

Qualitätsparameter im Biobanking: Gewebe

Dr. med. Esther Herpel

Leiterin der Gewebekbank des NCT am Pathologischen Institut
Universitätsklinikum Heidelberg



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik-Heidelberg
Deutsche Krebshilfe

Gewebebanken/ Biobanken...

- Entscheidender Taktgeber und Qualitätsparameter der biomedizinischen / Tumorforschung
- High-end Ressourcen- und Technologieplattform
- Hohes Maß an spezifischer Professionalität (Expertise, Technologie)



- Abgrenzung zu „wilden“ Gewebebanken
 - >50% der Homogenisierungsuntersuchungen von humanem Gewebe basieren auf **insuffizient charakterisiertem Material** und sind deshalb inkorrekt (Perren, Nature 2011)
- Gewebebanken sollten Garant für qualitativ hochwertiges Gewebe sein
- Zentrale Aufgabe: kontinuierliche Qualität

→ **Förderung qualitativ hochwertigen Gewebebankings notwendig**



Hochwertiges Gewebebanking

- Forschung möglich machen
- Projektmanagement betreiben (Betreuung, Dokumentation, Tracking) und Maklerfunktion
- IT und ELSI Lösungen schaffen
- Nachhaltigkeitsstrukturen
- Gewebe sammeln, lagern, administrieren
- Derivate erzeugen (z.B. Extrakte, TMAs)
- Biomaterial-nahe Technologien vorhalten, betreuen und anwenden (Technologie-Plattform)
- Qualitätssicherung Gewebe

Qualitätsparameter Gewebebanking

National Cancer Institute

at the National Institutes of Health

The Diabetes Pearl: Diabetes biobanking in The Netherlands

Esther van't Riet^{1,2*}, Miranda T Schram^{3,4}, Evertine J Abbink⁵, Wanda M Admiraal⁶, Marja W Dijk-Schaap⁷, Frits Holleman⁶, Giel Nijpels^{1,8}, Behiye Özcan⁹, Hanno Pijl⁷, Nicolaas C Schaper^{10,11}, Eric JG Sijbrands⁹, Bianca Silviu¹², Cees J Tack⁵, Harold W de Valk¹², Bruce HR Wolffenbuttel¹³, Coen DA Stehouwer^{3,4} and Jacqueline M Dekker^{1,2}

ISBER International Society for Biological and Environmental Repositories

Biospecimen Reporting for Improved Study Quality (BRISQ)

Helen M. Moore,[†] Andrea B. Kelly,^{*,‡} Scott D. Jewell,[§] Lisa M. McShane,^{||} Douglas P. Clark,[⊥] Renata Greenspan,^{||} Daniel F. Hayes,[#] Pierre Hainaut,[§] Paula Kim,[•] Elizabeth Mansfield,[◇] Olga Potapova,[■] Peter Riegman,⁺ Yaffa Rubinstein,[^] Edward Sejjo,[∞] Stella Somiari,[▲] Peter Watson,[±] Heinz-Ulrich Weier,[%] Claire Zhu,[○] and Jim Vaught[†]

European Quality System for Tissue Banking

M. Manyalich, A. Navarro, J. Koller, B. Loty, A. de Guerra, O. Cornu, G. Vabels, P.M. Fornasari, A.N. Costa, I. Siska, M. Hirn, N. Franz, B. Miranda, A. Kaminski, I. Uhrynowska, J. Van Baare, E. Trias, C. Fernández, T. de By, S. Poniatowski, and R. Carbonell

TuBaFrost 2: Standardising tissue collection and quality control procedures for a European virtual frozen tissue bank network

M.M. Morente^{a,m,n}, R. Mager^{b,c,m,n}, S. Alonso^{a,n}, F. Pezzella^{c,n}, A. Spatz^{d,n}, K. Knox^{b,n}, D. Kerr^{b,n}, W.N.M. Dinjens^{e,n}, J.W. Oosterhuis^{e,n}, K.H. Lam^{e,n}, M.H.A. Oomen^{e,n}, B. van Damme^{f,n}, M. van de Vijver^{g,n}, H. van Boven^{g,n}, D. Kerjaschki^{h,n}, J. Pammer^{h,n}, J.A. Lopez-Guerrero^{i,n}, A. Llombart Bosch^{i,n}, A. Carbone^{j,n,o}, A. Gloghini^{i,n}, I. Teodorovic^{k,n}, M. Isabelle^{k,n}, A. Passiukov^{k,n}, S. Lejeune^{k,n}, P. Therasse^{k,n}, E.-B. van Veen^{l,n}, C. Ratcliffe^{b,n}, P.H.J. Riegman^{e,n}



Quality management and accreditation of research tissue banks: experience of the National Center for Tumor Diseases (NCT) Heidelberg

Esther Herpel · Christoph Röcken · Heike Manke · Peter Schirmacher · Christa Flechtenmacher

Grundlegende Aspekte Qualitätskontrolle

- Auf welchem Level führe ich die Qualitätskontrolle (QC) durch?
 - Eingangskontrolle
 - Ausgangskontrolle
 - Tracking
- Wie ist die QC durchzuführen?
 - Histologisch oder molekularpathologisch?
- Welche Informationen aus der QC werden dem Empfänger zur Verfügung gestellt?
 - Tumorgehalt in %??
- Was wird zur Durchführung der QC benötigt?

- Präanalytische Faktoren
- Gewebebegewinnung → Eingangskontrolle
- Gewebeverarbeitung
- Gewebeausgabe → Ausgangskontrolle

Standard Preanalytical Coding for Biospecimens: Defining the Sample PREanalytical Code (SPREC)

- ISBER
- Erfasst präanalytische Faktoren, die Proben-integrität flüssiger und festen Biomaterialien beeinflussen
- Berücksichtigt Sammlung, Lagerung und Verarbeitung der Biomaterialien
- 7 Punkte
- Soll Vergleichbarkeit der Proben erhöhen

1004 **CEBP Focus: Biomarkers and Biospecimens**

Hypothesis/Commentary

Standard Preanalytical Coding for Biospecimens: Defining the Sample PREanalytical Code

Fotini Betsou¹, Sylvain Lehmann², Garry Ashton³, Michael Barnes⁴, Erica E. Benson⁵, Domenico Coppola⁶, Yvonne DeSouza⁷, James Eliason⁸, Barbara Glazer⁹, Fiorella Guadagni¹⁰, Keith Harding¹¹, David J. Horsfall¹², Cynthia Kleeberger¹³, Umberto Nanni¹⁴, Anil Prasad¹⁴, Kathi Shea¹⁵, Amy Skubitz¹⁶, Stella Somari¹⁷, and Elaine Gunter¹⁸, International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) Working Group on Biospecimen Science

Abstract

Background: Management and traceability of biospecimen preanalytical variations are necessary to provide effective and efficient interconnectivity and interoperability between Biobanks.

Methods: Therefore, the International Society for Biological and Environmental Repositories Biospecimen Science Working Group developed a "Standard PREanalytical Code" (SPREC) that identifies the main preanalytical factors of clinical fluid and solid biospecimens and their simple derivatives.

Results: The SPREC is easy to implement and can be integrated into Biobank quality management systems and databases. It can also be extended to nonhuman biorepository areas. Its flexibility allows integration of new novel technological developments in future versions. SPREC version 01 is presented in this article.

Conclusions and Impact: Implementation of the SPREC is expected to facilitate and consolidate international multicenter biomarker identification research and biospecimen research in the clinical Biobank environment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19(4): 1004-11. ©2010 AACR.

Introduction

A sample stored in a Biobank is a representation of and contains implicit information about the real world. The more precise the recording of processing variables throughout the sample's life span, the more accurate and extensive is the extraction of explicit information when this is required for clinical or research purposes.

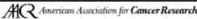
The effect of preanalytical procedures on the biomolecular information extracted from specimens stored in research Biobanks is well recognized (1) and "biospecimen research" has emerged to clarify further the cellular and molecular alterations attributed to preanalytical processes (2). These are defined as those procedures that take place between specimen collection and experimental analysis. Understanding the effects of preanalytical factors on sample variation is critical, particularly for clinical research projects using biological specimens derived by more than one collection procedure or center (2). Standardization of biobanking procedures is challenging; however, the standardization of preanalytical processes within clinical settings presents equivalent, sometimes-overlooked challenges for which communication and harmonization tools are needed. The idea of "quality" with respect to biosamples cannot be uniquely defined because the processing conditions that optimize a specimen for use may vary according to the tests to be carried

Authors' Affiliations: ¹Integrated Biobank of Luxembourg, Luxembourg; ²Institute of Human Genetics, Montpellier, France; ³Manchester Cancer Research Centre Biobank, Paterson Institute for Cancer Research, Wilmslow Road, Manchester, United Kingdom; ⁴Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Mail Location, Cincinnati, Ohio; ⁵Danar Research Scientifics, Damas, Cyprus; ⁶Capar, Fife, Scotland, United Kingdom; ⁷Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida; ⁸University of California, San Francisco, UCSF AIDS Specimen Bank, San Francisco, California; ⁹Michigan Neonatal Biobank, Barrois, Detroit, Michigan; ¹⁰Quintiles Laboratories, Marietta, Georgia; ¹¹Interinstitutional Multidisciplinary Biobank, Department of Laboratory Medicine and Advanced Biotechnologies, Istituto Di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico San Raffaele Pisana, via della Pisana and ¹²University of Rome "La Sapienza", Dip. Informatica e Sistemistica, via Ariosto, Rome, Italy; ¹³Australian Prostate Cancer BioResource, Hamon Institute, Rundle Mall, Adelaide, Australia; ¹⁴Social and Scientific Systems, Inc., Durham North Carolina; ¹⁵University of Arizona Health Sciences & Southern Arizona VA Health Care System, Tucson, Arizona; ¹⁶SeraCare Life Sciences, Gaithersburg, Maryland; ¹⁷Masonic Cancer Center's Tissue Procurement Facility, University of Minnesota, SE, Minneapolis, Minnesota; ¹⁸Winber Research Institute, Winber, Pennsylvania; and ¹⁹Specimen Solutions LLC, LaVista Road, Tucker, Georgia

Corresponding Author: Fotini Betsou, Integrated Biobank of Luxembourg, 5 rue Nicolas Ernest Bartle, L-1210 Luxembourg. Phone: 352-2744-6411; Fax: 352-2744-6446; Email: fb.betsou@biobu

doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1268

©2010 American Association for Cancer Research.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 19(4) April 2010 

SPREC Elemente solide Gewebe bzw. Derivate

1. Art der Probe
2. Art der Gewinnung
3. Warme Ischämiezeit
4. Kalte Ischämiezeit
5. Fixierungsart
6. Fixierungszeit
7. Lagerungsbedingungen

Type of sample	
Fresh cells from nonblood specimen type	CEN
Cells from nonblood specimen type (e.g., disrupted tissue), viable	CLN
Cells from fine needle aspirate	FNA
Hair	HAR
Cells from laser capture microdissected tissue	LCM
Cells from nonblood specimen type (e.g., disrupted tissue), nonviable	PEN
Solid tissue	TIS
Cells from disrupted tissue	LCM
Other	ZZZ
type of collection	
Autopsy <6 h postmortem	A06
Autopsy 6-12 h postmortem	A12
Autopsy 12-24 h postmortem	A24
Autopsy 24-48 h postmortem	A48
Autopsy 48-72 h postmortem	A72
Biopsy	BPS
Fine needle aspirate	FNA
Punction	PUN
Surgical excision	SRG
Swab	SWB
Other	ZZZ

Aktuelle Trends bzgl. Präanalytik...

- Neue Technologien, die versuchen Präanalytische Faktoren zu erfassen bzw. zu minimieren
- Fa. Milestone, etc.



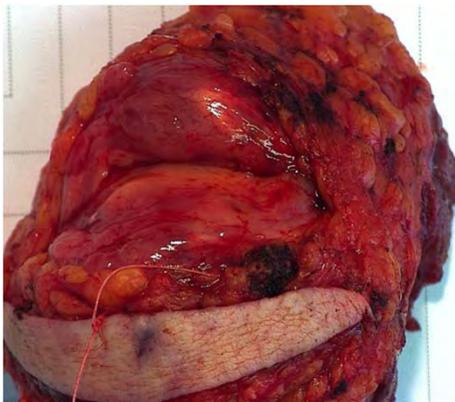
 **Pre-Analytics of
Pathological Specimens** 

Institute of Pathology
University Hospital Charité
Lecture Hall
20th March 2013



Gewebegewinnung - Eingangskontrolle

- Einverständnis sollte vorliegen
- **Pathologe** prüft makroskopisch, ggf. auch Schnellschnitt
- Diagnostik hat Vorrang!!



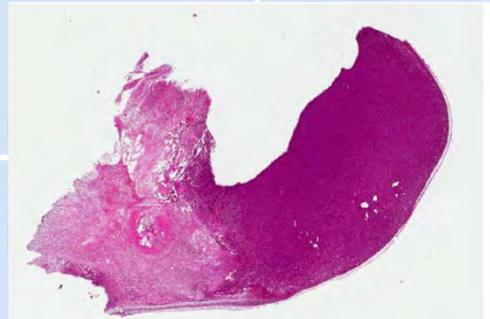
Lagerung Gewebeproben

Größe der Probe

>/< 1cm?
Anzahl Aliquots?

Medium

Art der Behälter?
OCT, nativ, Kochsalz?



Einfrierprozess

Isopentan, N₂
NaCl?

Lagertemperatur

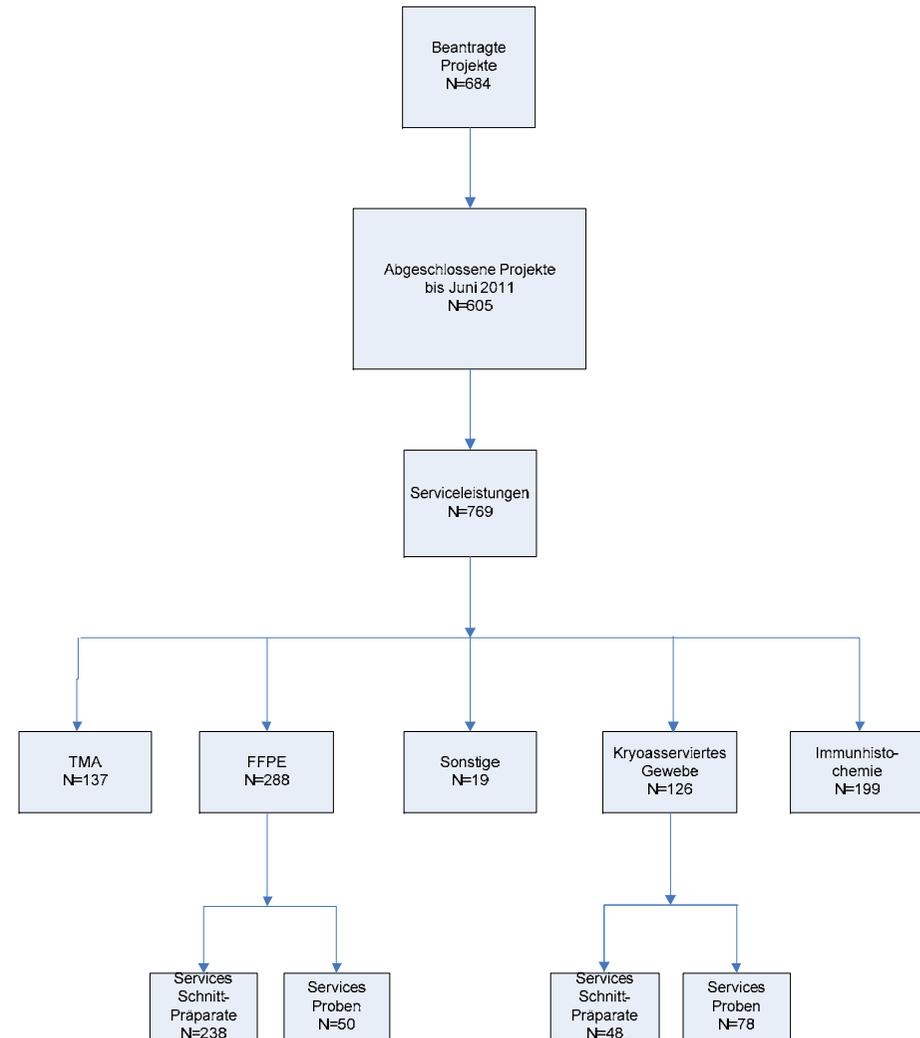
-80° C, -196° C?
Trocken, Gasphase, Flüssig?

Bearbeitung - Technologieplattform

- Gewebekbank sollte kein reiner Materiallieferant sein, sondern Maklerfunktion übernehmen und als Technologieplattform fungieren, da...
 - Wissenschaft sich ständig verändert, ...
 - Neue Fragestellungen
 - Neue Technologien
 - ... und neue Therapieformen entwickelt werden.
 - Weniger „aggressive“ chirurgische Therapien → Weniger Material, seltene Tumore
 - Pre-Treatment
 - Früherkennung
 - Personalisierte Medizin

Bearbeitung - Technologieplattform

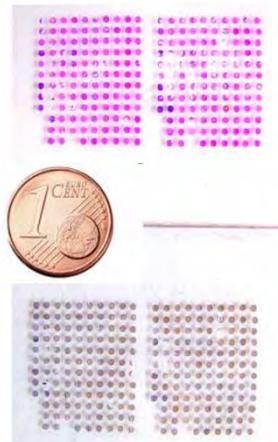
- Auswahl und Bewertung geeigneter Gewebeproben (Histotechnologien)
- Manipulation geeigneter Gewebeproben (Mikrodissektion)
- Technologien zur rationellen, projektübergreifenden **Material**nutzung (Extraktionsverfahren (Nukleinsäuren, Protein, etc.))
- Technologien zur effizienten, projektübergreifenden **Datenn**utzung (Virtuelle Mikroskopie, IT)



Bearbeitung - Technologieplattform

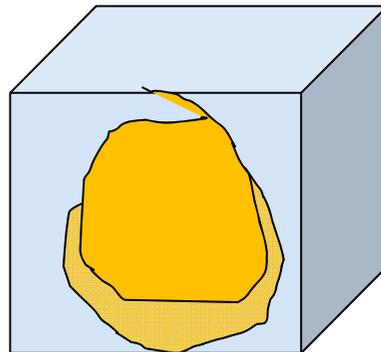


- Zusammenstellung von Gewebskollektiven
- Registrierung/ Lagerung von Gefriergewebe
- Multi-Tissue-Arrays
- Extraktionsverfahren
- Immunhistologie
- Referenz- und Trainingsleistungen

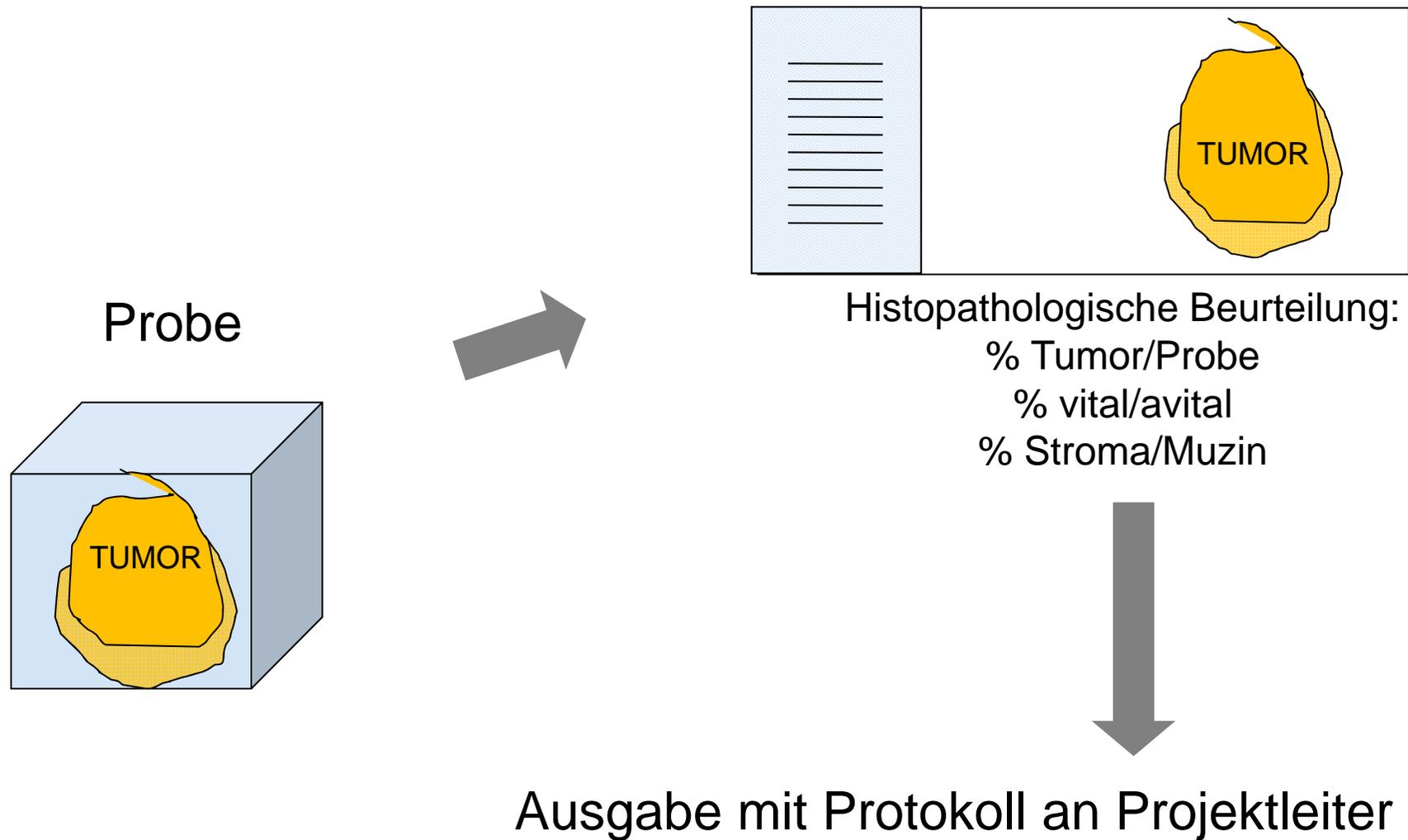


Qualitätskontrolle - Ausgangskontrolle

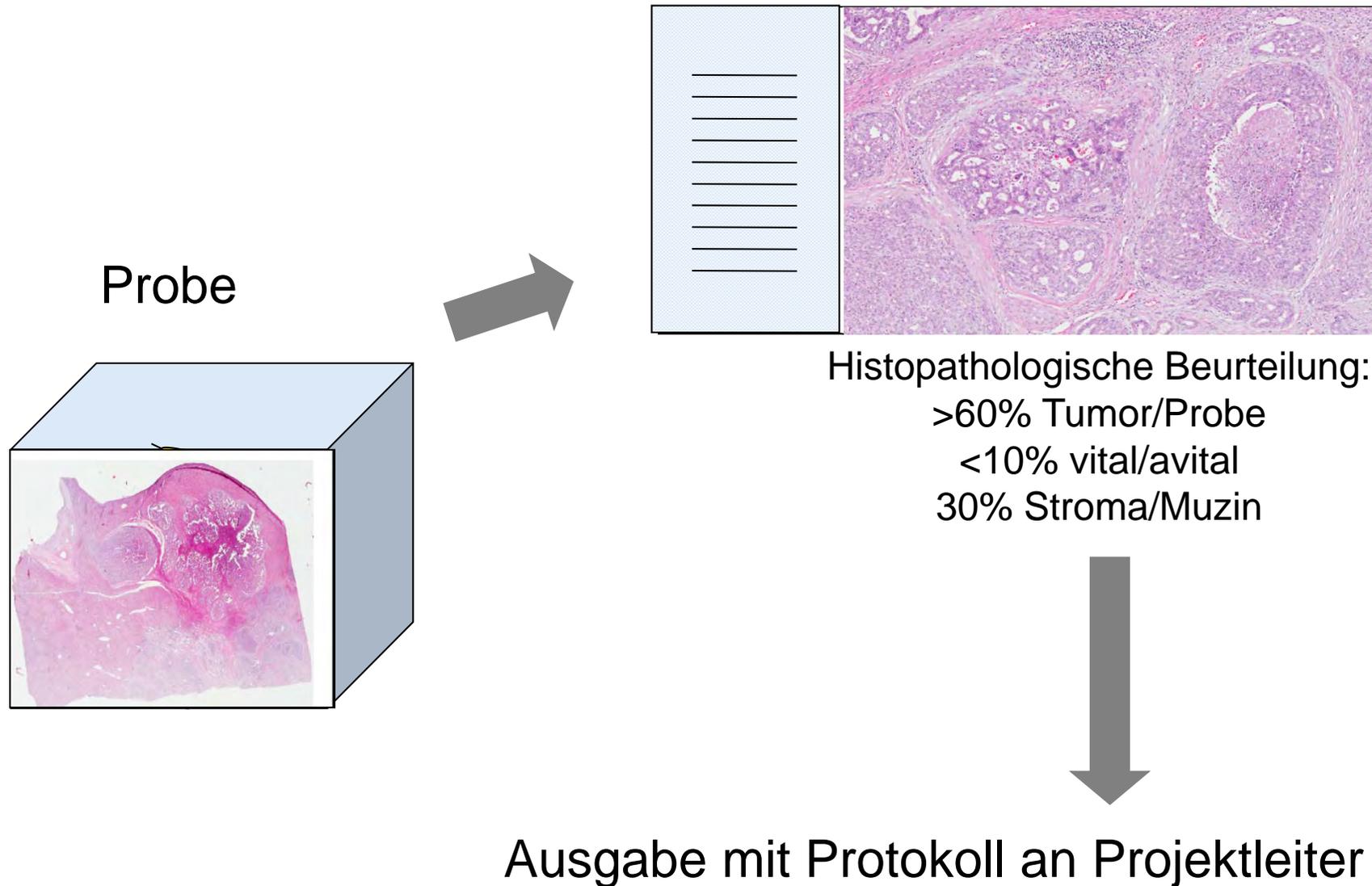
- Projektspezifisch
- Projekte benötigen unterschiedliche Qualität
 - Art des Materials (FFPE vs. Fresh Frozen)
 - Immunhistochemie vs. Homogenisierung



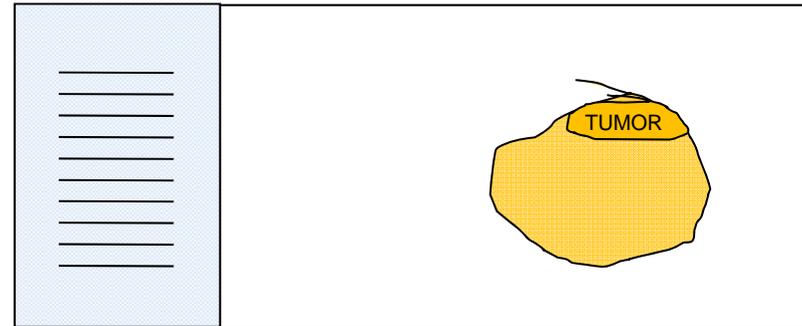
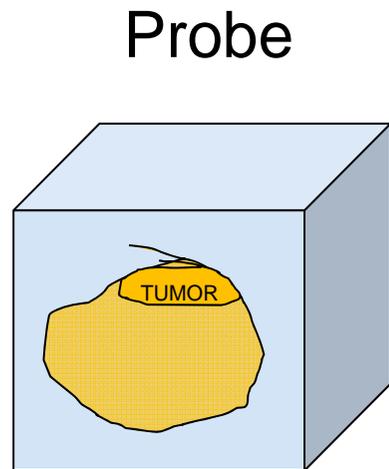
Projektspezifische Ausgangskontrolle



Projektspezifische Ausgangskontrolle



Projektspezifische Ausgangskontrolle

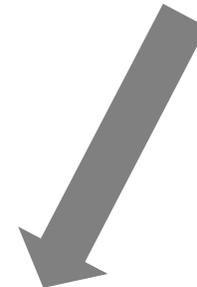


Histopathologische Beurteilung

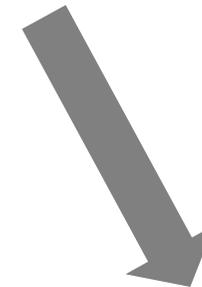
% Tumor/Probe

% vital/avital

% Stroma/Muzin

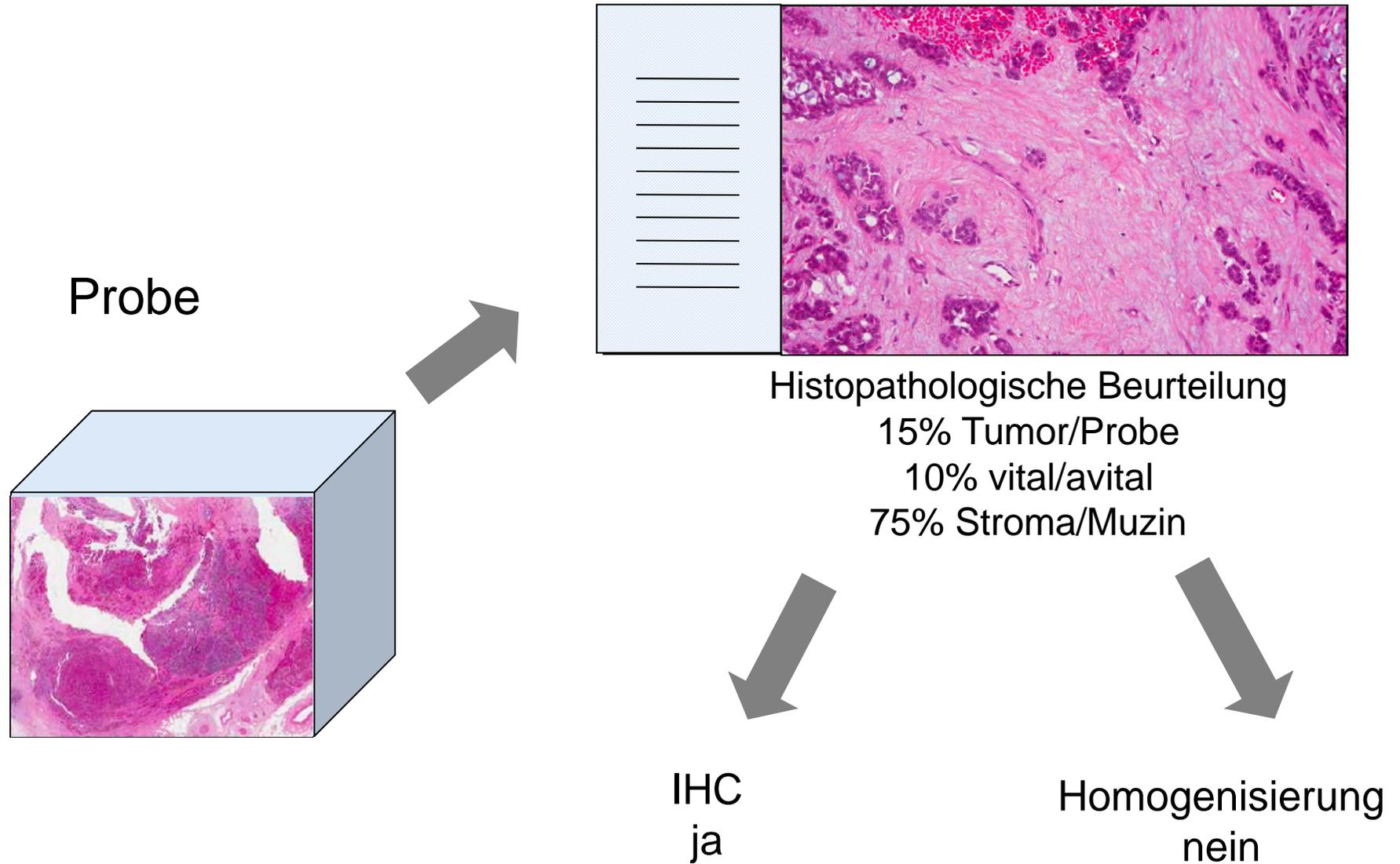


IHC
ja



Homogenisierung
nein

Projektspezifische Ausgangskontrolle



Qualitätssicherung Gewebe

Pathologisch-anatomische Begutachtung





NCT
NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Theodor-Sternberg-Strasse
Heidelberg

**Gewebebank des Nationalen
Centrums für Tumorerkrankungen
(NCT) Heidelberg**
am Pathologischen Institut
Im Neuenheimer Feld 224
D-69120 Heidelberg
Telefon +49-6221-56-38994
Telefax +49-6221-56-8521
gewebebank.nct@med.uni-heidelberg.de

Dr. med. Esther Herpel
Leiterin der Gewebebank des
Nationalen Centrums für
Tumorerkrankungen (NCT)
Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 224
D-69120 Heidelberg



DAKKS
DEUTSCHE
AKKREDITIERUNGSGESAMTSCHAFT
D-15 18394-01-00
Akkreditiert nach DIN EN ISO / IEC
17020

Gewebebank des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) | am Pathologischen Institut |
Im Neuenheimer Feld 224 | D-69120 Heidelberg
Kooperationspartner: **Carola Lucena-Porcel, OÄ Dr. Esther Herpel**

Pathologisch-anatomische Beurteilung

Projekt-Nr.: 1026
Material/Bearbeitungsart: Paraffingewebeschnitte

Lokalisation	Beurteilung **	Pseudonym	N. Tumoren im Gesamtgewebe	Qualität #	Tumor		
					Tumorzellen		Stroma
					voll	partiell	
Lunge	Lungenmetastase eines Hepatozellulären Karzinoms	YMRTSI	25	1	85	5	10
Lunge	Lungenmetastase eines Hepatozellulären Karzinoms	HAUN8P	30	1	80	10	10
Lunge	Lungenmetastase eines Hepatozellulären Karzinoms	3LTV20	80	1	80	15	25
Lunge	Lungenmetastase eines Hepatozellulären Karzinoms	QXQLTS	100	1	80	10	30
Leber	Hepatozelluläres Karzinom	1GXIBL	100	1	75	5	20
Lunge	Lungenmetastase eines Hepatozellulären Karzinoms	IXPRXX	100	1	75	10	15
Lunge	Lungenmetastase eines Hepatozellulären Karzinoms	8QETM0	100	1	85	5	10
Lunge	Lungenmetastase eines Hepatozellulären Karzinoms	55RS9D	95	1	80	20	20
Lunge	Lungenmetastase eines Hepatozellulären Karzinoms	6OMP54	90	2	40	30	30
Lunge	Lungenmetastase eines Hepatozellulären Karzinoms	6E0FD2	20	3	50	30	20

** Die Beurteilung wurde unter Hinzuziehung der Diagnosen der Abt. Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie des Pathologischen Instituts gestellt

1. Gewebe optimal, uneingeschränkt verwertbar
2. Gewebe weist kleine Einschränkungen auf, uneingeschränkt verwertbar
3. Gewebe mit deutlichen Einschränkungen, im Rahmen des Projektes noch geeignet
4. Gewebe mit schwerwiegenden Einschränkungen, i. d. R. nicht geeignet, Verwendung unter best. Bedingungen evtl. möglich
5. Gewebe völlig ungeeignet

Überprüft/freigegeben am 18.02.2013 [OÄ Dr. Esther Herpel] Facharzt für Pathologie

erstellt am 18.02.2013 [Carola Lucena-Porcel] Projektverantwortlicher ärztlicher Mitarbeiter



NCT
NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Theodor-Sternberg-Strasse
Heidelberg

**Gewebebank des Nationalen
Centrums für Tumorerkrankungen
(NCT) Heidelberg**
am Pathologischen Institut
Im Neuenheimer Feld 224
D-69120 Heidelberg
Telefon +49-6221-56-38994
Telefax +49-6221-56-8521
gewebebank.nct@med.uni-heidelberg.de

Dr. med. Esther Herpel
Leiterin der Gewebebank des
Nationalen Centrums für
Tumorerkrankungen (NCT)
Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 224
D-69120 Heidelberg



DAKKS
DEUTSCHE
AKKREDITIERUNGSGESAMTSCHAFT
D-15 18394-01-00
Akkreditiert nach DIN EN ISO / IEC
17020

Gewebebank des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) | am Pathologischen Institut |
Im Neuenheimer Feld 224 | D-69120 Heidelberg
Kooperationspartner:

Übergabeprotokoll

Projekt-Nr.:
Gewebewunsch: Paraffingewebe
Projekttitel:
Projektleiter:
Institut/ Klinik:

Die Übernahme des Gewebes verpflichtet _____ (Name Projektleiter) zur angemessenen Aufbewahrung der Proben. Der Projektleiter wird von Seiten der Gewebebank bezüglich Materialqualität und Projektfortgang nach 90 und 180 Tagen kontaktiert werden.

Der Projektleiter wird darauf hingewiesen, dass das ausgehändigte Gewebe nur für die angegebenen Forschungszwecke zur Verfügung gestellt wird und ohne Zustimmung des Beirats der Gewebebank nicht an Dritte weitergegeben bzw. veräußert werden darf. Ferner wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Maßnahmen zur Identifikation der Spender von Seiten des Projektleiters untersagt sind.

Die Gewebebank des NCT Heidelberg ist bei Publikationen, die auf dem zur Verfügung gestellten Gewebe basieren, zu erwähnen. Hierfür wird folgender ggf. anzupassender Wortlaut beim Acknowledgment oder Material und Methoden empfohlen (bzw. entsprechende englische Formulierung):

„Das verwendete Gewebe wurde von der Gewebebank des NCT Heidelberg zur Verfügung gestellt und in Übereinstimmung mit den Regularien der Gewebebank [und dem Votum der Ethikkommission der Universität Heidelberg] verwendet.“

Sollten relevante zusätzliche Arbeiten/Leistungen für eine Veröffentlichung durch Mitarbeiter der Gewebebank oder einem beteiligten, klinischen Kooperationspartner (siehe zugeordneter Projekttreuer) erbracht worden sein, sind diese in der Frage der Autorenschaft angemessen zu berücksichtigen.

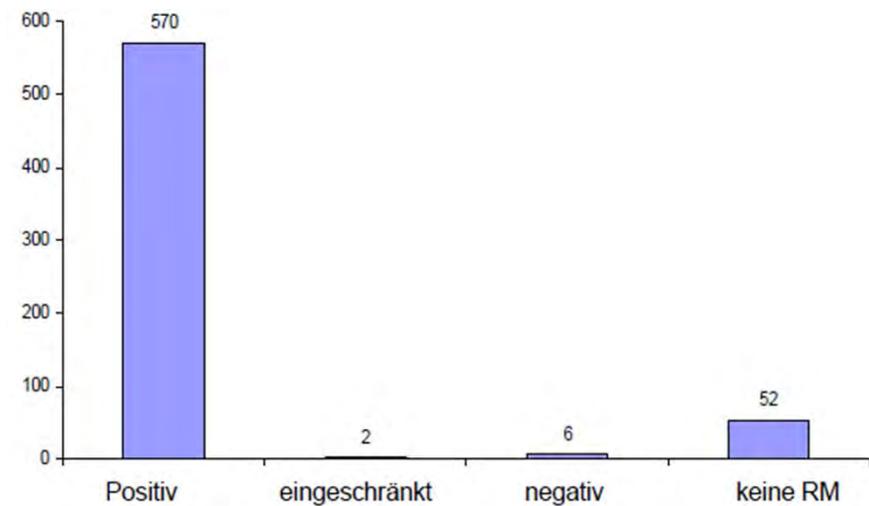
Datum: Gewebebank des NCT DRUCKBUCHSTABEN
Abholer (ggf. Funktion): DRUCKBUCHSTABEN

Kontrolle DNA/ RNA-Qualität

- Eingang/Ausgangskontrolle
- Randomisiert
- DNA/RNA \neq DNA/RNA !!!!
- Projektspezifisch!!!

Tracking der Projekte

- Rückfrage bei Projektleitern nach definiertem Zeitraum
- Verwendung der Proben, Qualität der Proben
- Wurden Ergebnisse erzielt?
- Ggf. Publikation?
- Disziplinierungswerkzeug



Qualitätsparameter in Gewebebanken....

- Vereinheitlichung/Standardisierung von Qualitätsparametern nötig
- Qualitätsparameter sollten auf verschiedenen Ebenen eingeführt werden
 - Präanalytisch
 - Gewinnung
 - Lagerung } Projektunspezifisch
- Ausgabe → Projektspezifische Beurteilung der Gewebe
- SOPs für Qualitätsparameter sollten für Paraffin und Kryo-eingebettetes Gewebe möglichst gleich sein, regelmäßig überprüft und angepasst werden

→ Ohne qualitätsgesicherte Gewebe keine hochwertige, zielführende Biomedizinische Forschung möglich!!!

Vielen Dank

- NCT
 - Pathologisches Institut
 - Universitätsklinikum Heidelberg
 - NCT Heidelberg
 - DKFZ
 - cBMBs
 - AG Gewebebanken der CCCs
-
- und
für ihre Aufmerksamkeit!

