

sio eller forbehandle med gestagen. Selv uden dette har vi fået rimelige resultater med stor tilfredshed.

Det er vigtigt, at informere patienterne om, at de ikke kan forvente total blødningsfrihed, men at blødningerne bliver mindre hos 80%.

Vi har tilbudt Thermablate til alle, der opfyldte inklusionskriterierne, også til patienter som inderst inde ønskede hysterektomi. Derfor er det vel ikke overraskende, at 20% efterfølgende blev hysterektomeret. Nogle af vores kvinder blev hysterektomeret pga. smerter.

Det kan være nødvendigt at gentage behandling efter endometriresektion- eller destruktion. Det angives, at 30% reopereres inden for fem år og mere end 20% hysterektomerer [11]. Selv om hysterektomi løser blødningsproblemet definitivt, har indgrebet betydelig morbiditet, øget risiko for komplikationer, og det er mere bekosteligt.

KONKLUSION

Thermablate er en nem alternativ behandling ved menoragi og gøres let i paracervikalblokkade hos ambulante patienter.

Der er stor tilfredshed hos patienterne. Selv om kun 7% blev amenoraiske, rapporterede over 80% af vores patienter, at blødningsstyrken blev reduceret.

KORRESPONDANCE: Vibeke Vestermark, Gynologisk-obstetrisk Afdeling, Slagelse Sygehus, 4200 Slagelse. E-mail: vve@regionsjaelland.dk

ANTAGET: 23. maj 2009

FØRST PÅ NETTET: 25. januar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. DSOG guidelines: Menorrhagia, baggrund 2003. www.dsog.dk/blødningsforstyr/dokmenoragi1806w.htm (1. oktober 2009).
2. Vilos GA, Edris F. Second-generation endometrial ablation technologies: the hot liquid balloons. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2007;21:947-67.
3. Prasad P, Powell MC. Prospective observational study of thermablate endometrial ablation system as an outpatient procedure. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:476-9.
4. Marsh F, Thewlis J, Duffy S. Randomized controlled trial comparing Thermochoice III in the outpatient versus daycase setting. *Fertil Steril* 2007;87:642-50.
5. Brun JL, Raynal J, Buriel G. Cavaterm thermal balloon endometrial ablation versus hysteroscopic endometrial resection to treat menorrhagia: The French, multicenter, randomized study. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13:424-30.
6. Glasser MH, Zimmerman JD. The HydroThermAblator system for management of menorrhagia in women with submucous myomas: 12- to 20-month follow-up. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:521-7.
7. Andersson S, Mints M. Thermal balloon ablation for the treatment of menorrhagia in an outpatient setting. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:480-3.
8. Feng LM, Gao WL, Yang BJ et al. Clinical analysis of abnormal uterine bleeding treatment with Thermablate EAS (på kinesisk, engelsk abstract). *Beijing Da Xue Bao* 2006;38:432-5.
9. Ahornkallio S, Martikainen H, Santala M. Endometrial thermal balloon ablation has a beneficial long-term effect on menorrhagia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:107-10.
10. Mangeshkar PS, Kapur A, Yackel DB. Endometrial Ablation with a new thermal balloon system. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:27-32.
11. Lidegaard Ø, Hammerum MS. Landspatientregisteret til kvalitetssikring i det gynækologiske speciale. Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering 2002:67-73. www.sst.dk/publ/publ2002/LPRregisteret-lidegaard.pdf (1. oktober 2009).

Etablering af Dansk CancerBiobank

Projektleder Charlotte Modin, ledende overlæge Beth Bjerregaard, professor Torben Ørntoft, projektleder Estrid Høgdall & Faglig Følgegruppe for Dansk CancerBiobank

ORIGINALARTIKEL

Århus Universitets-hospital, Skejby, Klinisk Biokemisk Afdeling, og Herlev Hospital, Patologiafdelingen

RESUME

INTRODUKTION: Opbygningen af Dansk CancerBiobank for nedfrosset blod og væv fra patienter med nydiagnosticeret kræft er blevet mulig via en bevilling til klinisk kræftforskning fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelses Infrastrukturpulje.

MATERIALE OG METODER: Patologiafdelingernes mangeårige erfaringer med drift af biobanker for paraffinindstøbt materiale og national registrering i den landsdækkende patologidatabank Patobanken, de klinisk biokemiske afdelingers erfaringer med kvalitetssikring af biobanker for blodprøver samt studiebesøg i udlandet er blevet brugt ved etablering af biobanken.

RESULTATER: Bevillingsmodtagerne har nedsat en faglig følgegruppe, der har udarbejdet kravspecifikationer til dataregistrering, tekniske anbefalinger for håndtering af blod og væv og et udkast til en håndbog for kvalitetssikring.

KONKLUSION: Dansk CancerBiobank er unik i international

sammenhæng, idet der er nationale anbefalinger for materiale, landsdækkende dataregistrering, kobling mellem blod og væv for den enkelte patient og til den endelige diagnose via Patobanken. Desuden er der mulighed for fremtidig kobling til de landsdækkende kliniske databaser og andre nationale registre. Dansk CancerBiobanks endegyldige succeskriterium er internationale og nationale translationelle forskningsresultater af klinisk betydning for fremtidig behandling af patienter med kræft.

Udviklingen i molekylærbiologiske teknikker, der anvendes inden for kræftforskning og -diagnostik, har medført et øget behov for store nationale biobanker. Det er vigtigt, at materiale indsamles systematisk med registrering af de præanalytiske faktorer, som kan have indflydelse på analyseresultaterne. Kvalite-

ten i forbindelse med anvendelse i forskningsprojekter optimeres yderligere, hvis analyser på blod og væv kan sammenholdes med hinanden og med de kliniske data for patientens sygdomsforløb. I udlandet er der i de senere år taget en række initiativer til opbygning af nationale biobanker for biologisk materiale fra raske mennesker eller fra patienter med specifikke sygdomme. I Europa har man med initiativer som f.eks. TuBaFrost forsøgt at standardisere indsamlingsmetoder i et netværk af eksisterende biobanker [1].

Opbygningen af Dansk CancerBiobank er blevet mulig via en bevilling fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelses Infrastrukturpulje til klinisk kræftforskning. Bevillingen, som dækker årene 2007-2009, blev givet til patologiafdelingerne og de klinisk biokemiske afdelinger ved Aalborg Sygehus, Herlev Hospital, Odense Universitetshospital, Rigshospitalet og Århus Universitetshospital samt den landsdækkende patologidatabase »Patobanken«. Patologi-afdelingerne har mange års erfaringer med drift af biobanker for paraffinindstøbt materiale med national dataregistrering i Patobanken [2]. Patologi-afdelingerne og de klinisk biokemiske afdelinger har desuden erfaring med drift af lokale biobanker for nedfrosset væv og blod i forbindelse med forskningsprojekter, hvor især de klinisk-biokemiske afdelinger har arbejdet med kvalitetssikring.

Bevillingsmodtagerne påbegyndte i efteråret 2007 arbejdet med at etablere Dansk CancerBiobank, der er en national biobank for nedfrosset blod og væv fra patienter med nydiagnosticeret kræft. Ud over at øge mængden af indsamlet materiale, også fra sjældne kræftformer, er det biobankens vision at højne kvaliteten ved at standardisere indsamlingen og registreringen. Det er målet at fremme synligheden og forbedre kræftforskernes adgang til optimalt indsamlet biologisk materiale fra patienter med nydiagnosticeret kræft. Samarbejde mellem de kliniske afdelinger og laboratorieafdelingerne er en forudsætning for, at Dansk CancerBiobank kan blive en succes.

Formålet med denne artikel er at udbrede kendskabet til Dansk CancerBiobank for nedfrosset blod og væv ved nydiagnosticeret kræft, således at Danske Multidisciplinære CancerGrupper (DMCG) og andre forskningsmiljøer henvender sig med henblik på forskningsprojekter og andre samarbejder. I artiklen refereres besøg ved flere europæiske biobanker, og status for Dansk CancerBiobank beskrives.

UDENLANDSKE BIOBANKER

Gynaecological Cancer Research Centre, University College London (UCL) håndterer biologisk materiale for flere ovariecancerprojekter. Indsamling af blodprøver fra patienter foregår på ni regionale centre, der lokalt

håndterer og nedfryser prøverne. Frosne prøver fremsendes til det centrale laboratorium, hvor de optøs og fordeles i mindre portioner til henholdsvis dna-oprensning og langtidsnedfrysning. Al indsamling er standardiseret og registreres i et centralt webbaseret datahåndteringssystem, som forsyner prøverne med strekkoder. På UCL indsamles foruden blod korreponderende tumorbvæv til nedfrysning. I projektet indgår registrering af livsstilsfaktorer og sygdomsforløb.

UCL fremførte vigtigheden af et webbaseret system til registrering af materiale og oplysning om patientforløb. Desuden blev samarbejde mellem biobankens personale og det kliniske personale fremhævet som et af succeskriterierne.

UK Biobank er et nationalt britisk projekt for indsamling af blod og urin kombineret med registrering af livsstil samt helbredsundersøgelse af frivillige raske deltagere. Indsamling og indledende forarbejdning af prøver og data finder sted på seks mobile klinikker. Deltagerne besvarer spørgeskemaer via *touch screens* med direkte dataopsamling.

Det har taget flere år at designe logistikken og teknologien i projektet. Målet er at indsamle, opbevare og sikre materiale af høj kvalitet, der er egnet til fremtidig forskning. Ved lokal indsamling af blod- og urinprøver aflæses alle rør med strekkodelæser, hvilket starter et ur, hvorefter de øvrige processer sker med nøjagtig tidsregistrering. Prøverne transporteres under kontrolleret temperatur til det centrale laboratorium, hvor al forarbejdning finder sted. De fleste processer foregår på samlebånd i delvist lukkede glaskabiner og udføres for en overvejende dels vedkommende af robotter.

I UK Biobank er der i øjeblikket fokus på regler for udlevering. Der er endnu ikke udleveret prøver fra UK Biobank, og det skal beslattes hvordan og til hvem, prøver kan udleveres. Biobanken er en nonprofit-organisation med brugerbetaling for udlevering, men udgiftsniveauet for ydelsen kendes endnu ikke.

Biobank for frisk-frosset væv, Klinisk Patologi, Uppsala Universitetshospital, Sverige modtager og opbevarer væv fra solide tumorer indsamlet lokalt samt fremsendt fra en større region omkring Uppsala. Straks efter modtagelse i biobanken udskærer en patolog vævsprøverne, hvorefter den videre håndtering foretages af en tekniker. Frysesnit foretages på alt indleveret materiale, og dette evalueres af en patolog sammen med besvarelsen af det diagnostiske materiale. Alle data i biobankens lokale database registreres manuelt af en tekniker.

Biobanken har udført kvalitetsanalyser på væv og har blandt andet beskrevet, at fremsendelse af væv på is er en pålidelig metode til at stabilisere vævet til se-

ner genetiske analyser [3]. Udlevering af prøver til forskning foregår efter ansøgning til den lokale styregruppe, der består af blandt andre biobankens leder og sygehusets direktør. De udgifter, der er knyttet til udlevering af materiale, faktureres efter prislister.

I Uppsala har det været vanskeligt at skaffe finansiering til den daglige drift og til videreudvikling af biobanken. Et stort ønske er videreudvikling af it-strukturen.

Biobank for væv på Karolinska Universitetshospital (KU), Solna, Sverige opbevarer prospektivt indsamlet frosset væv fra en række sygdomsgrupper inden for cancer, demenssygdomme og infektioner i centralnervesystemet. Vævsmaterialet leveres sammen med en korresponderende blodprøve til patologifdelingen. Her registreres vævsprøven i et lokalt udviklet it-system, mens blodprøverne sendes til Biobanken for blod ved Karolinska Institutet (KI). Der foregår ingen tidsregistrering. Prøverne opbevares i øjeblikket decentralt, men man planlægger opførelse af lokaliteter til langtidsopbevaring af væv sammen med blodprøver fra biobanken for blod ved KI. Diagnosen stilles ikke på det materiale, som opbevares i banken, og der er ikke nogen direkte kobling til patologien på det diagnostiske materiale.

Ansøgninger om udlevering af materiale behandles ca. en gang om måneden af den biobankansvarlige person sammen med fagpersonale, der repræsenterer hver af de sygdomme, hvorfra der indsamles. Det formelle ansvar ligger hos den biobankansvarlige. Klager over en afgørelse kan indgives til videnskabsrådet, som kan give tilsagn om udlevering. Der udarbejdes kontrakter med forskergrupper om projekter. Forskergrupper, der samler ind, disponerer over prøverne i 3-5 år, hvorefter de overgår til biobanken. Kontrakterne kan forlænges, hvis projektet trækker ud eller udvides.

KU påpegede et ønske om en fremtidig webbase-rete it-løsning, hvor alle oplysninger registreres. Det blev fremhævet, at det er afgørende med opbakning fra ledelse og entusiasme fra medarbejderne for at drive en biobank.

Biobank for blod på Karolinska Institutet i Stockholm håndterer og opbevarer korresponderende blodprøver til vævsprøverne på patologi samt blodprøver fra en lang række projekter. Der er ansat 20 personer til prøvehåndtering, registrering og it-udvikling. Blodprøverne transporteres optimalt på is, og dna ekstraheres løbende. Alle prøver stregkoderegistreres, og der udarbejdes manualer til sikring af prøvernes kvalitet med henblik på at kunne dokumentere præanalytiske faktorer som f.eks. transport, håndtering og behandling af prøver. KI-biobanken er som den første svenske biobank blevet ISO-akkrediteret, hvilket har stor betydning for biobankens image og for støtte fra KI's direktør. Alle prøver og procedurer registreres lokalt i it-systemet *Laboratory Information Management System* (LIMS), men en del registrering foregår i dag stadig på papir, hvilket er tidskrævende og giver problemer, f.eks. ved tilbagekrævning af patientsamtykke. Den lokale biobankansvarlige person har ansvaret for beslutning om udlevering af materiale.

KI nævnte, at alle metoder, der er relateret til biobank, bør være nationale for at sikre materiale af optimal kvalitet til større fremtidige undersøgelser. I 2009 opstartes det såkaldte LifeGene-projekt, som er sammenligneligt med UK Biobank-projektet. Der vil her blive indsamlet blodprøver fra raske personer inklusive børn.

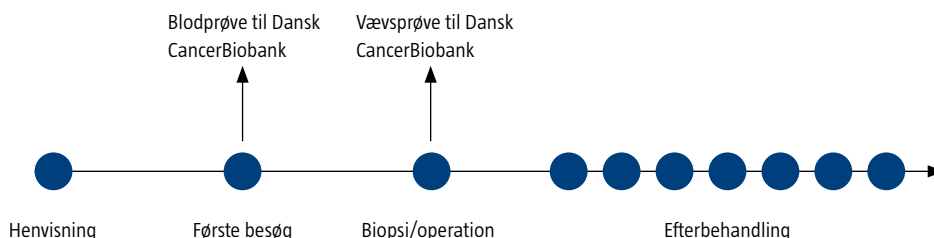
STATUS FOR DANSK CANCERBIOBANK

Dansk CancerBiobank er organiseret med en faglig følgegruppe, der er repræsenteret ved bevillingshaverne og de ansatte centerprojektlejere fra de fem centre ved Aalborg Sygehus, Herlev Hospital, Odense Universitetshospital, Rigshospitalet og Århus Universitetshospital. Øvrige hospitaler refererer alle til en centerafdeling. I faglig følgegruppe tages beslutninger af teknisk og praktisk karakter. Danske Regioner (DR) forventes i 2009 at udpege en national styregruppe, hvori beslutninger af politisk karakter skal varetages.

Faglig følgegruppe har nedsat følgende arbejdsgrupper:

FIGUR 1

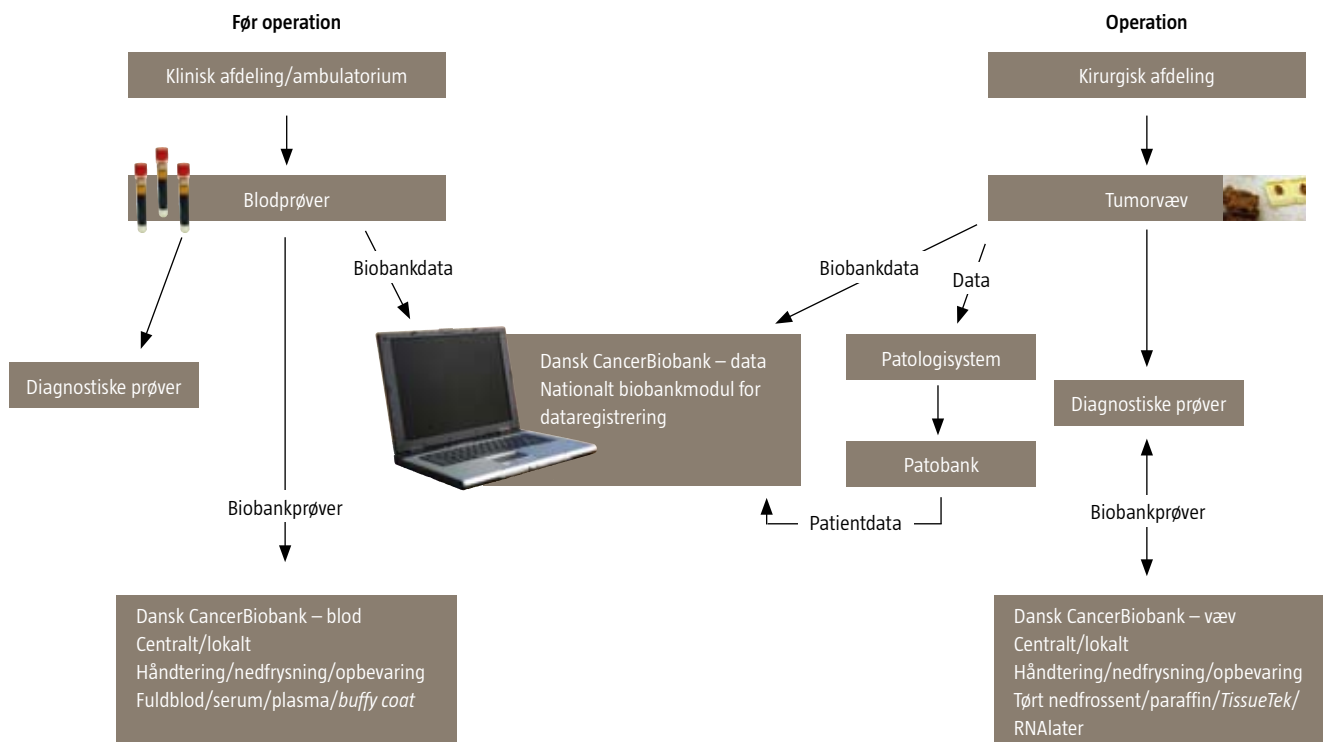
Oversigt over patientforløb og rækkefølge af prøvetagning til Dansk CancerBiobank.





FIGUR 2

Flowdiagram for udtagelse og opbevaring af materiale (blod og væv) i Dansk CancerBiobank.



- Arbejdsgruppe for teknisk håndtering af blod og væv
- Arbejdsgruppe for dataregistrering
- Arbejdsgruppe for kvalitetssikring
- Arbejdsgruppe for patientinformation og accept
- Arbejdsgruppe for hjemmesiden www.Cancerbiobank.dk
- Arbejdsgruppe for kontrakter og udlevering.

TEKNISKE ANBEFALINGER FOR HÅNDBLING AF BLOD OG VÆV

Alle besøgte biobanker har påpeget, at landsdækkende tekniske anbefalinger for håndtering af det materiale, som placeres i biobanken, er vigtige for at minimere variation og sikre kvaliteten af den enkelte prøve.

Teknikarbejdsgruppen har udarbejdet landsdækkende anbefalinger for håndtering og opbevaring af blod og væv til nedfrysning med det formål at standardisere indsamling og sikre optimal kvalitet af det indsamlede materiale. Anbefalingerne er udarbejdet med udgangspunkt i internationale undersøgelser og retningslinjer på området, tilpasset lokale procedurer på patologiafdelingerne og de blodprøveindsamlende afdelinger [3-10]. Anbefalingerne blev tiltrådt af fag-

lig følgegruppe i marts 2008 og kan ses på hjemmesiden for Dansk Selskab for Patologisk Anatomi eller kan rekvireres ved henvendelse [11].

DATAREGISTRERING

De besøgte biobanker har alle fremhævet vigtigheden af dataregistrering, optimalt som et webbaseret nationalt system, hvor alle relevante oplysninger registreres elektronisk. Dataregistreringsgruppen har til et sådant system udarbejdet kravspecifikationer, som blev tiltrådt af faglig følgegruppe i marts 2008. De vedrører bl.a. patientdata, tekniske data for blod og væv, herunder tidsregistreringer, fryserplacering, data vedrørende materiale knyttet til på forhånd definerede projekter samt udlevering og returnering af prøver. Desuden mulighed for kobling af oplysninger om blod, væv og endelige, pato-anatomiske diagnoser. It-systemet skal være webbaseret og nationalt. Der eksisterer ikke i dag et kommercielt it-system, som opfylder disse krav.

KVALITETSSIKRING

Kvaliteten af forskningsprojekter, som anvender materiale fra biobanker, afhænger af kvaliteten af det materiale, der ligger i biobanken. Det drejer sig både

om den laboratiemæssige og den diagnostiske kvalitet. Studiebesøg i de udenlandske biobanker har inspireret til opstilling af kvalitetskriterier. Kvalitetssikringsgruppen har i et udkast til en kvalitetshåndbog beskrevet, hvordan man kan sikre kvaliteten af de laboratorier, som deltager i den nationale cancerbiobank. Retningslinjerne for ISO15189 er anvendt som model i beskrivelsen [12-13]. Desuden er det beskrevet, hvordan den diagnostiske kvalitet af især vævs materiale sikres. Udkast til kvalitetshåndbogen blev tiltrådt af faglig følgegruppe i september 2008. En endelig version forventes udarbejdet, når DR har nedsat en national styregruppe primo 2009.

PATIENTINFORMATION OG ACCEPT

Sundhedsloven fastsætter regler for etablering og drift af biobanker, herunder patientrettigheder [14-15]. Materiale fra Dansk CancerBiobank er anvendt til både forskning og diagnostik. Dansk CancerBiobank følger gældende love og regler, og projekter, som anvender materiale fra Dansk CancerBiobank, skal godkendes af en videnskabetisk komité og af Datatilsynet.

KONTRAKTER OG UDLEVERING

Arbejdsgruppen vedrørende udlevering af materialer arbejder på et oplæg til national styregruppe, således at der kan skabes enighed om efter hvilke retningslinjer, der udleveres materiale fra biobanken.

STATUS FOR ETABLERING OG FREMTIDSPERSPEKTIVER

Processen med etablering af Dansk CancerBiobank for nedfrosset blod og væv er startet på de fem centre i tilknytning til patologifdelingene og de blodprøveindsamlende afdelinger ved Aalborg Sygehus, Herlev Hospital, Odense Universitetshospital, Rigshospitalet og Århus Universitetshospital. Der er ansat projektledere, og indsamlingen er startet – i første omgang hovedsagelig i forbindelse med allerede eksisterende forskningsprojekter. Dansk CancerBiobank er unik i international sammenhæng, idet der er nationale anbefalinger for håndtering af materiale i biobanken, der er planlagt fælles landsdækkende online dataregistrering, kobling mellem blod- og vævsmateriale for den enkelte patient og kobling til den endelige diagnose via Patobanken (Figur 1 og Figur 2). Det danske personnummer (cpr-nummer) gør denne kobling mulig. Desuden er cpr-nummeret en forudsætning for fremtidig kobling til de landsdækkende kliniske databaser og andre nationale registre. Dette gør Dansk CancerBiobank suveræn i forhold til de biobanker, der på nuværende tidspunkt er etableret i andre lande. Dansk CancerBiobanks endegyldige succeskriterium er internationale og nationale translationelle

forskningsresultater af klinisk betydning for fremtidig behandling af patienter med kræft.

KORRESPONDANCE: *Estrid Høgdall*, Patologifdelingen, Herlev Hospital, 2730 Herlev. E-mail: hogdall@dadlnet.dk

ANTAGET: 18. juni 2009

FØRST PÅ NETTET: 1. februar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

Faglig Følgegruppe for Dansk CancerBiobank: ledende overlæge *Beth Bjerregaard*, professor *Børge Grønne Nordstgaard*, projektleder *Charlotte Modin*, overlæge *Eric Santoni-Rugiu*, seniorforsker *Estrid Høgdall*, overlæge *Henrik Hager*, overlæge *Henrik Krarup*, projektleder, overlæge *Henrik Ullum*, ledende overlæge *Karsten Nielsen*, bioanalytiker *Louise Serup Christoffersen*, ledende overlæge *Martin Bak*, ledende overlæge *Niels Fogh Andersen*, klinikchef *Niels Græm*, ledende overlæge *Peter D. Ottesen*, afdelingslæge *Stig Egil Bojesen*, professor *Søren P. Sheikh*, ledende overlæge *Søren Risom Kristensen*, molekylærbiolog *Thomas K. Kristensen* & professor *Torben Ørntoft*.

LITTERATUR

1. www.tubafrost.org (2. maj 2008).
2. Bak M, Steiniche T, Franzmann MB et al. Vævsbanker – til diagnostik og forskning. *Ugeskr Læger* 2007;169:1126.
3. Micke P, Ohshima M, Tahmasebpoor S et al. Biobanking of fresh frozen tissue: RNA is stable in nonfixed surgical specimens. *Lab Invest* 2006;86:202–11.
4. Mutter GL, Zahrieh D, Liu C et al. Comparison of frozen and RNAlater solid tissue storage methods for use in RNA expression microarrays; *BMC Genomics* 2004;5:88.
5. Ericsson C, Franzén B, Nistér M. Frozen tissue biobanks. Tissue handling, cryopreservation, extraction and use for proteomic analysis. *Acta Oncol* 2006;45:643-61.
6. Dekairelle A-F, Van der Vorst S, ombal B et al. Preservation of RNA for functional analysis of separated alleles in yeast: comparison of snap-frozen and RNAlater solid tissue storage methods. *Clin Chem Lab Met* 2007;45:1283-7.
7. Mager SR, Oomen MHA, Morente MM et al. Standard operating procedures for the collection of fresh frozen tissue samples. *Eur J Cancer* 2007;43:828-34.
8. Steu S, Baucamp M, von Dach G et al. A procedure for tissue freezing and processing applicable to both intra-operative frozen section diagnosis and tissue banking in surgical pathology. *Virchows Arch* 2008;452:305-12.
9. Morente MM, Mager R, Alonso S et al. TuBaFrost 2: Standardising tissue collection and quality control procedures for a European virtual frozen tissue bank network. *Eur J Cancer* 2006;42:2684-91.
10. Peakman T, Elliott P. The UK Biobank sample handling and storage validation studies. *Int J Epidemiol* 2008;37;12-16.
11. www.dspac.org/sider/nyheder/2008/Vævsbank%20DSPACHjemmeside.pdf (26. marts 2009).
12. ISO 15189:2007: www.iso.org/iso/iso_catalogue/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber = 42641 (2. maj 2008).
13. ISO 15189 Quality Manual Template: www.iso15189.com/ (2. maj 2008).
14. Indenrigs- og Sundhedsministeriet: Vejledning om biobanker inden for sundhedsområdet: Patientrettigheder og myndighedskrav. Vejledning nr 83 af 22. sept. 2004. (j. nr. 2004-1660-24).
15. Lov om et videnskabetisk komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter (Komitéloven).