

Patient: Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: ____ . ____ . ____ Patientennummer: _____

Meldende / Ansprechpartner / Name: _____**behandelnde** Telefon / Fax: _____**Klinik:** Datum / Unterschrift _____

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse die unter der Therapie auftreten müssen dokumentiert und umgehend, d.h. **innerhalb von 24 Stunden**, der Studienzentrale in Würzburg gemeldet werden.

Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen werden gezählt:

- Jeder Todesfall, unabhängig von der Todesursache
- Lebensbedrohliche / -bedrohende Erkrankungen
- Ereignisse, die zu einer permanenten schweren Behinderung führen
- Überdosierung, die zu Symptomen führt

Datum des Ereignisses: ____ . ____ . ____**Genaue Beschreibung des Ereignisses:**Art, Beginn, Dauer, Ausprägung/Schweregrad, Kausalität, ggf. eingeleitete Maßnahmen.

Im Zusammenhang stehende Krankheitszeichen, Symptome und Laborveränderungen sollen zu einer einzigen Erkrankung zusammengefaßt werden.

Studienleitung*: PD Dr. med. J. Kühl
Univ.-Kinderklinik
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

HITCHEM@mail.uni-wuerzburg.de

FAX: 0931-201-2242

Tel.: 0931-201-5839 Dokumentation

*) Graz für Österreich

Randomisierung

Multizentrische Therapie-Optimierungsstudie HIT 2000 zur Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem intrakranial lokalisierter Medulloblastom

nur Patienten **4 - 21 Jahre** mit **Medulloblastom ohne Metastasen**

Behandelnde Klinik / Ort: _____

Patient (Vor- u. Nachname): _____

Geburtsdatum: ____ . ____ . ____

Operationsdatum: ____ . ____ . ____

Histopathologische Diagnosesicherung

Material an Referenzzentrum verschickt am: ____ . ____ . ____

MRT (kraniell u. spinal, prä- u. früh postoperativ)

an Studienzentrale verschickt am: ____ . ____ . ____

Liquordiagnostik an Studienzentrale verschickt am: ____ . ____ . ____

Meldung am: ____ . ____ . ____ Unterschrift (Ärztin/Arzt): _____

*Bitte die **Histologie** „Medulloblastom“ in Bonn bestätigen lassen !*

*Das prä- und früh postoperative **kranielle MRT/CT**, das **spinale MRT** und Zytozentrifugenpräparate von **Lumbal-Liquor** müssen der Studienleitung für die Randomisierung vorliegen !*

Randomisierungs-Ergebnis

Konventionelle Strahlentherapie mit Erhaltungskemotherapie

Hyperfraktionierte Strahlentherapie mit Erhaltungskemotherapie

Datum: ____ . ____ . ____ Unterschrift: _____

Vielen Dank für die Meldung Ihres neuen Patienten, der im Rahmen der Studie HIT 2000 behandelt werden soll. **Bitte beachten Sie das Ergebnis der Randomisierung.** Wir hatten uns zu Beginn der Studie alle bereit erklärt, die Therapie entsprechend der Randomisierung durchzuführen. Nur in speziellen Ausnahmefällen darf davon nach Rücksprache mit der Studienleitung abgegangen werden.

Studienleitung*: PD Dr. med. J. Kühl
Univ.-Kinderklinik
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

HITCHEM@mail.uni-wuerzburg.de
FAX: 0931-201-2242

Tel.: 0931-201-5839 Dokumentation

* für Österreich: Prof. Dr. Ch. Urban, Graz

A9.1. Begleitschein für MRT/CT - Bilder (1)

HIT 2000

Frau
 PD Dr. med. Monika Warmuth-Metz
 Referenzzentrum HIT 2000
 Abteilung für Neuroradiologie
 Universitätskliniken
 Josef-Schneider-Str. 11
 97080 Würzburg

e-mail: hit@neuroradiologie.
 uni-wuerzburg.de
 FAX: 0931-201-2685
 Tel.: 0931-201-2626 / 5791

Erstuntersuchung

Name		Histologie	
Vorname		Untersuchungsdatum	
Geburtsdatum	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich	Alle Bilder versandt ?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Bisherige Therapie			

Die schattierten Felder sind vom Einsender auszufüllen !

Kranielles MRT oder CT

nativ mit Kontrast ohne und mit Kontrast

Tumorlokalisation					
Ausdehnung					
Ursprung					
Größe a/c/s	cm x	cm x	cm	cm ²	cm ³
Begrenzung	<input type="checkbox"/> scharf (≥90%)	<input type="checkbox"/> mäßig scharf (≥50%)	<input type="checkbox"/> unscharf (<50%)		
Ödem	<input type="checkbox"/> ipsilateral	<input type="checkbox"/> kontralateral	Cm		
Zysten	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> wie Liquor	<input type="checkbox"/> heller als Liquor	
Hydrozephalus	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> leichtgradig	<input type="checkbox"/> mittelgradig	<input type="checkbox"/> schwergradig	<input type="checkbox"/> Shunt
KM-Enhancement	<input type="checkbox"/> kräftig	<input type="checkbox"/> mittelstark	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> kein	
Anreichernder Tumoranteil	<input type="checkbox"/> homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend inhomogen	<input type="checkbox"/> inhomogen	
	<input type="checkbox"/> 0-25%	<input type="checkbox"/> 26-50%	<input type="checkbox"/> 51-75%	<input type="checkbox"/> 76-100%	
Meningeose	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> M2a	<input type="checkbox"/> M2b	<input type="checkbox"/> M3a <input type="checkbox"/> M3b
Metastase wo:					
Spinales MRT	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Datum	<input type="checkbox"/> vollständig	<input type="checkbox"/> insuffizient	

Tumorstaging				
<input type="checkbox"/> T1	<input type="checkbox"/> T2	<input type="checkbox"/> T3/T3a	<input type="checkbox"/> T3b	<input type="checkbox"/> T4

<input type="checkbox"/> MRT				
T2	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> hyperintens	<input type="checkbox"/> isointens	<input type="checkbox"/> hypointens
	<input type="checkbox"/> homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend inhomogen	<input type="checkbox"/> inhomogen
T1	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> hyperintens	<input type="checkbox"/> isointens	<input type="checkbox"/> hypointens
	<input type="checkbox"/> homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend inhomogen	<input type="checkbox"/> inhomogen

<input type="checkbox"/> CT				
Dichte	<input type="checkbox"/> hypodens	<input type="checkbox"/> isodens	<input type="checkbox"/> hyperdens	<input type="checkbox"/> Blut
	<input type="checkbox"/> homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend inhomogen	<input type="checkbox"/> inhomogen
Verkalkungen	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> grob	<input type="checkbox"/> fein	

Freitext:

A9.1. Begleitschein für MRT/CT - Bilder (2)**HIT 2000**

Frau
 PD Dr. med. Monika Warmuth-Metz
 Referenzzentrum HIT 2000
 Abteilung für Neuroradiologie
 Universitätskliniken
 Josef-Schneider-Str. 11
 97080 Würzburg

e-mail: hit@neuroradiologie.
 uni-wuerzburg.de
 FAX: 0931-201-2685
 Tel.: 0931-201-2626 / 5791

Früh postoperative Untersuchung

Name		Histologie	
Vorname		Untersuchungsdatum	
Geburtsdatum	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich	Alle Bilder versandt ?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Bisherige Therapie			

OP-Datum

Die schattierten Felder sind vom Einsender auszufüllen !

Kranielles MRT oder CT

nativ mit Kontrast ohne und mit Kontrast

Tumorrest	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Ring	<input type="checkbox"/> <1,5 cm	<input type="checkbox"/> >1,5 cm	<input type="checkbox"/> Inf. HS	<input type="checkbox"/> S4
Größe a/c/s	cm x	cm x	cm	cm ²	cm ³	
Hydrozephalus	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> leichtgradig	<input type="checkbox"/> mittelgradig	<input type="checkbox"/> schwergradig	<input type="checkbox"/> Shunt	
KM-Enhancement des Tumorrestes	<input type="checkbox"/> ja		<input type="checkbox"/> nein			
Anreichernder	<input type="checkbox"/> homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend homogen	<input type="checkbox"/> überwiegend inhomogen	<input type="checkbox"/> inhomogen		
Tumoranteil	<input type="checkbox"/> 0-25%	<input type="checkbox"/> 26-50%	<input type="checkbox"/> 51-75%	<input type="checkbox"/> 76-100%		
Meningeose	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> M2a	<input type="checkbox"/> M2b	<input type="checkbox"/> M3a	<input type="checkbox"/> M3b
Metastase wo:						
Spinales MRT	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Datum	<input type="checkbox"/> vollständig	<input type="checkbox"/> insuffizient		

Resttumor-Staging

<input type="checkbox"/> S0	<input type="checkbox"/> S1	<input type="checkbox"/> S2	<input type="checkbox"/> S3	<input type="checkbox"/> S4
-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------

Freitext:

A9.1. Begleitschein für MRT/CT - Bilder (3)**HIT 2000**

Frau
 PD Dr. med. Monika Warmuth-Metz
 Referenzzentrum HIT 2000
 Abteilung für Neuroradiologie
 Universitätskliniken
 Josef-Schneider-Str. 11
 97080 Würzburg

e-mail: hit@neuroradiologie.
 uni-wuerzburg.de
 FAX: 0931-201-2685
 Tel.: 0931-201-2626 / 5791

Verlaufsuntersuchung

Name		Histologie	
Vorname		Untersuchungsdatum	
Geburtsdatum	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich	Alle Bilder versandt ?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Bisherige Therapie			

Die schattierten Felder sind vom Einsender auszufüllen !

Kranielles MRT oder CT nativ mit Kontrast ohne und mit Kontrast

Tumorlokalisation					
Ausdehnung					
Größe a/c/s	cm x	cm x	cm	cm ²	cm ³
Rest/Rezidivtumor	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> nein		
Begrenzung	<input type="checkbox"/> scharf (≥90%)	<input type="checkbox"/> mäßig scharf (≥50%)	<input type="checkbox"/> unscharf (<50%)		
Ödem	<input type="checkbox"/> zunehmend	<input type="checkbox"/> gleich	<input type="checkbox"/> abnehmend		
Zysten	<input type="checkbox"/> zunehmend	<input type="checkbox"/> gleich	<input type="checkbox"/> abnehmend		
Hydrozephalus	<input type="checkbox"/> zunehmend	<input type="checkbox"/> gleich	<input type="checkbox"/> abnehmend	<input type="checkbox"/> Shunt	
KM-Enhancement	<input type="checkbox"/> zunehmend	<input type="checkbox"/> gleich	<input type="checkbox"/> abnehmend	<input type="checkbox"/> kein	
Meningeose	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> fraglich	<input type="checkbox"/> M2a	<input type="checkbox"/> M2b	<input type="checkbox"/> M3a <input type="checkbox"/> M3b
Metastase wo:					
Spinales MRT	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Datum	<input type="checkbox"/> vollständig	<input type="checkbox"/> insuffizient	

Staging

CR PR >50% IMP 50-25% SD < 25% PD >25% oder neu unbestimmt

Freitext:

A9.2. Begleitschein für Liquorpräparate

HIT 2000

Universitäts-Kinderklinik
Referenzzentrum HIT 2000
Onkologisches Labor
z.H. Frau Petrasch
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

e-mail: hitchem@mail.
uni-wuerzburg.de
FAX: 0931-201-3720
Tel.: 0931-201-5839

Name, Vorname

Geburtsdatum

Diagnose: _____

Name d. einsendenden Arztes

Primärdiagnostik / Staging

<u>OP-Datum:</u>	____.____.____	<u>Punktions-Datum</u>	
<input type="checkbox"/> lumbal	präoperativ	____.____.____	
<input type="checkbox"/> Ventrikel	intraoperativ	____.____.____	
<input type="checkbox"/> lumbal	intraoperativ	____.____.____	
<input type="checkbox"/> lumbal	postoperativ	____.____.____	

einsendende Klinik
(Stempel)

Im Verlauf: HIT 2000-BIS4, P-HIT 2000-BIS4, E-HIT 2000-BIS4

<input type="checkbox"/> nach Zyklus Nr. ____	<input type="checkbox"/> nach Bestrahlung	<input type="checkbox"/> anderer Zeitpunkt: _____

Lumbal-Liquor	Datum der Punktion: ____.____.____	

HIT 2000-AB4, P-HIT 2000-AB4, E-HIT 2000-AB4

<input type="checkbox"/> nach Bestrahlung	<input type="checkbox"/> nach Block Nr. ____	<input type="checkbox"/> anderer Zeitpunkt: _____

Lumbal-Liquor	Datum der Punktion: ____.____.____	

MET-HIT 2000-BIS4, MET-HIT 2000-AB4

<input type="checkbox"/> nach Block Nr. ____	<input type="checkbox"/> nach Zyklus Nr. ____	<input type="checkbox"/> anderer Zeitpunkt: _____
<input type="checkbox"/> nach HDCT	<input type="checkbox"/> nach Bestrahlung	

<input type="checkbox"/> Lumbal-Liquor	Datum der Punktion: ____.____.____	

**Bitte mindestens 2 (wünschenswert sind 5)
ungefärbte luftgetrocknete Zytozentrifugenpräparate einsenden !
Bitte auch Anleitung zur Herstellung von Zytospinpräparaten beachten !**

Herrn
PD Dr. med. T. Pietsch
Hirntumor - Referenzzentrum
Institut für Neuropathologie
der Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

e-mail: referenzzentrum@
uni-bonn.de
FAX: 0228-287-4331
Tel.: 0228-287-6606

Bitte Anleitung zur Asservierung von Tumorgewebe beachten !

Name _____

Vorname _____

Geburtsdatum _____._____.____

Geschlecht männlich weiblich

OP-Datum _____._____.____

Dauer (Gewebeentnahme bis zum Einfrieren) in Minuten _____

Histologie
(örtl. Pathologe) _____

Lokalisation _____

Patientenetikett

Datum, Unterschrift

Klinik (Stempel)

Wird vom Labor ausgefüllt:

Eingangsdatum _____._____.____
Patientennummer _____
Menge _____
Lagerort _____
Zustand beim Eintreffen _____

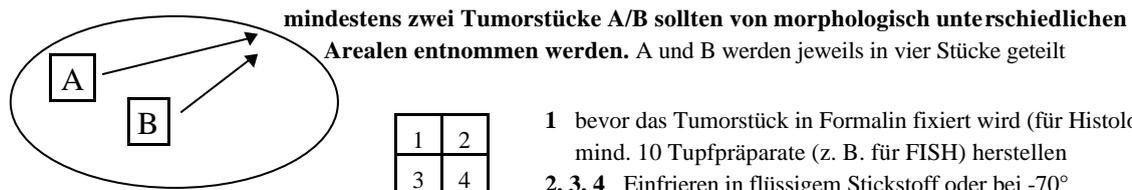
A. Benötigtes Material**1. diese Anleitung****2. Tumorgewebe-Set:**

- 20 Superfrost-Objektträger für Tumortupfpräparate
- 5 Objektträger-Boxen
- 1 50 ml Becher für das Handling mit flüssigem Stickstoff
- 7 1,8 ml Standröhrchen für tiefgefrorenes Frischgewebe (6 x ROT für Tumor, 1 x GRÜN für Normalgewebe)
- 1 5 ml Citrat-Monovette für Vergleichsblut
- 1 Einsendebogen

3. Bleistift und Permanentmarker (fein) zum Beschriften von Objektträgern und Röhrchen

4. "Biocase"

5. Sterile Kompressen, Skalpell, Pinzette, Handschuhe (im Operationssaal vorrätig)

B. Vorgehensweise

- 1** bevor das Tumorstück in Formalin fixiert wird (für Histologie)
mind. 10 Tupfpräparate (z. B. für FISH) herstellen
2, 3, 4 Einfrieren in flüssigem Stickstoff oder bei -70°

Resektabler Tumor:**1. Aufteilen des Tumormaterials**

Gemeinsam mit dem zuständigen Pathologen Tumor aufschneiden und Gewebeprobe aus unterschiedlichen, aber mindestens zwei repräsentativen Arealen gewinnen **A** und **B** (Größe 1 cm^3 , wenn möglich mehr: **C**, **D** etc.; nicht vom Tumorrand, kein Bindegewebe, keine nekrotischen Bezirke asservieren). Falls mehr Stücke (**C**, **D**) gewonnen werden, neues Tumor-Röhrchenset verwenden. Die Stücke dann jeweils in 4 repräsentative Stücke **A1**, **A2**, **A3**, **A4** und **B1**, **B2**, **B3**, **B4** (**C1**, **C2**, **C3**, **C4** etc.) teilen. Vor der Weiterverarbeitung vorsichtig steril Blut vom Tumorgewebe abtupfen. So schnell wie möglich verarbeiten (optimal: innerhalb von 20 Minuten nach der chirurgischen Entnahme).

2. Herstellung von Tupfpräparaten und Asservierung von Gewebe für die histologische Diagnose

2 Gefäße für die Histologie mit Namen, Geburtsdatum und Operationsdatum beschriften und mit gepufferter 4%iger Formalinlösung füllen. (Diese Gefäße sind nicht im Tumorgewebe-Set enthalten, aber in jedem Operationssaal vorhanden). Von den Tumorteilen **A1** und **B1** jeweils mindestens zehn Tumortupfpräparate herstellen. Behutsames Abtupfen der oberflächlichen Zellschicht der Tumorprobe auf Superfrost-Objektträger (ca. 6 - 8 Tupfungen pro Schnittfläche, max. 10 Objektträger pro Stück, nicht wischen). Präparate beschriften und lufttrocknen. Danach die Tumorteile **A1** und **B1** unzerkleinert (!) in je 1 Histologiegefäß mit 4%iger Formalin-Lösung einbringen und dem Pathologen übergeben.

3. Frischgewebe schockgefrieren

50 ml Becher mit flüssigem Stickstoff füllen und Deckel locker auflegen, damit die Verdunstung gering bleibt, jedoch auch kein Druck entsteht. 1,8 ml Standröhrchen (rot) mit Namen, Geburtsdatum, Operationsdatum und Tumorlokalisierung (**A**, **B**) beschriften. Danach aufschrauben. Deckel auf sterile Kompressen legen, Röhrchen im

Thermogefäß mit flüssigem Stickstoff vorkühlen. Kompressen, Pinzette und Skalpell steril auspacken und bereitlegen. Sterile Handschuhe anziehen (zum Schutz des Gewebes vor RNAsen an den Händen und zur Erhaltung der Sterilität).

Tumorteile **A2, A3, A4, B2, B3** und **B4** rasch, steril und RNase-frei in kleine Stücke schneiden (ca. 5 mm Kantenlänge). Dadurch wird ein gleichmäßiges, rasches Durchfrieren ermöglicht. Schockgefrieren des Gewebes durch Einfallen-Lassen der kleingeschnittenen Tumorstücke in den flüssigen Stickstoff (im 50 ml Becher). Dabei nicht mit der Pinzette eintauchen, weil dabei das Tumorgewebe an der Pinzette haften bliebe. Darauf achten, daß die Gewebestücke nicht an der Wand des 50 ml Bechers haften. Aus vorgekühlten 1,8 ml Röhrchen flüssigen Stickstoff dekantieren. Dabei darauf achten, daß sich kein flüssiger Stickstoff mehr im 1,8 ml Röhrchen befindet ! Schockgefrorenes Tumorgewebe aus dem 50 ml Becher in die roten 1,8 ml Röhrchen transferieren, dabei nach **A** und **B** trennen, verschließen (Schraubdeckel) und im flüssigen Stickstoff gefroren halten.

Auf dem Einsendebogen die Dauer vom Zeitpunkt der Entnahme des Tumorgewebes bis zum Einfrieren notieren.

Nichtresektabler Tumor:

1. Aufteilung des Tumormaterials

Unter Einbeziehung eines Pathologen von unterschiedlichen Arealen mindestens 2 repräsentative Tumorstücke **A** und **B** (Größe ca. 1 cm³) entnehmen (nicht vom Tumorrand, möglichst kein Bindegewebe, keine nekrotischen Bezirke asservieren). Vor der Weiterverarbeitung vorsichtig und steril Blut vom Tumorgewebe abtupfen. **A** und **B** in jeweils 4 repräsentative Tumorstücke **A1, A2, A3, A4** und **B1, B2, B3, B4** teilen.

2. und 3. Verfahren wie bei resektablem Tumor.

Falls bei einem größeren Operationspräparat der Pathologe nicht das gesamte restliche Tumorgewebe zur Diagnostik braucht, übrig gebliebenes Tumorgewebe kleinschneiden, in 50 ml Becher einfrieren und versenden. Welches Tumorgewebe zusätzlich eingefroren werden kann, entscheidet der Pathologe !

C. Gewinnen von Vergleichs-DNA aus Citratblut

Blut:

5 - 10 ml Begleitblut vom Patienten gewinnen, in Vacutainer-Citrat-Monovetten transferieren, gut durchmischen (nicht schütteln) und unsepariert im Thermogefäß mit flüssigem Stickstoff einfrieren.

D. Versand

1. Einsendebogen vollständig ausfüllen und mit dem Material im Biocase verschicken.
2. Tumorteile **A1** und **B1** bzw. **C1, D1** usw. (in 4% Formalin) und bei resektablem Tumor restliches Tumorgewebe vom zuständigen örtlichen Pathologen befunden lassen.
3. Schockgefrorene Tumorteile **A2, A3, A4** sowie **B2, B3, B4** (evtl. **C2, C3, C4** etc.) und Vergleichsblut bis zum Versand bei -70°C oder in flüssigem Stickstoff lagern. Der Versand erfolgt tiefgefroren auf Trockeneis im "Biocase". Zehn luftgetrocknete Tumortupfpräparate und evtl. Serum im unteren Fach des Biocase (nicht auf Trockeneis) beilegen.