auf Prädisposition hindeutet**4. Ein Kind mit ≥ 2 Primär-Neoplasien (z.B. sekundär, bilateral, multifokal, metachron)****5. Bei dem an Krebs erkrankten Kind bestehen kongenitale oder andere Auffälligkeiten**

Zeichen	Denke an
<input type="checkbox"/> Kongenitale Anomalien	Organfehlbildungen, Skelettanomalien, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Zahnanomalien, urogenital Anomalien, Hör-/Sehstörungen etc.
<input type="checkbox"/> Auffällige Fazies	
<input type="checkbox"/> Herabgesetzte intellektuelle Fähigkeiten / Entwicklungsretardierung	Lernstörungen, Verhaltensauffälligkeiten
<input type="checkbox"/> Wachstumsauffälligkeiten	Größe, Kopfumfang, Geburtsgewicht, Asymmetrie, Wachstumskurve
<input type="checkbox"/> Hautauffälligkeiten	Auffällige Pigmentierung, z.B. ≥ 2 Café-au-lait Flecken, vaskuläre Läsionen, Überempfindlichkeit gegenüber Sonne, mehrere gutartige Hauttumore
<input type="checkbox"/> Hämatologische Auffälligkeiten (nicht durch aktuelle Krebserkrankung erklärt)	Panzytopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Makrozytose der Erythrozyten
<input type="checkbox"/> Immundefizienz	Häufigkeit von Infektionen, Lymphopenie
<input type="checkbox"/> Endokrine Auffälligkeiten	z.B. primärer Hyperparathyreoidismus, vorzeitige Pubertät, Gigantismus/Akromegalie, Cushing Syndrom

6. Es besteht bei dem krebserkrankten Kind im Verlauf der Therapie eine exzessive Toxizität

13. Einschreibung und Patientenregistrierung

Die Einschreibung erfolgt ab dem 1. August 2017. Die Nachsorge der Patienten ist für mindestens 10 Jahre geplant.

14. Ziele

- Einrichtung eines KPS-Registers
- Bewertung der Durchführbarkeit und des Nutzens von Krebsüberwachungsprogrammen
- Entwicklung einer radiologischen Bilddatenbank für KPS
- Aufbau einer KPS-Mutationsdatenbank
- Durchführung von keimbahnsomatischen Korrelationen und Genotyp-Phänotyp-Korrelationen
- Optimierung der Krebsbehandlung bei Patienten mit KPS durch enge Zusammenarbeit mit GPOH-Studiengruppen

15. Endpunkte

- Entwicklung von Krebs
- Entwicklung von nicht malignen Komplikationen
- Physikalische Anomalien
- Tod

16. Dokumentation der Diagnoseverfahren

Vor der Registrierung eines Patienten muss die Diagnose eines KPS durch Gentests (Mutationsanalyse und/oder andere Bestätigungstests) und/oder die Erfüllung klinischer Kriterien bestätigt werden, die ein zugrundeliegendes KPS auf der Grundlage von Vorgeschichte und Familienanamnese oder nicht-malignen Anomalien bestätigen oder vorschlagen (Tabelle 4).

16.1 Initiale Verfahren bei Patienten mit bestätigtem KPS:

- Gründe für die KPS-Prüfung und Datum der KPS-Diagnose
- Ergebnisse der Gentests
- Krankengeschichte des KPS-Patienten
- Familiäre Krankengeschichte
- Körperliche Untersuchung

- Ergebnisse der Bilder (z.B. zur Krebsvorsorge) *
- Ergebnisse von Laboruntersuchungen (z.B. zur Krebsvorsorge) *
- Elektronische Kopie von Bildern (Bilder, die nur Beweise für Malignität zeigen)
- 5 ml EDTA-Blut
- Um Doppelarbeit zu vermeiden, werden Tumorproben nur dann von Patienten entnommen, wenn dies mit den entsprechenden GPOH-Studiengruppen nicht im Weg steht.

- *Die folgenden Richtlinien zur Krebsüberwachung sind offen online zugänglich und wurden international entwickelt und/oder überprüft sowie durch internationale LPS-Experten, die an einem von der American Association for Cancer Research organisierten KPS-Workshop teilnahmen.²⁹ Alle Empfehlungen können auch hier eingesehen werden: <http://clincancerres.aacrjournals.org/pediatricseries>
- 1. Bildgebung bei Kinderkrebsprädispositionssyndromen: Fokus auf Ganzkörper-MRT.³⁰
- 2. Empfehlungen zur Überwachung von Kindern mit leukämieprädisponierenden Erkrankungen.³¹
- 3. Empfehlungen zur Überwachung von Kindern mit leukämieprädisponierenden Erkrankungen.³²
- 4. Empfehlungen für das klinische Management und die Tumorüberwachung bei vererbtem Mismatch-Reparaturmangel im Kindesalter.³³
- 5. Empfehlungen für die Krebsvorsorge bei Personen mit Li-Fraumeni-Syndrom.²⁵
- 6. Krebs und Tumorüberwachung des Zentralnervensystems bei pädiatrischer Neurofibromatose 1.³⁴
- 7. Krebs und Tumorüberwachung des Zentralnervensystems bei pädiatrischer Neurofibromatose 2 und verwandten Erkrankungen.³⁵
- 8. Krebsüberwachung beim Gorlin-Syndrom und beim Rhabdoid-Tumor-Veranlagung-Syndrom..³⁶
- 9. Von Hippel-Lindau und erbliche Phäochromozytom/Paragangliom-Syndrome: klinische Merkmale, Genetik und Überwachungsempfehlungen im Kindesalter..³⁷
- 10. Von Hippel-Lindau und erbliche Phäochromozytom/Paragangliom-Syndrome: klinische Merkmale, Genetik und Überwachungsempfehlungen im Kindesalter.³⁸
- 11. Von Hippel-Lindau und erbliche Phäochromozytom/Paragangliom-Syndrome: klinische Merkmale, Genetik und Überwachungsempfehlungen im Kindesalter.³⁹
- 12. Empfehlungen der genetischen Beratung zur Bewertung und Überwachung der Krebsveranlagung beim pädiatrischen Onkologiepatienten.⁴⁰
- 13. Retinoblastom und Neuroblastom Prädisposition und Früherkennungsempfehlung.⁴¹
- 14. Empfehlungen zur Krebsvorsorge und zur klinischen Behandlung von vererbten gastrointestinalen Krebsyndromen im Kindesalter.⁴²
- 15. Empfehlungen zur Krebsvorsorge und zur klinischen Behandlung von vererbten gastrointestinalen Krebsyndromen im Kindesalter.⁴³
- 16. Multiple endokrine Neoplasien und Hyperparathyroid-Kiefer-Tumorsyndrome: klinische Merkmale, Genetik und Überwachungsempfehlungen in der Kindheit.⁴⁴

16.2 Dokumentation der regelmäßigen (jährlichen) Follow Up

- Ergebnisse der Gentests
- Anamnese
- Familienanamnese
- Körperliche Untersuchung
- Bilder im Rahmen der Krebsvorsorge (nur elektronische Kopien pathologischer Bilder)
- Labortests im Rahmen der Krebsvorsorge
- 5 ml EDTA-Blut, wenn nicht vorher durchgeführt.
- Um Doppelarbeit zu vermeiden, werden Tumorproben nur dann von Patienten entnommen, wenn dies die jeweiligen GPOH-Studiengruppen nicht behindert.

17. Datenverarbeitung und Reporting

Die Dateneingabe erfolgt durch die teilnehmenden Institutionen unter Verwendung einer Ferndatenbank. Alternativ sind für Kliniken mit geringer Rekrutierungsrate oder die nicht an anderen Studien/Registrierungen des GPOH teilnehmen, Papierformulare auszufüllen, die dann vom Registerzentrum eingetragen werden. Außerdem sammelt das Register Krankenakten die zentral ausgewertet werden.

17.1. Reporting und Datenerfassung

Follow-up-Informationen werden auf einer 12-monatigen Basis benötigt.

18. Statistische Auswertung

Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als die Zeit von der Geburt bis zur letzten Nachuntersuchung oder zum letzten Ereignis (Tod aus irgendeiner Ursache). Das ereignisfreie Überleben (Event Free Survival, EFS) ist definiert als die Zeit von der Geburt bis zum letzten Follow-up oder ersten Ereignis (Krebs, Tod einer beliebigen Ursache). Die Überlebenszeiten werden nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet und Vergleiche zwischen verschiedenen Patientengruppen mit dem Log-Rank-Test durchgeführt. Für multivariate Analysen wird das proportionale Gefahrenregressionsmodell Cox verwendet. Die Analyse der Verteilung von qualitativen und quantitativen Variablen wird mit geeigneten deskriptiven univariaten und multivariaten Methoden durchgeführt. Zweiseitige 95% Konfidenzintervalle werden für alle Schätzungen berechnet.

Für die statistischen Analysen wird die statistische Software SPSS (Statistical Package for Social Sciences) und SAS (Statistical Analysis System) eingesetzt. Alle Analysen werden dokumentiert und gespeichert. Die Übernahme der Daten aus der Studiendatenbank erfolgt nach Überprüfung der Daten auf Plausibilität.

19. Änderungen im Protokoll

Jede Änderung oder Ergänzung dieses Protokolls bedarf einer schriftlichen Protokolländerung. Wenn eine Änderung die Sicherheit der Patienten, den Umfang der Untersuchung oder die wissenschaftliche Qualität des Registers erheblich beeinträchtigt, sollte sie von der Ethikkommission formell genehmigt und der Regulierungsbehörde mitgeteilt werden, wie dies gesetzlich vorgeschrieben ist. Nach der Genehmigung wird eine Änderung integraler Bestandteil des Protokolls. Die Hauptprüfer sind befugt, die Einstellung des Registers aus wichtigen medizinischen oder administrativen Gründen zu entscheiden.

Die oben genannten Anforderungen schließen nicht aus, dass die Ermittler im Interesse der Patientensicherheit unverzüglich tätig werden. Für den Fall, dass eine solche sofortige Änderung des Protokolls durchgeführt wird sollten die Hauptprüfer unverzüglich benachrichtigt werden.

20. Ethische und rechtliche Aspekte

Die Studie wird in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki (Anhang 2), der aktuellen Überarbeitung des ICH-Themas E6 (Anhang 3), der Leitlinie für GCP: "Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95) und den gesetzlichen Anforderungen jedes teilnehmenden Landes in seiner gültigen Fassung durchgeführt. Es ist zwingend erforderlich, dass alle Überlegungen zum Schutz der Patienten in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki durchgeführt werden. Der Datenschutz wird nach den örtlichen Gesetzen gewährleistet.

Um die Einhaltung der Vorschriften zu gewährleisten, vereinbaren die Prüfer durch schriftliche Zustimmung zu diesem Protokoll, bei den Konformitätsprüfungen uneingeschränkt zusammenzuarbeiten, indem sie autorisierten Personen Zugang zu allen Unterlagen gewähren.

Diese naturkundliche Studie zielt darauf ab, das Wissen über Krebsprädispositionssyndrome, die bekannteste Ursache für Krebs im Kindesalter,

zu verbessern. Deshalb nehmen wir Kinder bewusst in die Studie auf. Ohne solche Studien kann die Prognose der betroffenen Kinder nicht verbessert werden. Wir sind respektvoll, wenn die Zustimmung nicht von Kindern erteilt wird, auch wenn die Eltern eine informierte Zustimmung geben.

21. Patienteninformation und Einwilligung nach Aufklärung

"Patient" bezieht sich auf erwachsene Patienten und Eltern/Erziehungsberechtigte(n) von minderjährigen Patienten. Alle Patienten müssen ein genehmigtes Einwilligungsformular unterschreiben und persönlich datieren, nachdem sie detaillierte schriftliche und mündliche Informationen über den Grund, die Art und die Methoden des Registers erhalten haben. Die informierte Einwilligung entspricht den gesetzlichen Anforderungen. Die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung ist vor der Eintragung des Patienten in das Register einzuholen.

Darüber hinaus ist der Patient darauf hinzuweisen, dass die Teilnahme freiwillig ist und dass er sich jederzeit aus dem Register zurückziehen kann und dass der Widerruf der Einwilligung sein Recht auf die am besten geeignete medizinische Behandlung oder das Verhältnis Arzt/Patient nicht beeinträchtigt. Dem Patienten wird eine schriftliche Patienteninformation ausgehändigt, deren Inhalt vom Prüfer mit dem Patienten besprochen werden muss. Der Prüfer wird dem Patienten ausreichend Zeit und Gelegenheit geben, sich über die Details des Registers zu informieren und zu entscheiden, ob er am Register teilnehmen möchte oder nicht. Alle Fragen zum Register werden zur Zufriedenheit des Patienten beantwortet. Dem Patienten sollte genügend Zeit gegeben werden, die Erklärung selbst zu lesen und zu verstehen, bevor er seine Zustimmung unterzeichnet und das Dokument datiert. Weder der Prüfarzt noch das Personal der Registrierungsstelle werden einen Patienten zwingen oder unangemessen beeinflussen, an der Registrierung teilzunehmen oder weiterhin teilzunehmen. Personenbezogene Daten werden streng vertraulich behandelt und nicht öffentlich zugänglich gemacht. Der Patient erhält nach der Unterzeichnung eine Kopie der schriftlichen Einwilligungserklärung, und die Originalversion der Einwilligungserklärung muss in der Prüferdatei aufbewahrt werden.

22. Patientenaustritt

Ein Patient kann sich jederzeit auf eigenen Wunsch aus irgendeinem Grund, ob spezifiziert oder nicht, und ohne Strafe oder Verlust von Leistungen, auf die der Patient anderweitig Anspruch hat, aus dem Register austreten.

23. Offenlegung und Vertraulichkeit

In diesem Register werden alle Daten vertraulich behandelt. Die Patientendaten werden mit Initialen, Geburtsquartal und Geburtsjahr erfasst. Für die Analyse und Weiterverarbeitung werden Patienten nur durch eine Patientenidentifikationsnummer und niemals durch ihren vollständigen Namen identifiziert. Die gesetzlichen Bestimmungen der jeweiligen Gesetze werden beachtet. Die Regeln der EU-Datenschutzgrundverordnung (EU-DSGVO) werden eingehalten.

Die Leiter sind dafür verantwortlich, für jeden Patienten ausreichende Informationen (Name, Geburtsdatum, interne Kliniknummer, Patientenidentifikationsnummer, Geschlecht, Einverständniserklärung) aufzubewahren, um den Patienten zu identifizieren. Nach den ICH-GCP-Richtlinien müssen diese Dokumente (Patientenidentifikationsliste) mindestens 15 Jahre lang archiviert werden.

Durch die Durchführung dieses Registers erklären sich die Leiter damit einverstanden, dass sie und ihre Mitarbeiter alle Informationen streng vertraulich behandeln. Die Leiter werden gebeten, auf eine ähnliche Vertraulichkeit dieser Informationen von anderen Stellen wie den Wissenschaftlichen Krankenhausausschüssen und Ethikkommissionen/Institutionellen Prüfungsausschüssen zu bestehen, die vom Leiter konsultiert wurden. Die Registerdokumente werden angemessen aufbewahrt, um ihre Vertraulichkeit weiter zu gewährleisten. Es versteht sich, dass die den Leitern zur Verfügung gestellten vertraulichen Informationen nicht ohne direkte schriftliche Genehmigung des Patienten und/oder seiner Familie an Dritte weitergegeben werden. Diese Informationen werden nicht telefonisch an potenzielle oder eingeschriebene Patienten oder an andere Personen weitergegeben.

24. Unabhängiges Ethikkomitee / Institutionelles Prüfungsgremium

Vor der Implementierung dieses Registers müssen das Protokoll, die Patienteninformationsformulare und die vorgeschlagene Einwilligungserklärung vom Independent Ethics Committee (IEC)/Institutional Review Board (IRB) überprüft und genehmigt werden. Die unterzeichnete und datierte Genehmigung durch die IEC/IRB muss vor der Einleitung der Registrierung und der Patientenregistrierung eingeholt werden. Die Prüfer sind verpflichtet, die IEC/IRB gemäß den lokalen Anforderungen über auftretende Probleme und/oder Protokolländerungen zu informieren.

25. Versicherung

Ziel dieses Registers ist die Erfassung epidemiologischer Daten auf der Grundlage eines standardisierten diagnostischen Ansatzes und nicht die Untersuchung klinischer oder pharmakologischer Eigenschaften von Arzneimitteln. Das Register ist daher nach dem Gesetz von der Versicherungsdeckung für klinische Studien ausgenommen. Die Patienten sind durch die Betriebshaftpflichtversicherung ihrer Krankenhäuser abgedeckt.

26. Referenzen

1. Zhang, J. *et al.* Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med* **373**, 2336-46 (2015).
2. Li, F.P. *et al.* A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* **48**, 5358-62 (1988).
3. Hisada, M., Garber, J.E., Fung, C.Y., Fraumeni, J.F., Jr. & Li, F.P. Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome. *J Natl Cancer Inst* **90**, 606-11 (1998).
4. Malkin, D. *et al.* Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* **250**, 1233-8 (1990).
5. Anupindi, S.A. *et al.* Diagnostic Performance of Whole-Body MRI as a Tool for Cancer Screening in Children With Genetic Cancer-Predisposing Conditions. *AJR Am J Roentgenol* **205**, 400-8 (2015).
6. Lalloo, F. *et al.* Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. *Lancet* **361**, 1101-2 (2003).
7. Achatz, M.I., Hainaut, P. & Ashton-Prolla, P. Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening? *Lancet Oncol* **10**, 920-5 (2009).
8. Bougeard, G. *et al.* Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol* **33**, 2345-52 (2015).
9. Hettmer, S. *et al.* Anaplastic rhabdomyosarcoma in TP53 germline mutation carriers. *Cancer* **120**, 1068-75 (2014).
10. Wasserman, J.D. *et al.* Prevalence and functional consequence of TP53 mutations in pediatric adrenocortical carcinoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* **33**, 602-9 (2015).
11. Holmfeldt, L. *et al.* The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* **45**, 242-52 (2013).
12. Zhukova, N. *et al.* Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol* **31**, 2927-35 (2013).
13. Kool, M. *et al.* Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothed inhibition. *Cancer Cell* **25**, 393-405 (2014).
14. Mirabello, L. *et al.* Germline TP53 variants and susceptibility to osteosarcoma. *J Natl Cancer Inst* **107**(2015).
15. Hof, J. *et al.* Mutations and deletions of the TP53 gene predict nonresponse to treatment and poor outcome in first relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* **29**, 3185-93 (2011).
16. Olivier, M. *et al.* Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res* **63**, 6643-50 (2003).
17. Chompret, A. *et al.* P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer* **82**, 1932-7 (2000).
18. Bond, G.L. *et al.* A single nucleotide polymorphism in the MDM2 promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans. *Cell* **119**, 591-602 (2004).
19. Sagne, C. *et al.* Age at cancer onset in germline TP53 mutation carriers: association with polymorphisms in predicted G-quadruplex structures. *Carcinogenesis* **35**, 807-15 (2014).
20. Gemignani, F. *et al.* A TP53 polymorphism is associated with increased risk of colorectal cancer and with reduced levels of TP53 mRNA. *Oncogene* **23**, 1954-6 (2004).

21. Tabori, U., Nanda, S., Druker, H., Lees, J. & Malkin, D. Younger age of cancer initiation is associated with shorter telomere length in Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res* **67**, 1415-8 (2007).
22. Shlien, A. *et al.* Excessive genomic DNA copy number variation in the Li-Fraumeni cancer predisposition syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**, 11264-9 (2008).
23. Villani, A. *et al.* Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol* **12**, 559-67 (2011).
24. Villani, A. *et al.* Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* **17**, 1295-305 (2016).
25. Kratz, C.P. *et al.* Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res* **23**, e38-e45 (2017).
26. Kamihara, J., Rana, H.Q. & Garber, J.E. Germline TP53 mutations and the changing landscape of Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat* **35**, 654-62 (2014).
27. Selivanova, G. Wild type p53 reactivation: from lab bench to clinic. *FEBS Lett* **588**, 2628-38 (2014).
28. Ripperger, T. *et al.* Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A* **173**, 1017-1037 (2017).
29. Brodeur, G.M., Nichols, K.E., Plon, S.E., Schiffman, J.D. & Malkin, D. Pediatric Cancer Predisposition and Surveillance: An Overview, and a Tribute to Alfred G. Knudson Jr. *Clin Cancer Res* **23**, e1-e5 (2017).
30. Greer, M.C., Voss, S.D. & States, L.J. Pediatric Cancer Predisposition Imaging: Focus on Whole-Body MRI. *Clin Cancer Res* **23**, e6-e13 (2017).
31. Porter, C.C. *et al.* Recommendations for Surveillance for Children with Leukemia-Predisposing Conditions. *Clin Cancer Res* **23**, e14-e22 (2017).
32. Walsh, M.F. *et al.* Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders. *Clin Cancer Res* **23**, e23-e31 (2017).
33. Tabori, U. *et al.* Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood. *Clin Cancer Res* **23**, e32-e37 (2017).
34. Evans, D.G.R. *et al.* Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res* **23**, e46-e53 (2017).
35. Evans, D.G.R. *et al.* Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 2 and Related Disorders. *Clin Cancer Res* **23**, e54-e61 (2017).
36. Foulkes, W.D. *et al.* Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome. *Clin Cancer Res* **23**, e62-e67 (2017).
37. Rednam, S.P. *et al.* Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin Cancer Res* **23**, e68-e75 (2017).
38. Schultz, K.A.P. *et al.* PTEN, DICER1, FH, and Their Associated Tumor Susceptibility Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin Cancer Res* **23**, e76-e82 (2017).
39. Villani, A. *et al.* Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. *Clin Cancer Res* **23**, e83-e90 (2017).

40. Druker, H. *et al.* Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance in the Pediatric Oncology Patient. *Clin Cancer Res* **23**, e91-e97 (2017).
41. Kamihara, J. *et al.* Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance. *Clin Cancer Res* **23**, e98-e106 (2017).
42. Achatz, M.I. *et al.* Cancer Screening Recommendations and Clinical Management of Inherited Gastrointestinal Cancer Syndromes in Childhood. *Clin Cancer Res* **23**, e107-e114 (2017).
43. Kalish, J.M. *et al.* Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma. *Clin Cancer Res* **23**, e115-e122 (2017).
44. Wasserman, J.D. *et al.* Multiple Endocrine Neoplasia and Hyperparathyroid-Jaw Tumor Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin Cancer Res* **23**, e123-e132 (2017).