

INTERNATIONAL BREAST CANCER STUDY GROUP

Richtlinien der IBCSG-Gewebebank



I B C S G

Genehmigt durch das Exekutivkomitee der IBCSG am 24. März 2006

Genehmigt durch die Ethikkommission der IBCSG am 24. März 2006

Genehmigt durch den Stiftungsrat der IBCSG am 7. August 2006

1. Einleitung

Die IBCSG unterhält eine Gewebebank mit formalinfixierten und paraffin-eingebetteten Gewebeproben. Sie stammen von der überwiegenden Zahl der Patientinnen, die an den von der Forschungsgruppe seit 1981 durchgeführten klinischen Studien teilgenommen haben. Dieses hochwertige Material wird für Korrelationsstudien genutzt, in denen Marker in Beziehung gesetzt werden mit den während der Durchführung und Nachkontrolle unserer Studien dokumentierten klinischen Ergebnissen. Ziel dieser Forschungsarbeit ist es, das Wissen bezüglich Prävention, Diagnose und Behandlung von Brustkrebs zu verbessern.

Dieses Dokument vermittelt einen Überblick über die aktuellen Richtlinien der IBCSG und erläutert die Organisation der IBCSG-Gewebebank.

2. Richtlinien

Die IBCSG sammelt formalinfixierte und paraffin-eingebettete Gewebeproben der meisten Patientinnen, die an klinischen Studien der IBCSG teilnehmen. Die Gewebeproben werden für die pathologische Untersuchung durch den für die Studie zuständigen Pathologen sowie für die im Studienprotokoll beschriebene translationale Forschung eingesetzt. Die pathologische Untersuchung beinhaltet immunohistochemische Charakterisierung und ist Bestandteil der IBCSG Studien. Aus den paraffin-eingebetteten Gewebeproben die die IBCSG zugestellt bekommt, werden Stenzen (Gewebezyylinder) entnommen und daraus Multigewebeblöcke, so genannte tissue microarrays (TMA), erstellt. Alle paraffin-eingebetteten Gewebeproben, TMA Blöcke, und weiteren Proben/ Derivate werden im PMTS erfasst und in der Gewebebank archiviert um für weitere translationale Forschungsprojekte zur Verfügung zu haben.

Das Material wird dann für zukünftige, zum Zeitpunkt der Entnahme noch nicht spezifizierte Forschung aufbewahrt.

Das Sammeln, der Transport, die Lagerung und die Erforschung der Gewebeproben erfolgen unter strikter Beachtung der Patientenrechte und des Datenschutzes.

Aufbewahrungsort für das Material ist das IBCSG Central Pathology Office in Mailand, Italien. Das gesammelte Material wird grundsätzlich als Spende der Patientinnen für Forschungszwecke betrachtet. Es gibt keine internationale Übereinkunft hinsichtlich der Eigentumsrechte an diesem Material. Die IBCSG fungiert daher als Treuhänderin der Proben.

Das Material wird für Forschungsprojekte verwendet, die von Forschern der IBCSG oder anderen Wissenschaftlern vorgeschlagen werden. Eine Zusammenarbeit mit kommerziellen Unternehmen ist nicht ausgeschlossen, aber es wird kein Material verkauft, um damit finanzielle Gewinne zu erzielen. Alle Institutionen, die Material für Forschungsprojekte erhalten, müssen dieselben ethischen Standards befolgen wie die IBCSG.

In seltenen Fällen kann sich aus einem Forschungsprojekt ein geistiges Eigentum ergeben. Die Rechte auf geistiges Eigentum bleiben bei der IBCSG und jeglicher finanzieller Gewinn wird wieder in die Forschung der IBCSG investiert.

Alles Material wird auf unbegrenzte Zeit aufbewahrt. Es wird kein FFPE Block vernichtet. Das Material wird an den Pathologen zurückgesandt, falls dies gewünscht wird.

Sollte sich die IBCSG dazu entschliessen, die IBCSG-Gewebebank nicht weiterzuführen, so wird sie die Gewebebank an Forschungsorganisationen weitergeben, die nicht gewinnorientiert arbeiten und dieselben ethischen Standards befolgen. Sie wird die Gewebebank jedoch nicht verkaufen.

3. Führung

Die letzte Verantwortung für die IBCSG-Gewebebank obliegt dem IBCSG-Stiftungsrat.

Die IBCSG-Arbeitsgruppe für biologische Projekte (*Biological Projects Working Group*, BPWG) dient als Beratungsgremium für das Exekutivkomitee. Sie befindet über den wissenschaftlichen Wert und die Priorität der einzelnen Forschungsprojekte sowie die korrekte Verwendung des Materials.

Das IBCSG-Exekutivkomitee entscheidet über alle eingereichten Projekte und bezieht gegebenenfalls den Stiftungsrat mit ein.

Jedes Forschungsprojekt, für das Material aus der IBCSG-Gewebebank verwendet werden soll, muss von der IBCSG-Ethikkommission gebilligt werden.

Der Projektleiter jeder Forschungseinrichtung, die Gewebematerial für ein bestimmtes Projekt erhält, unterschreibt jeweils eine schriftliche Vereinbarung mit der IBCSG, in der die Verwendung des Materials und die anwendbaren Regeln für Restmaterial festgelegt sind. Material, das für weitere Projekte verwendet werden kann, muss zu der IBCSG Gewebebank zurückgeschickt werden.

Alle Veröffentlichungen, die aus solchen Projekten hervorgehen, müssen die IBCSG-Richtlinien für Präsentationen und Publikationen befolgen. (Anhang 3)

4. Ethische Überlegungen

Die IBCSG ist Treuhänderin des gesamten Gewebematerials der Patientinnen. Sie sorgt dafür, dass die Proben auf optimale Weise für Forschungszwecke genutzt und gleichzeitig die Patienteninteressen gewahrt werden.

Der Schutz der Patientenrechte und der Patientendaten bildet die Basis für den Unterhalt und die Nutzung der IBCSG-Gewebebank. Die gesammelten Gewebeproben werden entsprechend der schriftlichen Einverständniserklärung verwendet, die die Patientin unterschrieben hat.

Patienteninformation (PIS) und Einverständniserklärung (IC) wurden nach den IBCSG-Standards entwickelt und müssen den lokalen Gesetzen und Bestimmungen angepasst sein. (siehe Anhang 1, Vorlage für PIS / IC)

Der Schutz der Patientendaten wird durch eine Verschlüsselung aller Materialproben mit einem eindeutigen Patientencode gewährleistet, noch bevor die Proben zur IBCSG Gewebebank gesendet werden. Der Patientencode stimmt mit demjenigen überein, der in der klinischen Datenbank der Studie verwendet wurde. Alle Proben werden durch einen Labor-Referenz-Code, dem Translational Research Identifier (TRI) anonymisiert, und nur so an Forscher weitergeleitet

Alle Proben, die vom IBCSG Central Pathology Office an eine Forschungseinrichtung geschickt werden, sind ausschliesslich mit diesem TRI Code gekennzeichnet und können vom Empfänger nicht mit dem Namen oder der Herkunft der Patientin verknüpft werden. Der Zugang zur Patientenidentifikation ist nur den Mitarbeitern der behandelnden Klinik vorbehalten. Mitarbeiter der IBCSG, des Koordinations-Zentrums, des Central Pathology Office, des Datamanagement-Zentrums und des statistischen Zentrums können die Gewebeprobe mit den Krankheitsdaten in der klinischen Datenbank verknüpfen, aber nicht mit dem Namen der Patientin (siehe auch Absatz 5).

Die IBCSG-Ethikkommission hat die Aufgabe, die ethischen Auswirkungen jedes Forschungsprojekts zu beurteilen, das die Verwendung von Gewebematerial mit einschliesst. Erst nach Zustimmung dieser Ethikkommission darf ein solches Projekt durchgeführt werden.

Das Prüfungsgremium (*Institutional Review Board*, IRB) und/oder die Ethikkommission (EK) derjenigen Institution, die die Patientin in die Studie aufgenommen hat, werden bei jedem neuen Forschungsprojekt, bei dem das Material der Patientin verwendet werden soll, um ihre Zustimmung gebeten. Die zuvor getroffene positive Entscheidung der IBCSG-Ethikkommission wird an die Institutionen weitergeleitet. Die Entscheide der IRB/EK umfassen auch Patientinnen, die verstorben sind.

Eine erneute Zustimmung der einzelnen Patientin für ein neues Forschungsprojekt wird nicht eingeholt, es sei denn, die zuständige Ethikkommission verlangt dies.

Falls eine Patientin ihre frühere Zustimmung für die weitere Verwendung ihres Materials widerruft, wird ihr gesamtes in Paraffin eingebettetes Material an das zuständige Pathologie-Institut zurückgesandt. Abgeleitetes Material (RNA, DNA, etc.) wird dagegen vernichtet. Für laufende Forschungsprojekte, bei denen Material einer solchen Patientin verwendet wurde, nutzt man jedoch die von der früheren Verwendung des Materials gewonnenen Daten weiter.

Werden Erkenntnisse gewonnen, die von unmittelbarer klinischer Relevanz für die Patientin sind, so wird ihr behandelnder Arzt informiert. Er trägt dann die Verantwortung, auf Grundlage der vor Ort geltenden Bestimmungen mit der Patientin Kontakt aufzunehmen.

In früheren Studien hat man Gewebematerial gesammelt, ohne die ausdrückliche Zustimmung der Patientinnen für zukünftige nicht spezifizierte Forschungsprojekte einzuholen. Das Material dieser Patientinnen ist besonders wertvoll, da hierzu Aufzeichnungen zu den Nachfolgeuntersuchungen über einen langen Zeitraum zur Verfügung stehen. Es wird in zukünftigen Forschungsprojekten verwendet, sobald die Zustimmung der lokalen IRB/EK für das einzelne Projekt vorliegt.

5. Organisation und Verwaltung

Das IBCSG-Exekutivkomitee leitet die IBCSG-Gewebebank. Der Direktor des Central Pathology Office und der Translational Research Coordinator verwalten sie. Die Standardarbeitsanweisungen der IBCSG-Gewebebank regeln die Tätigkeit der Mitarbeiter des Central Pathology Office .

Die IBCSG-Gewebebank sorgt für eine sachgerechte Lagerung der in Paraffin eingebetteten Gewebeproben. Ein Qualitätsmanagementsystem gewährleistet die Einhaltung der entsprechenden Lagerbedingungen.

Alle Aspekte der Probensammlung, -verarbeitung und -verteilung sowie die Einzelheiten der Zustimmungserklärung der Patientinnen werden in einem besonderen Datenverarbeitungssystem für die Pathologie (*Pathology Material Tracking System*, PMTS) gespeichert, das durch einen Mitarbeiterstab aus Programmierern des Datamanagement-Zentrums betreut wird. Der eindeutige Patienten-/Studiencode ist der einzige Schlüssel, mit dem man die Verknüpfung zwischen demographischen und klinischen Daten der Patientin herstellen kann.

Die Institutionen, die die Patientinnen für klinische Studien rekrutiert haben, verwalten Listen mit den Namen der Patientinnen und dem dazugehörigen eindeutigen IBCSG-Patientencode. Dies ermöglicht der randomisierenden Institution eine bestimmte Patientin bei Bedarf zu identifizieren und Kontakt zu ihr aufzunehmen. Die Mitarbeiter der IBCSG-Gewebebank, des zentralen Datamanagements oder des statistischen Zentrums können die Patientinnen dagegen nicht identifizieren oder Kontakt mit ihnen aufnehmen.

6. Technische und betriebliche Richtlinien

Das PMTS unterstützt alle Aspekte, die im Zusammenhang mit der IBCSG-Gewebebank eine Rolle spielen. Es ist an andere Informatiksysteme der IBCSG angeschlossen. Damit ist eine zuverlässige Nachverfolgung sämtlicher Patientendaten gewährleistet: Randomisierung, Einverständniserklärung, Sammlung, Verarbeitung, Speicherung bzw. Lagerung und Weitergabe von Krankheitsdaten und Gewebeproben. Alle diese Abläufe sind durch die Standardarbeitsanweisungen der IBCSG-Gewebebank geregelt.

Nachdem eine Patientin randomisiert wurde, nimmt das Central Pathology Office Kontakt zum jeweiligen Pathologen und/oder Datamanager vor Ort auf und bittet um das Material, das laut Protokoll für die zentrale pathologische Beurteilung und die Lagerung in der IBCSG-Gewebebank erforderlich ist (Erhebungsbogen für die Pathologie, pathologische Berichte, Paraffinblöcke / repräsentative HE-Schnitte).

Die Proben, die zur pathologischen Untersuchung und weiteren Erforschung verschickt werden, sind nur mit der IBCSG-Randomisierungsnummer gekennzeichnet. Datenschutz und streng vertraulicher Umgang mit Patientendaten sind also gewährleistet. Im PMTS kann man genau verfolgen, inwieweit jede Patientin der Verwendung ihrer Gewebeprobe zugestimmt hat.

Blöcke / Schnitte werden dauerhaft in der IBCSG-Gewebebank gelagert; es sei denn, das jeweilige Pathologie-Institut fordert einen Teil oder das gesamte Material aus medizinischen oder juristischen Gründen oder auf Wunsch der Patientin zurück.

Die in Paraffin eingebetteten Blöcke und Objektträger werden bei Temperaturen unter 27 °C gelagert, geschützt vor Feuchtigkeit und Schädlingen (1), ohne identifizierbare Patientendaten.

7. Translationale Forschungsprojekte (Translational Research)

Anträge für Forschungsprojekte (Translational Research) sollten gemäss Checkliste für Projektanträge (Anhang 2) aufgebaut und beim Translational Research Coordinator eingereicht werden. Die BPWG ist für die Beurteilung der wissenschaftlichen Aspekte und der Priorität jedes Projekts zuständig. Die Anzahl der erforderlichen Proben wird in Zusammenarbeit mit dem statistischen Zentrum festgelegt. Gewebematerial ist rar und sollte daher auf die bestmögliche Weise verwendet werden. Deshalb wird vor der Zuteilung jedes Blocks sorgfältig abgewogen, wie viel Material für ein bestimmtes Projekt bereitgestellt wird.

Sobald ein Projektentwurf durch die BPWG genehmigt ist, wird er zur Bewilligung an das Exekutivkomitee weitergeleitet. Dieses entscheidet darüber, ob das Projekt der Wissenschaftskommission und/oder dem Stiftungsrat vorgelegt wird. Jedes genehmigte Projekt wird vor Projektbeginn der Ethikkommission unterbreitet.

Für bewilligte Projekte muss der Projektleiter der Forschungseinrichtung, in der die für das Projekt bereitgestellten Proben untersucht werden, eine Vereinbarung mit der IBCSG unterschreiben, in der Datenschutz, die Weitergabe von Daten und Material sowie die Zusammenarbeit mit dem statistischen Zentrum in Hinblick darauf geregelt sind, wie biomolekulare Erkenntnisse mit klinischen Daten zu verknüpfen sind.

Anhang 1: siehe Deutsches Patientinneninformationsblatt (Englische Version: *Biological Material Collection PIS-IC.doc*)

Anhang 2: Checkliste für Forschungsanträge bei der IBCSG

- Antragsteller, Institution(en)
- Titel
- Kurzfassung
- Datum des Projektbeginns, Dauer des Projekts
- Kurze Begründung
- Kurze Beschreibung der Forschungsvorhaben, Zeitplan
- Ziele, Endpunkte
- Patientenauswahl (welche Studien, welche Patientenuntergruppen)
- Kurze Beschreibung der Labormethoden und der beteiligten Laboratorien
- Benötigtes Material
 - Gewebe
 - Klinische Informationen
- Verwendung von Restmaterial nach Abschluss des Projekts
- Statistische Überlegungen
- Ethische Überlegungen
- Bedeutung für die Patientinnen
- Rückmeldung an die Patientinnen
- Budget
- Anerkennung der Vorschriften und Bedingungen für Antragsteller

Anhang 3: siehe *IBCSG Guidelines for Publication and Presentations.doc*

Quellenangabe:

1. National Cancer Institute Best Practices for Biospecimen Resources, 2007 National Cancer Institute, United States Department of Health and Human services .

2. 2008 Best Practices for Repositories, *Collection, Storage, Retrieval and Distribution of Biological Materials for Research* International Society for Environmental and Biological Repositories (ISBER), USA. Published in CELL PRESERVATION TECHNOLOGY Volume 6, Number 1, 2008, Mary Ann Liebert, Inc., DOI: 10.1089/cpt.2008.9997

3. Brian R. Leyland-Jones et al. Recommendations for Collection and Handling of Specimens From Group Breast Cancer Clinical Trials , J Clin Oncol. 2008 December 1; 26(34): 5638–5644.