

Molekulare Neuropathologie 2.0

zur Erhöhung der diagnostischen Genauigkeit bei Hirntumoren im Kindesalter

INFORMATIONSBROSCHÜRE FÜR ERZIEHUNGSBERECHTIGTE

Studienleiter: Prof. Dr. Stefan Pfister
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Abteilung Pädiatrische Neuroonkologie
Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg
und Universitätskinderklinik Heidelberg, Abteilung Kinderheilkunde III
Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. A. Kulozik, PhD
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
Telefon: 06221 / 42-4618
Email: s.pfister@dkfz.de

Patientenname

Vorname

geboren

Liebe Frau/lieber Herr _____,

Vielen Dank, dass Sie sich Zeit nehmen, das Informationsblatt für Eltern zur *Molekularen Neuropathologie 2.0* Studie zu lesen. Bitte nehmen Sie sich die Zeit, zu entscheiden, ob Ihr Kind an der Studie teilnehmen soll. Bitte zögern Sie nicht, alle Fragen zu stellen, die Ihnen helfen, Ihre Entscheidung zu treffen.

1. Was ist die *Molekulare Neuropathologie 2.0* Studie?

Die *Molekulare Neuropathologie 2.0* Studie ist eine wissenschaftliche Untersuchung, die darauf ausgelegt ist, die Klassifikation von Hirntumoren im Kindesalter durch molekulare Untersuchungen von Gewebeproben zu verbessern. An der Studie nehmen alle Kliniken in Deutschland teil, an denen Kinder mit Hirntumoren behandelt werden, sowie die Studienzentralen für alle Hirntumorarten und die Referenzzentren für Neuroradiologie und Neuropathologie. Hirntumoren sind die häufigste Todesursache bei Krebserkrankungen im Kindesalter, obwohl sie deutlich seltener auftreten als Leukämien. Einer der Gründe dafür ist die teilweise unscharfe Klassifikation dieser Tumoren in klinisch und biologisch unterschiedliche Gruppen. Neben der bundesweit sehr gut etablierten neuropathologischen und neuroradiologischen Referenzbeurteilung fehlt bislang die systematische biologische, d.h. molekulare Charakterisierung dieser Tumoren weitgehend. Wir wollen zeigen, dass eine zusätzlich durchgeführte biologische Diagnostik die Rate von Fehldiagnosen senkt und die Identifikation von Untergruppen erlaubt, die für die Therapieentscheidung von großer Bedeutung sein können. Langfristiges Ziel ist die flächendeckende Einführung der molekularen Diagnostik als dritte Standarddiagnostik. Obwohl es sich um eine wissenschaftliche Studie handelt, würden wir es für unethisch halten, die molekularen Informationen, die wir über den Tumor Ihres Kindes erhalten, nicht an die behandelnden Ärzte, die Studienzentrale, und die anderen Referenzzentren weiterzugeben. Sollte die molekulare Charakterisierung Hinweise auf eine abweichende Diagnose ergeben, werden diese Informationen also an die o.g. Ärzte weitergegeben. Daraufhin werden entsprechende Zusatz-Untersuchungen vorgenommen, um letztlich zu einer gemeinsamen Diagnose zu kommen. Für eventuell im Rahmen der Untersuchung festgestellte Erbgutveränderungen, die für eine erbliche Komponente der Tumorerkrankung sprechen, haben Sie bei der Einwilligung die Wahl, ob Sie über diese gegebenenfalls informiert werden möchten, oder nicht.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät an der Universität Heidelberg geprüft und befürwortet.

2. Wie wurde Ihr Kind ausgewählt?

Ihr Kind wurde ausgewählt, weil bei ihm ein Hirntumor operiert und das dabei anfallende Tumormaterial für die Diagnosestellung untersucht wird. Außerdem benötigen wir 3-5 ml EDTA-Blut, was im Rahmen einer Routine-Blutentnahme entnommen wird.

3. Was beinhaltet die Teilnahme?

Die Teilnahme Ihres Kindes an der *Molekularen Neuropathologie 2.0* Studie geht mit einer Einwilligung in die folgenden drei Punkte einher:

A. Verwendung frisch gewonnener oder alter Gewebeproben: Ihre Einwilligung wird es uns erlauben, Gewebeproben, die während des geplanten chirurgischen Eingriffes anfallen, für eine zusätzliche molekulare Diagnostik zu verwenden. Das Tumormaterial wird am Institut für Neuropathologie in Bonn bzw. Münster für die Analysen aufbereitet und anschließend,

zusammen mit der Blutprobe, in die Neuropathologie bzw. das Deutsche Krebsforschungszentrum nach Heidelberg geschickt. In Heidelberg wird aus dem Tumorgewebe die Erbinformation des Tumors (Tumor-Nukleinsäuren (DNA/RNA)) gewonnen. Diese wird dann einer DNA-Methylierungsanalyse sowie einer sogenannten Genepanel-Sequenzierung unterzogen. Wir streben an, etwa 4 Wochen nach der Operation Ihres Kindes molekulare Analyseergebnisse vorliegen zu haben, die dann zusammen mit den histopathologischen, den radiologischen, und den klinischen Informationen zu einer gemeinsamen Diagnosestellung verwendet werden können.

B. Analyse einer Blutprobe: Durch Ihre Zustimmung erlauben Sie uns, 3-5 ml Blut Ihres Kindes (entspricht ca. 1 Teelöffel Blutmenge, Abnahme im Rahmen einer ohnehin notwendigen Blutentnahme) für diese Studie zu verwenden. Aus dieser Probe wird die „normale“ Erbinformation (Blut-DNA) gewonnen. Wir benötigen diese Informationen, um festzustellen, welche Veränderungen im Tumor neu aufgetreten sind, die im normalen Gewebe nicht festzustellen sind.

C. Klinische Daten: Durch Ihre Einwilligung geben Sie uns die Erlaubnis, relevante, die Gesundheit Ihres Kindes betreffende Informationen zu sammeln. Wir möchten 20 Jahre lang den Krankheitsverlauf Ihres Kindes dokumentieren, um beurteilen zu können, in welchem Umfang die zusätzliche molekulare Diagnostik tatsächlich die Diagnosestellung verbessert hat. Die dazu benötigten medizinischen Informationen können beispielsweise aus Krankenakten hervorgehen und werden von Ihrem Krankenhaus direkt an uns weitergeleitet.

4. Wie werden die Daten und Proben gespeichert und gesichert?

Die gewonnenen Tumorproben Ihres Kindes, die Blutprobe, und die persönlichen medizinischen Informationen werden an das Personal an Universitätsklinik Heidelberg/Deutschen Krebsforschungszentrum weitergegeben. Dort werden die Proben verschlüsselt bearbeitet. Das bedeutet, dass alle persönlichen Kennungen wie der Namen Ihres Kindes oder Ihre Adresse entfernt und durch einen eindeutigen Code ersetzt (pseudonymisiert) werden. Pseudonymisierung bedeutet, dass ein Nummern- und/oder Buchstabencode verwendet wird, ggf. in Kombination mit dem Geburtsjahr (nicht jedoch mit dem vollständigen Geburtsdatum). Nur ausdrücklich vom Studienleiter autorisierte Ärzte können die Analyseergebnisse direkt dem jeweiligen Patienten zuordnen. Das sind die der Schweigepflicht unterliegenden Ärzte in der Neuropathologie in Bonn/Münster und Heidelberg, sowie die behandelnden Ärzte, die Ärzte in der Kinderonkologie in Heidelberg und der jeweiligen Studienleitung.

Die für *die Molekulare Neuropathologie 2.0* bereitgestellte Tumor- und Blutprobe Ihres Kindes werden ausschließlich und vollständig für diese Studie zur Gewinnung von Nukleinsäuren verwendet. Sofern vorhanden, werden nach Abschluss der molekularen Diagnostik verbleibende Nukleinsäuren, die sonst vernichtet würden, an die für die Tumorgruppe Ihres Kindes zuständige Studiengruppe oder zentrale Tumorbank der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) überstellt oder in der Abteilung für Neuropathologie des Universitätsklinikums Heidelberg aufbewahrt, um für die Validierung der Studienergebnisse in weiteren

Forschungsprojekten verwendet werden zu können. Die Bereitstellung erfolgt ausschließlich für medizinische Forschungszwecke zur Verbesserung von Diagnostik und Behandlung von Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter. Zum heutigen Zeitpunkt können noch nicht alle zukünftigen dabei angewandten molekulargenetischen Untersuchungsmethoden beschrieben werden. Aus logistischen Gründen ist es nicht möglich, individuelle Eingrenzungen (z.B. Ausschluss bestimmter Forschung, Ausschluss der Weitergabe der Materialien an Dritte) vorzunehmen.

Über den Verbleib des Tumorgewebes in der lokalen Neuropathologie oder der zentralen Tumorbank der GPOH entscheidet der zuständige Neuropathologe.

Die Daten Ihres Kindes, verbleibende Nukleinsäuren, sowie alle Analyseergebnisse werden nach Studienende für mindestens 20 Jahre aufbewahrt.

5. Wer kann auf die Daten meines Kindes zugreifen?

Die biologischen Daten sind in der Neuropathologie und dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg gegen unbefugten Zugriff gesichert. Nur die an der *Molekularen Neuropathologie 2.0* Studie beteiligten Wissenschaftler haben Zugriff auf die Daten und Proben. Die Ergebnisse von Forschungsarbeiten auf der Grundlage von *Molekulare Neuropathologie 2.0* Daten dürfen in der Lehre, Forschung, sowie für wissenschaftliche Publikationen oder Präsentationen auf wissenschaftlichen Kongressen verwendet werden. Die Identität Ihres Kindes wird in jeder Art der Veröffentlichung vertraulich gehalten.

6. Was ist der Nutzen unserer Teilnahme?

Mit der *Molekularen Neuropathologie 2.0* Studie möchten wir zeigen, dass eine zusätzliche molekulare Analyse die Diagnostik von Hirntumoren bei Kindern verbessert. Mit der Teilnahme an dieser Studie kann Ihr Kind ggf. bereits von dieser zusätzlichen Untersuchung profitieren. Darüber hinaus werden die Ergebnisse dieser Studie ggf. zukünftigen Patientengenerationen zu Gute kommen.

7. Gibt es Risiken für mein Kind?

Körperliche Risiken: Die Blutentnahme erfolgt im Rahmen einer ohnehin aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen geplanten Blutentnahme. Außer den Unannehmlichkeiten dieser Blutentnahme bestehen keine Risiken. Wir sichern Ihnen zu, dass diese Untersuchungen durch fachkundiges Personal vorgenommen werden und dass das Wohlbefinden Ihres Kindes dabei höchste Priorität hat.

Privatsphäre und Sicherheit: Die vorübergehende Aufbewahrung der Tumor- und Blutproben unter Pseudonym-Code birgt nur ein minimales Risiko, weil lediglich den an der Studie beteiligten Ärzten eine Zuordnung zur Identität Ihres Kindes möglich ist und zudem ein hohes Maß an Sicherheitsvorkehrungen getroffen wird, um unbefugten Zugang zu den Proben zu vermeiden. Es besteht ein sehr geringes Risiko, dass im Rahmen der *Molekulare Neuropathologie 2.0* Studie generierte genetische Information mit genetischen oder medizinischen Informationen anderer

Datenbanken verknüpft werden. Es ist theoretisch möglich, aber ebenfalls sehr unwahrscheinlich, dass Sicherheitsvorkehrungen im Zusammenhang mit den Computersystemen verletzt werden, welche zur Speicherung der pseudonymisierten Daten verwendet werden. Selbstverständlich werden Arbeitgeber, Versicherungsgesellschaften und andere nicht autorisierte Familienmitglieder keinen Zugang zu diesen Daten bekommen.

8. Was passiert, wenn etwas im Tumorgewebe Ihres Kindes gefunden wird?

A. Diagnostisch oder therapeutisch nutzbare Informationen: Wie unter Punkt 1 beschrieben, werden dem behandelnden Arzt und den an dieser Studie beteiligten Ärzten einzelne Ergebnisse zugänglich gemacht, falls sich aus heutiger Sicht daraus ein für den Untersucher erkennbarer eindeutiger, die Tumorerkrankung betreffender, klinischer Nutzen zur Diagnostik oder Behandlung der Tumorerkrankung ableitet. Wir können den klinischen Nutzen nur einmalig zum Zeitpunkt der Untersuchung überprüfen, nicht zu wiederholten Zeitpunkten und können daher keine Garantie dafür übernehmen, Ihnen Informationen zu einem späteren Zeitpunkt zugänglich zu machen, falls sich zu einem Zeitpunkt nach dem dann geltenden Wissensstand ggf. ein klinischer Nutzen ergibt.

B. Hinweise auf erbliche Tumorerkrankungen: Handelt es sich bei der klinisch nutzbaren Information um Ergebnisse, die auf eine erbliche Tumorerkrankung hinweisen und die vielleicht auch andere Familienmitglieder betreffen könnten, und geben Sie im Rahmen des Aufklärungsgespräches an, dass Sie über derartige Ergebnisse informiert werden wollen, werden Ihnen diese im Rahmen einer humangenetischen Beratung mitgeteilt. Das geschieht aber nur, wenn Sie dafür schriftlich Ihre Einwilligung erteilen. In dem unwahrscheinlichen Fall, dass im Erbgut Ihres Kindes potentielle Hinweise auf andere Erkrankungen gefunden werden, welche nicht mit einer Tumorerkrankung in Zusammenhang stehen, werden wir diese nicht mitteilen.

Hinweise auf erbliche Tumorerkrankungen können sich aus der Untersuchung der eingesandten Blutprobe ergeben, die Veränderungen im Erbgut einer jeden Körperzelle Ihres Kindes (nicht nur der Tumorzellen) wiedergibt. Durch die Diagnose einer erblichen Tumorerkrankung bei Ihrem Kind können sich ggf. auch Konsequenzen für weitere Familienmitglieder ergeben, z.B. für die frühzeitige Durchführung von Krebsvorsorgeuntersuchungen. Erbliche Tumorerkrankungen können in vielen Fällen auch mit einem erhöhten Risiko für verschiedene Tumorarten einhergehen oder manchmal auch andere Auffälligkeiten als einen Tumor hervorrufen. Dies wird dann im Rahmen einer humangenetischen Beratung durch Spezialisten mit Ihnen erörtert werden. Bekannte Beispiele sind erbliche Veränderungen in den Genen *TP53* (Ursache für das Li-Fraumeni Syndrom), und *BRCA1/2* (Ursache für familiären Brust-/Eierstockkrebs) oder *NF1* (Ursache für die Neurofibromatose 1). Hierauf sind wir im Aufklärungsgespräch näher eingegangen.

Finden sich Hinweise auf eine erbliche Tumorerkrankung, werden DNA aus Tumorgewebe und aus der Blutprobe an das Heidelberger Institut für Humangenetik weitergeleitet. Dort findet unter den Rahmenbedingungen eines diagnostischen Labors und gemäß Gen-Diagnostikgesetz eine Bestätigungsdiagnostik statt. Bestätigt diese die Hinweise, werden die Ihr Kind betreuenden Ärzte

schriftlich mit einem Befundbrief durch das Heidelberger Institut für Humangenetik informiert und es wird eine Genetische Beratung mit den erforderlichen Kontaktdaten angeboten. Diese kann an der Genetischen Poliklinik des Instituts für Humangenetik in Heidelberg oder an anderer Stelle wohnortnah erfolgen.

Ansprechpartner in Fragen zu Untersuchung und Nachweis erblicher Genveränderungen ist das Institut für Humangenetik am Universitätsklinikum Heidelberg (Ärztl. Direktor: Prof. C. R. Bartram, Tel. 06221-565152, E-Mail: Cr.Bartram@med.uni-heidelberg.de).

Genveränderungen, bei denen ein Zusammenhang mit einem erhöhten Tumorrisiko nicht bekannt und nach heutigem Kenntnisstand nicht abzuschätzen ist, werden nicht nachverfolgt.

9. Werden Sie/Ihr Kind für die Teilnahme bezahlt?

Die Teilnahme geschieht auf freiwilliger Basis, es gibt keine Bezahlung dafür.

10. Wie kann ich meine Einwilligung zur Studienteilnahme zurück nehmen?

Sie können Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der *Molekularen Neuropathologie 2.0* Studie jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Versorgung Ihres Kindes zurückziehen. Bei Rücktritt von der Studie kann auf Wunsch bereits gewonnenes Daten-/Probenmaterial vernichtet werden. Zu diesem Zeitpunkt bereits gewonnene materialbezogene Ergebnisse können ggf. in vollständig anonymisierter Form (d. h. unabhängig von allen personenbezogenen Daten) ausgewertet werden. Sie können sich beim Ausscheiden aus der Studie entscheiden, ob Sie mit der Auswertung des Materials bzw. Ihrer Studiendaten einverstanden sind oder nicht. Sollten Sie zu einem späteren Zeitpunkt Ihre Entscheidung ändern wollen, setzen sie sich bitte mit dem Studienarzt in Verbindung.

11. Was können wir tun, wenn wir Bedenken haben?

Wenn Sie sich zunächst entscheiden, an der Studie teilzunehmen und in Zukunft Bedenken bekommen, können Sie uns unter 06221 42-4618 telefonisch erreichen oder per E-mail an s.pfister@dkfz.de (Prof. Dr. Stefan Pfister, DKFZ und Universitätsklinikum Heidelberg, Leiter der *Molekulare Neuropathologie 2.0* Studie).