

Journal of Health Monitoring · 2023 8(4)
DOI 10.25646/11806
Robert Koch-Institut, Berlin

Christina M. Dutzmann, Nathalie E. Palmaers,
Lucas J. Müntnich, Farina J. Strüwe,
Judith Penkert, Birte Säger,
Beatrice Hoffmann, Anja Karow,
Christina Reimer, Tanja Gerasimov,
Marena R. Niewisch, Christian P. Kratz

Klinik für Pädiatrische Hämatologie
und Onkologie
Medizinische Hochschule Hannover

Eingereicht: 10.08.2023
Akzeptiert: 07.11.2023
Veröffentlicht: 13.12.2023

Forschung zu Seltenen Erkrankungen in Deutschland – Das Krebsprädispositionssyndrom-Register

Abstract

Hintergrund: Krebsprädispositionssyndrome (KPS) sind seltene Erkrankungen, die auf Grund von genetischen Veränderungen mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergehen. Mindestens 8% aller Krebserkrankungen im Kindesalter sind auf ein KPS zurückzuführen [1, 2]. 2017 wurde das KPS-Register eröffnet, um mehr über KPS zu lernen und um die Betreuung Betroffener zu verbessern.

Methode: Es handelt sich um ein international vernetztes Register sowie daran angegliederte Begleitstudien, die die Krebsrisiken und -spektren, die Möglichkeiten der Krebsprävention und -früherkennung sowie der -therapie untersuchen.

Ergebnisse: Für mehrere KPS wurden neue Erkenntnisse zu Krebsrisiken und Krebsarten sowie zu Faktoren, die das Krebsrisiko modifizieren, erworben. Zudem wurden experimentelle, psychoonkologische sowie präklinische und klinische Studien ins Leben gerufen.

Schlussfolgerungen: Das KPS-Register ist ein Beispiel dafür, wie für Menschen mit Seltenen Erkrankungen innerhalb kurzer Zeit durch systematische Datensammlung und Forschung Fortschritte erzielt werden können.

🔍 KREBSPRÄDISPOSITION · PRÄVENTION · FRÜHERKENNUNG · LI-FRAUMENI SYNDROM · SELTENE ERKRANKUNGEN · KINDER

Einleitung

Krebsprädispositionssyndrome (KPS) sind seltene genetische Erkrankungen, die mit einem erhöhten Krebsrisiko im Vergleich zu Gesunden einhergehen. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen gehören KPS zu den wichtigsten Risikofaktoren für Krebs und mindestens 8% [1, 2] der an Krebs erkrankten Personen haben ein KPS. Eines der bekanntesten KPS ist das Li-Fraumeni Syndrom (LFS), welches mit einer Prävalenz von 1:5.000 rechnerisch 16.000 Menschen in Deutschland betrifft [3]. Das LFS geht mit einem drastisch erhöhten Risiko für eine Vielzahl von Krebserkrankungen sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter einher. Für

jedes der vielen verschiedenen KPS stellen sich diverse Fragen: Wie hoch ist das Krebsrisiko in welcher Lebensphase? Welche Krebsarten treten auf? Welche genetischen und welche Umwelt-Faktoren beeinflussen das Krebsrisiko Betroffener? Wie kann man das Krebsrisiko Betroffener verringern? Wie kann man Krebs bei Betroffenen früh erkennen? Welche Besonderheiten bei der Krebsbehandlung gibt es? Was sind die psychoonkologischen Konsequenzen und Bedürfnisse?

Um diesen Fragen nachzugehen, wurde 2017 das KPS-Register (www.krebs-praedisposition.de) eröffnet. Forschung für Menschen mit KPS hat nicht nur Konsequenzen für KPS-Betroffene, sondern auch für Personen mit sporadischen,

Infobox

Translationale Forschung zu Seltenen Erkrankungen – ein Förderschwerpunkt des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

Eine Erkrankung gilt als selten, wenn weniger als fünf von 10.000 Menschen von einer solchen Diagnose betroffen sind. Über 8.000 Seltene Erkrankungen sind bekannt. Es wird geschätzt, dass allein in Deutschland mehr als vier Millionen Menschen von einer Seltenen Erkrankung betroffen sind.

Rund 80% der Seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt, einige Erkrankungen verursachen bereits im Kindesalter erste Symptome. Die Krankheitsursachen sind jedoch häufig unerforscht. Die relativ geringe Anzahl an Betroffenen, Expertinnen und Experten sowie geeigneten Medikamenten erschweren den Weg zu einer Diagnose und passgenauen Therapie. Liegt keine Diagnose vor oder kann diese erst spät gestellt werden, sind oftmals irreversible Krankheitsverläufe die Folge. Daher ist Forschung für die Betroffenen existenziell. Dabei spielt Grundlagenforschung eine wichtige Rolle: Diese ermöglicht nicht nur neue Erkenntnisse für Seltene Erkrankungen, sondern kann auch dazu beitragen, häufigere Erkrankungen besser zu verstehen.

Seit 2003 werden vom [Bundesministerium für Bildung und Forschung](#) (BMBF) Netzwerke gefördert, die gemeinsam an verschiedenen universitären Standorten Ursachen und Therapieansätze für Seltene Erkrankungen erforschen. Eine [Koordinierungsstelle](#) unterstützt diese Verbünde u. a. bei der Vorstellung ihrer Ergebnisse in der Öffentlichkeit (siehe auch https://www.research4rare.de/wp-content/uploads/2023/09/Poster_R4R_2023-2026_DEU.pdf).

Auf europäischer Ebene sind die Forschungsverbünde in die [Europäischen Referenznetze](#) (ERN) zu Seltenen Erkrankungen eingebunden. Zudem gibt es internationale Programme, wie das [European Joint Programme on Rare Diseases](#) (EJP RD) zur Erforschung der Diagnostik und Therapie Seltener Erkrankungen, an denen sich das BMBF ebenfalls beteiligt.

also nicht erblichen, Krebserkrankungen, da den erblichen und sporadischen Krebserkrankungen identische Signalwege zugrundeliegen. Beispielsweise wird das Li-Fraumeni Syndrom durch erbliche Varianten in *TP53* verursacht, einem Gen, das auch in vielen sporadisch auftretenden Krebsarten verändert ist. Daher hat die KPS-Forschung eine große Bedeutung für die Krebsforschung generell.

Projekt

Das KPS-Register wurde 2017 als eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie eröffnet, mit dem primären Ziel, die o. g. Fragen zu adressieren. Der Fokus der Datensammlung liegt auf genetischen Befunden, detaillierten Informationen zu Krebserkrankungen bei Betroffenen und deren Verwandten sowie Früherkennungsmaßnahmen. Integraler Bestandteil des Registers sind eine Biobank sowie eine MRT-Bildatenbank. Das KPS-Register dient als Basis für den Forschungsverbund [ADDress](#) (Translational Research for Persons with Abnormal DNA Damage Response), der sich explizit auf die mit einem besonders hohen Krebsrisiko assoziierte KPS-Subgruppe der DNA-Reparaturdefekte fokussiert. In diesem nationalen Konsortium werden diverse Fragestellungen zu KPS-Ursachen, Psychoonkologie, Früherkennung durch MRT und/oder Liquid Biopsy (Nachweis von zellfreier Tumor-DNA über eine Blutentnahme), Mechanismen der Krebsentstehung sowie neue Behandlungen adressiert.

Ziel des Registers ist es, vor allem für die Patientinnen und Patienten Forschungsstrukturen zu schaffen, die nicht über bereits existierende Aktivitäten anderer Forschungsgruppen, wie beispielsweise in den Bereichen familiärer Brust- und Eierstockkrebs und erbliches Kolonkarzinom, abgebildet werden. Es besteht zudem ein enger Austausch

mit den etablierten Therapiestudien im Bereich der Kinderonkologie. Das Register ist sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche geöffnet. Es sollen somit fortlaufend Erkenntnisse zu verschiedenen KPS erlangt werden, die sowohl im Erwachsenenalter als auch im Kindes- und Jugendalter relevant sind.

Ergebnisse und Einordnung

Nachdem das Register 2017 in Zusammenarbeit der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Hochschule Hannover und dem Kindertumorzentrum Heidelberg eröffnet wurde, waren im Juli 2023 923 Patientinnen und Patienten registriert ([Abbildung 1](#)). Die Neuregistrierungen umfassen jedes Jahr ca. 150 Personen mit steigender Tendenz. Das Register ist für Patientinnen und Patienten aller Altersklassen sowie alle KPS geöffnet. Ein Einschluss ins Register ist entweder über ein behandelndes Zentrum, dies ist insbesondere im Bereich der Kinderonkologie der Fall, oder die Betroffenen selbst als Selbstregistrierung durch direkte Kontaktaufnahme der Patientinnen und Patienten mit dem KPS-Register möglich und kann für deutsche als auch internationale Patientinnen und Patienten erfolgen. Weiterhin wurde an der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Hochschule Hannover eine eigenständige KPS-Ambulanz etabliert, in der Betroffene mit KPS beraten und behandelt werden. Außerdem ist vor allem für Menschen mit LFS sowie für Kinder und Jugendlichen mit diversen KPS die Durchführung der Durchführungen der Krebsfrüherkennungsuntersuchungen dort möglich. Durch die enge räumliche, personelle und organisatorische Zusammenarbeit zwischen KPS-Ambulanz und KPS-Register ist zum

Mindestens 8% aller Krebserkrankungen sind auf das Vorliegen eines Krebsprädispositionssyndroms zurückzuführen.

einen die Rekrutierung zahlreicher Patientinnen und Patienten für das Register möglich, zum anderen wächst die Expertise der behandelnden Ärztinnen und Ärzte durch die über die Registeraktivitäten erlangten Erkenntnisse. Die steigenden Registrierungszahlen (Abbildung 1) bieten die Möglichkeit, aussagekräftige Auswertungen der Daten vorzunehmen und verschiedene KPS besser zu verstehen. Von diesen Erkenntnissen und deren Umsetzung in die Klinik, beispielsweise durch die Anpassung der Krebsfrüherkennung, können die Betroffenen diverser KPS unmittelbar profitieren. Die Aufnahme in das KPS-Register ist jedoch keinesfalls Voraussetzung für die Anbindung an die KPS-Ambulanz. Darüber hinaus werden Betroffene häufig über soziale Netzwerke und Patientenorganisationen auf

die Tätigkeiten des KPS-Registers aufmerksam. Zudem wurde die Webseite www.krebs-praedisposition.de etabliert, die neben der Online-Repräsentanz des KPS-Registers auch zahlreiche Informationen rund um viele verschiedene KPS sowohl für Fachpersonal als auch für Patientinnen und Patienten bietet. Neben der Datenerhebung stellt auch die fachliche, individuelle Beratung der Patientinnen und Patienten mit einem KPS einen großen Teil der Arbeit innerhalb des Registers dar. Diese erfolgt entweder telefonisch über die KPS-Registerärztinnen und -ärzte oder bei einer persönlichen Vorstellung durch die KPS-Ambulanzärztinnen und -ärzte in der oben beschriebenen KPS-Ambulanz der Medizinischen Hochschule Hannover, in der sich Patientinnen und Patienten aus ganz Deutschland vorstellen. Das Register vereint mit den Subprojekten und der engen Kooperation mit der KPS-Ambulanz Forschung, klinische Beratung sowie Krebsfrüherkennung, so dass aus den daraus gewonnen Erkenntnissen maßgebliche Verbesserungen in der Versorgung von Menschen mit KPS entstehen.

Zu den bisherigen Ergebnissen gehören zwei populationsbasierte epidemiologische Arbeiten, in denen das Krebsrisiko im Kindesalter bei verschiedenen KPS kalkuliert wurde [4, 5]. Dies erfolgte für Patientinnen und Patienten mit Fanconi Anämie (FA), Ataxia teleangiectasia (AT) sowie dem Beckwith-Wiedemann Spektrum (BWSp) durch einen Abgleich mit den Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters, in dem nahezu sämtliche Krebserkrankungen im Kindesalter registriert werden. Für Kinder mit FA ergab sich ein 39-fach und für Kinder mit AT ein 56-fach erhöhtes Risiko (im Vergleich zur altersentsprechenden Gesamtbevölkerung), bis zum Alter von 18 Jahren an Krebs zu erkranken. Für Kinder mit BWSp zeigte sich ein 32-fach erhöhtes Risiko

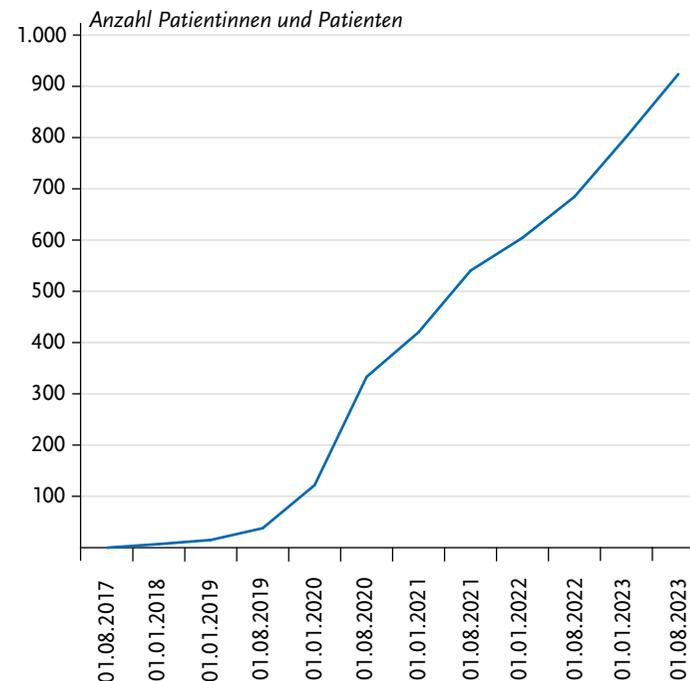


Abbildung 1

Kumulative Registrierungen im KPS-Register

Quelle: KPS-Register, Stand: 31.07.2023

Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen gehören Krebsprädispositionssyndrome zu den wichtigsten Krebs-Risikofaktoren.

für das Auftreten einer Krebserkrankung bis zum Alter von 15 Jahren. Zudem wurde das Krebspektrum für die genannten Erkrankungen und deren Subgruppen im Kindesalter ermittelt. Diese Arbeiten haben wichtige Implikationen für die risikoadaptierte Früherkennung, die bereits klinisch umgesetzt wird. So können beispielsweise bestimmte Untersuchungen erst in späterem Lebensalter begonnen werden oder Früherkennungsmaßnahmen je nach Krebsrisiko für bestimmte Subgruppen intensiviert oder gelockert werden. Konkret bedeutet dies beispielsweise, dass mit der jährlichen Knochenmarkpunktion im Rahmen der Krebsfrüherkennung bei Kindern mit der FA-Subgruppe FA-A, FA-C oder FA-G erst nach dem dritten Lebensjahr begonnen werden kann, da das früheste Auftreten eines myelodysplastischen Syndroms oder einer akuten myeloischen Leukämie erst im Alter von vier Jahren beobachtet wurde. Im Gegensatz dazu sind für Kinder mit den FA-Subgruppen FA-D1 und FA-N umfassendere Krebsfrüherkennungsuntersuchungen angeraten, aufgrund des differierenden Krebspektrums. Für Kinder mit BWSp wurde ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen, insbesondere Hepatoblastome und Nephroblastome, beobachtet, was die empfohlenen regelmäßigen sonographischen und klinischen Untersuchungen dahingehend unterstützt. Ausnahme bilden Patienten mit einer „Loss of Methylation im Imprinting Center 2 (IC2-LOM)“, bei denen aufgrund des geringen Krebsrisikos von diesen Früherkennungsuntersuchungen abgesehen werden kann.

Weitere Arbeiten [6, 7] befassen sich mit dem Spektrum der Erkrankungen, die mit Keimbahnvarianten in *TP53* bzw. dem Li-Fraumeni Syndrom (LFS), einem der bedeutendsten KPS, assoziiert sind. Dabei wird gezeigt, dass es

innerhalb des LFS zu verschiedenen klinischen Ausprägungen und Verläufen kommen kann. Es werden anhand des Spektrums klinisch relevante Genotyp-Phänotyp Korrelationen aufgedeckt, es wird also gezeigt, dass verschiedene genetische Veränderungen innerhalb eines Gens beispielsweise zu unterschiedlichen Krebsarten und unterschiedlichem Alter bei einer Krebserkrankung führen können. Dies kann zukünftig für die risikoadaptierte Früherkennung von Bedeutung sein.

Eine weitere Arbeit quantifiziert erstmalig die Bedeutung von adulten KPS-Genen im Kindes- und Jugendalter [8]. Adulte KPS-Gene führen bekanntermaßen im Erwachsenenalter zu einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen. Beispiele sind das *BRCA1*- und das *BRCA2*-Gen, die mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs einhergehen. Im Kindes- und Jugendalter spielen Varianten in diesen Genen bereits eine Rolle, aber mit niedriger Penetranz (die Penetranz beschreibt, in welchem Maß eine genetische Veränderung klinisch zur Ausprägung kommt). Diese Arbeit hat wichtige Implikationen für die genetische Beratung, denn derartige Varianten werden durch die Panelsequenzierung, eine Methode der umfangreichen humangenetischen Testung, zunehmend identifiziert. Für gesunde Kinder und Jugendliche, bei denen eine dieser Varianten nachgewiesen wurde, sind aktuell keine Krebsfrüherkennungsuntersuchungen empfohlen. Krebsfrüherkennungsuntersuchungen empfohlen. Die Ergebnisse weiterer Studien zeigen jedoch, dass bei Kindern und Jugendlichen, die bereits eine Krebserkrankung durchlebt haben und bei denen eine pathogene Variante in einem adulten KPS-Gen vorliegt, das Risiko für eine weitere Krebserkrankung (Zweitneoplasie) erhöht sein kann,

Forschung an Krebsprädispositionssyndromen ist essenziell, um die Versorgung Betroffener zu optimieren.

insbesondere dann, wenn eine genotoxische Therapie, wie eine Bestrahlung, erfolgt ist.

Durch das KPS-Register konnten bereits wertvolle Erkenntnisse für die Versorgung von Menschen mit KPS gewonnen werden. Durch Fortführung des KPS-Registers und der bereits etablierten Subprojekte ADDRESS und Liquid Biopsy sollen weitere maßgebliche Forschungsergebnisse erzielt werden, die die Früherkennung von Krebs-erkrankungen bei Menschen mit KPS verbessern und die psychosoziale Unterstützung betroffener Patientinnen und Patienten sowie deren Familien optimieren sollen. Zudem sollen weitere KPS-Ursachen identifiziert und neue Therapieansätze generiert werden. Ein wichtiges Anliegen des KPS-Registers zusammen mit der KPS-Ambulanz ist es, den Patientinnen und Patienten eine Anlaufstelle zu bieten, bei der sie mit ihrer seltenen Erkrankung Gehör finden, von Experten beraten und optimal behandelt werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christian Kratz
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
E-Mail: Kratz.Christian@mh-hannover.de

Zitierweise

Dutzmann CM, Palmaers NE, Müntnich LJ, Strüwe FJ, Penkert J et al. (2023) Forschung zu Seltenen Erkrankungen in Deutschland – Das Krebsprädispositionssyndrom-Register. J Health Monit 8(4): 19–25. DOI 10.25646/11806

Die englische Version des Artikels ist verfügbar unter:
www.rki.de/jhealthmonit-en

Datenschutz und Ethik

Die Aktivitäten des Registers finden unter strikter Einhaltung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) und des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) statt. Eine Prüfung des Registers und die Erteilung eines positiven Votums erfolgte durch die Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover mit der Antragsnummer 7233. Jede Teilnehmerin und jeder Teilnehmer wird vor Teilnahme ausführlich über die Studie aufgeklärt und stimmt der Teilnahme anschließend schriftlich zu.

Datenverfügbarkeit

Wir stehen in engem Austausch im Rahmen von internationalen Kollaborationen. Dadurch können wir trotz der Tatsache, dass wir uns im Bereich der seltenen Erkrankungen bewegen, ausreichend große Studienkohorten generieren, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Soweit vom Ethikvotum und der Einwilligung abgedeckt, werden die vom KPS-Register erfassten Daten im Rahmen bestimmter KPS-Forschungsprojekte zur Verfügung gestellt. Zudem besteht die Möglichkeit für die Registerteilnehmenden, einer erneuten Kontaktaufnahme für den optionalen Einschluss in Folge- oder Begleitstudien zuzustimmen oder diese abzulehnen. Dies erfolgt im Rahmen der initialen Einwilligung und kann jederzeit auch nachträglich ergänzt oder entzogen werden.

Die für Forschungskollaborationen genutzten Daten werden in anonymisierter Form genutzt bzw. weitergegeben. Anfragen zur Datenweitergabe können an die KPS-Registerzentrale an der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Hochschule Hannover gerichtet werden.

Förderungshinweis

Das KPS-Register wird gefördert durch die finanzielle Unterstützung der Deutschen Kinderkrebsstiftung (Grant 2021.25). Das ADDRESS-Projekt wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziert (Grant 01GM2205A).

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Wir danken den Betroffenen und den kooperierenden Ärztinnen und Ärzten für die Unterstützung der Forschung. Ferner danken wir der Deutschen Kinderkrebsstiftung, Förderkennzeichen: DKS 2021.25 und dem BMBF, Förderkennzeichen: 01GM2205A.

Literatur

1. Zhang J, Walsh MF, Wu G et al. (2015) Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med* 373(24):2336–2346
2. Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J et al. (2018) The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature* 555(7696):321–327
3. de Andrade KC, Frone MN, Wegman-Ostrosky T et al. (2019) Variable population prevalence estimates of germline TP53 variants: A gnomAD-based analysis. *Hum Mutat* 40(1):97–105
4. Dutzmann CM, Spix C, Popp I et al. (2022) Cancer in Children With Fanconi Anemia and Ataxia-Telangiectasia – A Nationwide Register-Based Cohort Study in Germany. *J Clin Oncol* 40(1):32–39
5. Cöktü S, Spix C, Kaiser MS et al. (2020) Cancer incidence and spectrum among children with genetically confirmed Beckwith-Wiedemann spectrum in Germany: a retrospective cohort study. *Br J Cancer* 123(4):619–623
6. Kratz CP, Freycon C, Maxwell KN et al. (2021) Analysis of the Li-Fraumeni Spectrum Based on an International Germline TP53 Variant Data Set: An International Agency for Research on Cancer TP53 Database Analysis. *JAMA Oncol* 7(12):1800–1805
7. Penkert J, Strüwe FJ, Dutzmann CM et al. (2022) Genotype-phenotype associations within the Li-Fraumeni spectrum: a report from the German Registry. *J Hematol Oncol* 15(1):107
8. Kratz CP, Smirnov D, Autry R et al. (2022) Heterozygous BRCA1 and BRCA2 and Mismatch Repair Gene Pathogenic Variants in Children and Adolescents With Cancer. *J Natl Cancer Inst* 114(11):1523–1532

Impressum

Journal of Health Monitoring

www.rki.de/jhealthmonit

Herausgeber

Robert Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin

Redaktion

Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring
Fachgebiet Gesundheitsberichterstattung
General-Pape-Str. 62–66
12101 Berlin
Tel.: 030-18 754-3400
E-Mail: healthmonitoring@rki.de

Verantwortlicher Redakteur

Dr. Thomas Ziese
Stellvertretung: Dr. Anke-Christine Saß

Redakteurinnen

Johanna Gutsche, Dr. Birte Hintzpeter,
Dr. Livia Ryl, Simone Stimm

Satz

Katharina Behrendt, Alexander Krönke, Kerstin Möllerke

ISSN 2511-2708

Hinweis

Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die
Meinung des Robert Koch-Instituts wider.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz.



Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im
Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit