

Molekulare Neuropathologie 2.0 (MNP 2.0):

Informationsblatt für Personal teilnehmender Kliniken

1. **Der Einschluss neu diagnostizierter Patienten und Materialversand** erfolgt ausschließlich über/an das Hirntumor-Referenzzentrum (HTRZ, Bonn).

a. Erforderliches Patienten-/Tumormaterial:

- i. FFPE Gewebe: Repräsentatives FFPE Tumorgewebe ist entweder im Versand enthalten oder wurde bereits zur referenzpathologischen Begutachtung an das Hirntumor-Referenzzentrum in Bonn versandt. Dies ist auf dem Registrierungs-/Einsendeformular zu vermerken. Die lokale Identifikationsnummer des FFPE-Blocks wird vom zuständigen Neuropathologen auf dem Registrierungs-/Einsendeformular vermerkt und die Überprüfung der Identität durch dessen Unterschrift bestätigt. Dies ist auch für bereits im HTRZ eingegangene FFPE-Blöcke notwendig.
- ii. Periphere Blutprobe: Sofern eine Gene Panel Sequenzierung angefordert wird, sollte eine Patientenblutprobe von mindestens 3 ml EDTA-Blut bereits bei Patienteneinschluss in der Sendung an das Hirntumor-Referenzzentrum enthalten sein. Sollte bei Einschluss in die Studie keine oder eine nicht ausreichende Blutprobe zur Verfügung gestellt werden können, wird die Gene Panel Sequenzierung bis zum Erhalt dieser nicht eingeleitet. In diesem Fall sollte eine Blutprobe innerhalb einer Woche zusammen mit Verweis auf die vorausgegangene Registrierung an das Hirntumor-Referenzzentrum nachgereicht werden. Wird keine Gene Panel Sequenzierung angefordert, entfallen Abnahme und Versand einer Blutprobe.

b. Erforderliche Dokumente:

- i. Registrierungs-/Einsendeformular: Zum Patienteneinschluss muss dem Hirntumor-Referenzzentrum zwingend ein vollständig ausgefülltes MNP 2.0 Registrierungs-/Einsendeformular vorliegen. Jede dort erfragte Information ist verpflichtend notwendig und unvollständige Einsendungen können nicht bearbeitet werden. Dies schließt die Angabe der Ansprechpartner in der lokalen Klinik und der lokalen Neuropathologie sowie die eindeutige Zuordnung des FFPE-Blocks durch den Neuropathologen mit ein.
- ii. Einsendebogen Hirntumor-Referenzzentrum: Für den Fall, dass im Vorfeld noch kein Tumormaterial an das Hirntumor-Referenzzentrum (HTRZ) versandt wurde, ist der Sendung bei Patienteneinschluss ein vollständig ausgefüllter HTRZ-Einsendebogen zur Anforderung der referenzpathologischen Begutachtung beizufügen.
- iii. Einverständniserklärung: Das Original der unterschriebenen Einverständniserklärung zur Studienteilnahme verbleibt im behandelnden Zentrum. Mit seiner Unterschrift bestätigt der behandelnde Onkologe deren Vorliegen.

- c. Empfänger: Der Versand aller erforderlichen biologischen Materialien sowie des Registrierungs-/Einsendeformulars erfolgt an das:

Hirntumor-Referenzzentrum

Institut für Neuropathologie

Universitätsklinikum Bonn

Sigmund-Freud-St. 25

53105 Bonn

Telefon: 0228/287-16606

Telefax: 0228/287-14331

E-Mail: referenzzentrum@uni-bonn.de

Einsendungen, die direkt an die Abteilung für Neuropathologie Heidelberg/das Deutsche Krebsforschungszentrum (dkfz) verschickt werden, können nicht bearbeitet werden.

2. **Ergebnisse**: Die referenzpathologische Begutachtung und molekulare Tumorklassifikation werden parallel und unabhängig voneinander durchgeführt. Die Resultate werden auf Übereinstimmung überprüft. Nicht übereinstimmende Diagnosen werden wöchentlich diskutiert und mögliche weitere Validierungsschritte zur Diagnosesicherung eingeleitet.
- a. Befundbericht der molekularen Tumorklassifikation: Die Resultate der molekularen Tumorklassifikation werden in einem standardisierten Bericht zusammengefasst. Dieser umfasst einen *Score* der DNA Methylierungs-basierten Tumorklassifikation, ein Tumor DNA Kopienzahlprofil, und (falls durchgeführt) in der Gene Panel Sequenzierung identifizierte DNA Mutationen. Sofern wegweisend, werden diese Ergebnisse in einer molekularen Diagnose zusammengefasst. Mögliche Hinweise auf hereditäre Tumorprädispositionssyndrome sind darin nicht enthalten. Der Bericht wird an das Hirntumor-Referenzzentrum in Bonn übermittelt und von dort gemeinsam oder, falls dieser bereits vorher übermittelt wurde, mit einem eindeutigen Querverweis zum referenzpathologischen Befund an das behandelnde Zentrum weitergeleitet.
- b. Befundbericht der referenzpathologischen Begutachtung: Die Befunde der referenzpathologischen Begutachtung werden wie bisher berichtet. Die Diagnosen werden gemäß der jeweils aktuellen WHO-Klassifikation der Gehirntumoren durchgeführt. Sollte sich aus den Untersuchungen des MNP2.0 Projektes Hinweise ergeben, dass eine abweichende Diagnose vorliegt, wird nach Validierung mittels für die klinisch-neuropathologische Diagnostik zugelassener Methoden ein Nachbefund des HTRZ erstellt.
- c. Befundbericht möglicher Keimbahnveränderungen: Sofern eine Gene Panel Sequenzierung angefordert wird, muss der vollständige Einsendeschein eine Erklärung beinhalten, ob die Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten über mögliche Keimbahnveränderungen informiert werden möchten, die für das Vorliegen eines hereditären Tumorprädispositionssyndroms sprechen. Diese Information ist notwendiger Teil der Einverständniserklärung. Sollte dies gewünscht sein und ergeben sich aus der Sequenzierung der Keimbahn-DNA Hinweise auf eine erbliche Komponente, wird das

behandelnde Zentrum direkt über diese informiert, die Ergebnisse werden jedoch nicht Bestandteil des molekularen oder referenzpathologischen Befundberichts sein. Die Übermittlung der detaillierten Ergebnisse erfolgt nach Erhalt durch einen Verantwortlichen Mitarbeiter der Abteilung für Pädiatrische Neuroonkologie am dkfz in schriftlicher Form an den behandelnden GPOH-Onkologen bzw. einen lokalen Facharzt für Humangenetik, der nach nochmaliger Überprüfung der Einverständniserklärung die weitere Befundmitteilung an die Sorgeberechtigten und humangenetische Beratung einleitet.

- 3. Telefonische Konsensus-Fallkonferenzen:** Bei nicht übereinstimmenden Ergebnissen der referenzpathologischen Begutachtung und der molekularen Tumorklassifikation nehmen Mitglieder des Hirntumor-Referenzzentrums, der Abteilung für Neuropathologie der Uniklinik Heidelberg und der Abteilung für Pädiatrische Neuroonkologie des Deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz) an einer telefonischen Fall-Konferenz teil, um die Ergebnisse im Detail zu besprechen und spezifische Befunde zu evaluieren. Mindestens ein Teilnehmer aus jeder der drei Abteilungen ist für das Zustandekommen einer Fallkonferenz notwendig. Eine zweite telefonische Konferenz mit Mitgliedern des *Expert Review Panels* findet statt, um die zuständigen Studienzentralen über die gemeinsame Diagnose zu informieren und um weiterhin unklare Befundkonstellationen zu diskutieren. Darüber hinaus können einzelne Befunde auf Anfrage der lokalen behandelnden Onkologen oder Neuropathologen individuell mit Mitgliedern der o.g. Abteilungen erörtert werden. Die Befundbesprechungen haben eine Festlegung des Vorgehens zur weiteren Validierung mit zur klinisch-neuropathologischen Diagnostik zugelassener Verfahren und eine möglichst genaue Diagnosestellung unter Einbeziehung aller verfügbaren Informationen zum Ziel. Zu diesem Zweck können Mitglieder der entsprechenden Studienleitung, des Neuroradiologischen Referenzzentrums, und die lokalen Ansprechpartner des behandelnden Zentrums (Pädiatrische Onkologie, Neuropathologie) hinzugezogen werden. Die Erarbeitung von Therapieempfehlungen ist nicht Bestandteil der Konsensus-Konferenzen.
- 4. Biologisches Restmaterial:** Biologisches Restmaterial wird der GPOH-Gewebebank überantwortet; Voraussetzung dafür ist die Zustimmung der Patienten/Sorgeberechtigten zur Asservierung in der Tumorbank.

5. Ansprechpartner für Fragen, Kritik und Anregungen:

Abteilung für Pädiatrische Neuroonkologie (B062)
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (dkfz)

Dr. D. Sturm

– MNP 2.0 –

Im Neuenheimer Feld 280

69120 Heidelberg

Telefon: 06221/42-4594

Telefax: 06221/42-4639

E-Mail: mnp@dkfz.de