

Janus serumbank – jakten på biomarkører for kreft

Hilde Langseth, Kristina Kymre, Tove Slyngstad, Trine B. Rounge, Randi E. Gislefoss og Marianne Lauritzen

Kreftregisteret

Korrespondanse: Hilde Langseth, e-post hl@kreftregisteret.no

ENGLISH SUMMARY

Janus is a population-based prospective cancer biobank established in 1973. The biobank consists of residual blood serum samples from more than 300 000 men and women, who participated in different health surveys in Norway or as Red Cross blood donors during the period 1972–2004. It was established on the initiative of Professor of Pathology, Olav Torgersen (1907–78), referring to the longstanding maxim that ‘prevention is better than cure’. The purpose of the biobank was to build up a resource for studies of cancer aetiology and early detection of cancer, by measuring biochemical and immunological changes several years before the patient’s diagnosis. The Janus cohort, with comprehensive registry-based follow-up, enables longitudinal assessment of the preclinical stage in cancer patients or the latent period before the tumour has been established, and is ideal for the search of novel biomarkers of cancer. The Cancer Registry of Norway took over the cohort in 2004. In 2019 the biobank was moved into new semi-automated storage facilities and all samples were barcoded.

The biobank is annually linked to the Cancer Registry for updates on new cancer cases and by the end of 2020 the number of incident cancer cases in Janus was 107 366.

A continuous work in Janus has been on quality assurance of the biospecimens by investigating sample quality parameters like the effect of different pre-processing of the samples as well as storage time and temperature. We have investigated the stability of various hormones, proteins, metabolites, electrolytes and RNAs. This work has contributed to important knowledge in establishing Good Biobank Practice in Norway. In recent years we have also shown that the trace amounts of DNA in Janus is of sufficient quality for genotyping and methylation studies.

Today Janus is used in a large number of national and international studies and is an active part in several international cancer consortia. The scientific output from the biobank contains a substantial proportion of high impact papers that have contributed to increased knowledge on cancer biomarkers for use in cancer control. Many of the projects have focused on investigating the association between infections and cancer, environmental exposures and cancer and early detection biomarkers. In recent years we have identified RNAs as early detection and potentially screening biomarkers of cancer. We have developed and optimized an RNA sequencing method for samples with low input RNA and produced RNA profiles of pre-clinical samples from 1631 cancer patients and 673 cancer-free controls. The sequencing data is combined with detailed cancer information from the Cancer Registry of Norway and information on environmental exposures from health surveys, in advanced biocomputational analysis. Results published on the healthy control group shows that RNA expression levels are significantly affected by age and smoking. For lung cancer the results showed dynamic changes in differentially expressed circulating RNAs specific to histology and stage. In the future we aim to utilize Janus in omics analyses and produce large scale datasets that can be shared and used in many research projects.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution Licence, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

INTRODUCTION

Janusprosjektet ble etablert i 1973 på initiativ av patolog Olav Torgersen (1907-1978), som hadde som mantra at ‘*prevention is better than cure*’ (1). Den aller første prøven ble tatt i 1972. Kreftforeningen finansierte oppstarten av innsamlingen – noe som var essensielt for å komme i gang med "biobanking" av prøvene (dvs. lagring i dypfryser). Janus ble integrert i Kreftregisteret i 2004 og jobber nå i tett samarbeid med flere fagmiljøer, både internt, nasjonalt og internasjonalt.

Optimal drift og utnyttelse av biobanken i forskning krever ressurser fra mange kompetanseområder som epidemiologi, onkologi, kreftregistrering, biobanking, biostatistikk, biokjemi, bioinformatikk, jus, IT mm. Helt fra starten av var biobanken dedikert til kreftforskning for å undersøke årsaker til kreft og tidlig

deteksjon ved å måle biokjemiske og immunologiske forandringer i blodet mange år forut for en kreftdiagnose. Prosjektet fikk navnet Janus etter den romerske guden med to ansikter – ett som ser inn i fremtiden og ett som ser bakover i tid. Dette symboliserer kombinasjonen av en retrospektiv og prospektiv studie av kreft.

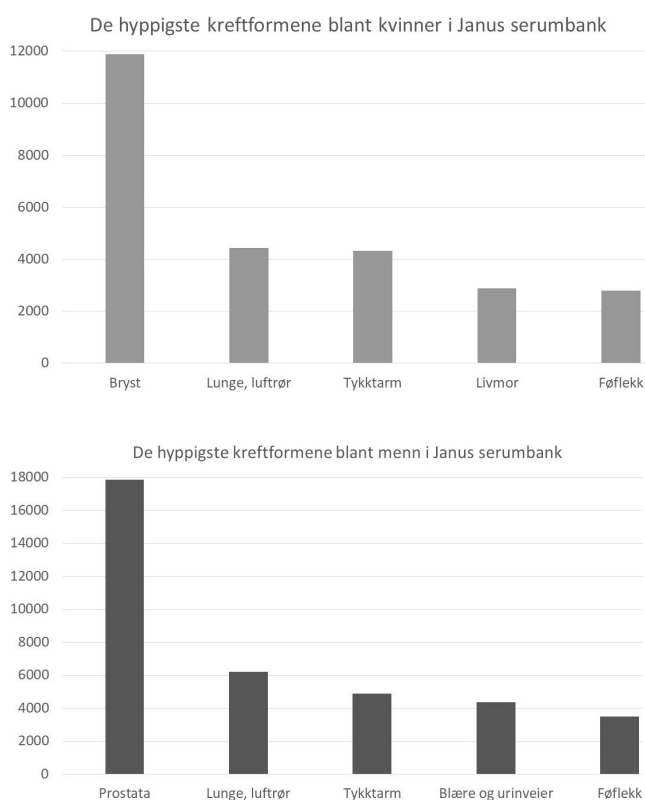
Prøvene er lagret ved –25 °C. Kohorten består av prøver fra 318 628 personer som har deltatt i helseundersøkelser i Norge og fra Røde Kors blodgivere i Oslo og omegn. Innsamlingen av biologisk materiale og data til Janusbanken er nå avsluttet, men forskningsaktiviteten er desto større. Janusbankens innhold, organisering og forskningsaktivitet er beskrevet i detalj i tidligere artikler (2-4), og på våre nettsider: [Janus serumbank](#).

Janus har en styringsgruppe som vurderer søknader om tilgang til det verdifulle biologiske materialet og de tilhørende data. Styringsgruppen er bredt sammensatt

med kompetanse fra fagområdene epidemiologi, statistikk, molekylærbiologi, bioinformatikk og patologi, og har også brukervedvirkning.

KREFTSTATISTIKK

Biobanken er unik i verdenssammenheng med hensyn til størrelse, oppfølgingstid og antall krefttilfeller. Årlige koblinger til Kreftregisteret viser at det per 31.12.2020 er registrert 107 366 krefttilfeller blant givne i Janusbanken. Den hyppigste kreftformen blant kvinner er brystkreft med nesten 12 000 tilfeller, etterfulgt av kreft i lunge, tykktarm og livmor, samt melanom. Blant menn er prostatakreft den hyppigste kreftformen med nesten 18 000 tilfeller, etterfulgt av kreft i lunge, tykktarm og blære/urinveier, samt melanom (fig 1; [Kreftstatistikk fra Janus](#)). Dette følger kreftforekomsten hos den øvrige befolkningen i Norge (5).



Figur 1. Antall tilfeller av de hyppigst forekommende kreftformer hos kvinner og menn i Januskohorten.

KVALITETSSTUDIER

Et svært viktig arbeid i Janusbankens historie har vært kvalitetsstudier for å undersøke om kvaliteten på prøvematerialet gjør det egnet til bruk i forskning, etter mange tiårs lagring på suboptimal temperatur og med ulik behandling før prøven ble fryst ned. Vi har også studert hvordan prøvene påvirkes av at de tines og frysnes flere ganger. Randi Gislefoss har i tett samarbeid med klinisk-kjemisk avdeling på Rikshospitalet publisert flere studier hvor det er undersøkt stabilitet av en rekke serumkomponenter som hormoner, proteiner,

elektrolytter og metabolitter. Det er variasjon i stabiliteten til de ulike komponentene, noen er veldig stabile og andre er mer utsatt for degradering. Utfyllende informasjon om resultatene i de ulike studiene er tilgjengelig på Janus serumbanks [nettsider om kvalitets-sikring](#). På denne siden finner du også innholdsfortegnelsen til Janus kvalitetsmanual. Det siste tiåret har vi også vist at DNA og RNA finnes i Janus-serum i tilstrekkelig mengde og kvalitet for gjennomføring av sekvenseringsanalyser (6,7) og epigenetiske analyser (8). Derved kan vi utføre storskala biomarkørstudier med kombinasjon av flere nivåer av "omics"-data. For få år siden trodde ingen det var mulig å gjennomføre slike analyser i Janus-serum, men det viser seg altså at vi kan utføre storskala biomarkørstudier med kombinasjon av flere nivåer av "omics-data". Dette åpner mange nye muligheter for biobanken.

FORSKNING PÅ KREFTBIOMARKØRER

Prøvene i Janusbanken har vært benyttet i kreftforskning siden 1980-tallet, og den første publikasjonen kom allerede i 1974. Siden prøvene er samlet inn først og kreftsykdom er fulgt opp prospektivt, gir det oss en unik mulighet til å studere risikomarkører for eksponering som kan ha funnet sted mange år før en kreftdiagnose. Vi kan også lete etter markører for kreftsykdom i tidsrommet tett opp mot en kreftdiagnose. Figur 2 viser en oversikt over antall pågående og gjennomførte prosjekter og antall serumprøver, fordelt på kreftform. Som vist i figuren er prostatakreft den kreftformen som har vært studert mest (målt både etter antall prøver med senere påvist kreft og antall prosjekter). Videre har kreft i lunge, bryst, tykktarm og eggstokker vært studert i mer enn ti prosjekter. Grunnet lang oppfølgingstid har Janusbanken relativt mange krefttilfeller av mer sjeldne kreftformer som myelomatose, brystkreft hos menn, leverkreft og kreft i bukspyttkjertel.

Vi vil presentere en kort gjennomgang av utvalgte tematiske områder der Janusbanken har vært mye brukt. [Liste over publiserte artikler](#) basert på Januskohorten finner du på våre nettsider.

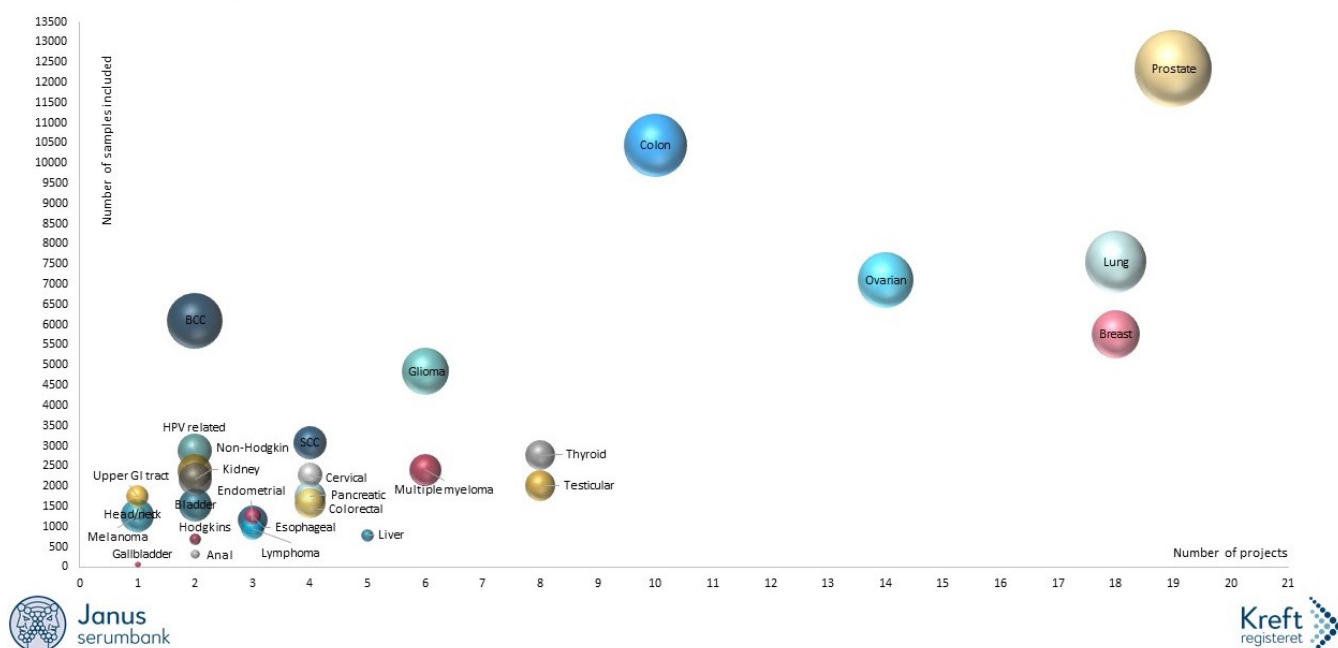
Infeksjoner og kreft

En stor andel av prosjektene i Janus har vært rettet mot temaet infeksjoner og kreft, særlig HPV-infeksjon og risiko for kreft i livmorhalsen i et nordisk samarbeide, men også risiko for andre HPV-relaterte kreftformer som hode-hals-kreft (9,10). De senere år har det blitt publisert flere studier som viser at infeksjoner kan være assosiert med hjernekreft (11). Det ble også nylig vist at Epstein-Barr virus (EBV) IgA- og IgG-antistoffer var signifikant økt mange år forut for diagnostisert nasopharynx-kreft (12).

Forskning på miljøgifter og kreft

Kreftregisteret har siden tidlig på 2000-tallet samarbeidet med National Cancer Institute i USA i en [studie av miljøgifter og kreft](#). Innsamlingen til Janus serumbank startet på 1970-tallet, og prøvene er derfor ideelle

Antall prosjekter og prøver per kreftform



Figur 2. Illustrasjon av antall prosjekter som har benyttet Janusmaterialet fordelt på kreftform.

for å undersøke nivåer av miljøgifter som PCB og DDT, som ble forbudt i Norge på 1970- og 80-tallet, og hvor befolkningen hadde de høyeste serumverdiene nettopp på 1970-tallet. Serumprøver fra i overkant av 2000 individer med forskjellige typer kreft er analysert, i tillegg til prøver fra en frisk kontrollgruppe på vel 1000 personer.

Tidlige diagnostiske markører for kreft

I 2012 utlyste Forskningsrådet midler i programmet 'Humane biobanker og helsedata', hvor målet var å optimalisere utnyttelsen av biobanker og helsedata i Norge. Forskningsrådet ønsket å finansiere storskala "omics"-analyser av prøver fra biobanker, som kunne generere store datamengder for utnyttelse i mange forskningsprosjekter. Forskere ved Kreftregisteret fikk bevilgning i to runder. For Janus ble dette starten på et stort og viktig prosjekt hvor målet har vært å identifisere mikroRNA (miRNA) og andre RNA som risikomarkører og tidlige markører for en rekke kreftformer. Dette har vært et flaggskip-prosjekt og det første omics-prosjektet i Janus ledet av forskere ved Kreftregisteret i samarbeid med Norsk sekvenseringscenter. En startfinansiering fra Kreftregisterets fond ga oss muligheten til å teste ut kvaliteten på Janusprøvene og optimalisere analysemetodene ("pipeline") før vi startet storskala-analyser (8). Vi har nå gjennomført dypsekvensering av Janusprøver fra mer enn 2 700 kreftpasienter og nesten 700 kreftfrie kontrollpersoner (13). Prosjektet har senere fått ny finansiering fra både Kreftforeningen og Helse Sør-Øst.

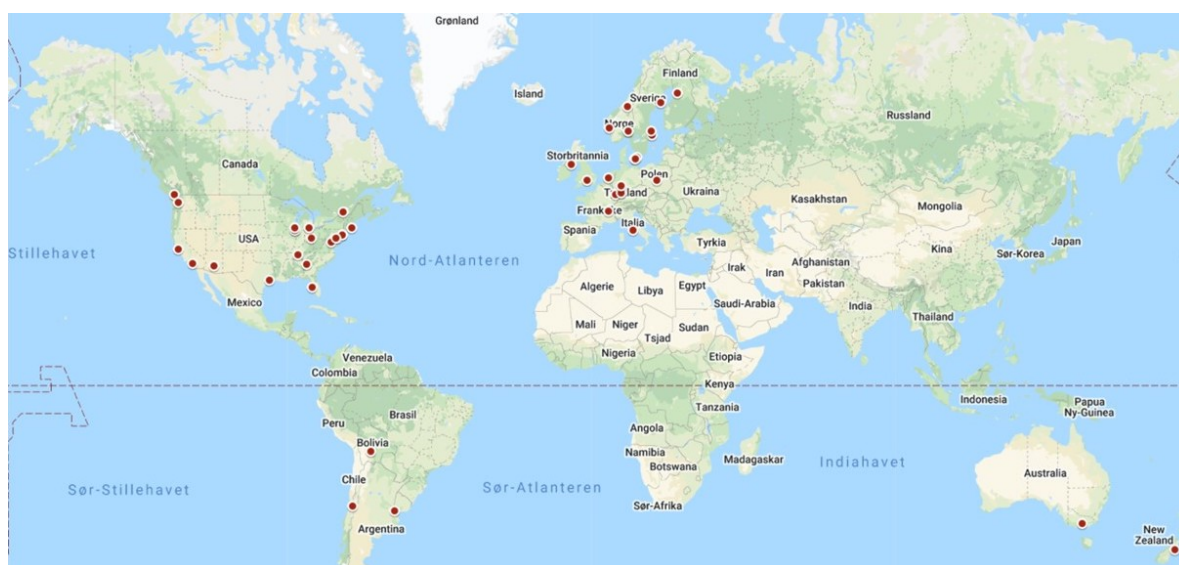
Utvalget som er analysert for RNA utgjør et unikt datasett, siden vi har analysert prøver fra tidsrommet opptil 10 år før kreftdiagnose, og derved har mulighet

til å studere hvor lang tid forut for diagnose vi kan fange opp signaler om sykdomsutvikling. Videre er vårt datasett unikt fordi vi har sekvensert alle RNA-molekyler med størrelse på 17-47 nukleotider (nt). miRNA (19-22 nt) er godt kjent i litteraturen og er en lovende biomarkør for kreft, men kanskje viser det seg at en rekke andre RNA-molekyler også er viktig for å forstå kreftutviklingen, og for å oppdage sykdommen tidlig.

Resultatene viser at det er stor dynamikk i RNA-profilene i de prediagnostiske prøvene som er avgitt opptil ti år før kreftdiagnose. Prosjektet har bidratt til økt kunnskap om den naturlige variasjonen av RNA-profiler hos personer som ikke utvikler kreft (14), og hvilke faktorer som påvirker uttrykket (alder, røykevaner, prøve kvalitet etc.) (15). Videre har prosjektet utviklet en bioinformatisk og biostatistisk pipeline for analyse av komplekse data, og ført til en rekke tverrfaglige og internasjonale forsknings samarbeid, samt frembrakt ny finansiering. Resultatene for lungekreft viser dynamiske endringer uttrykt i sirkulerende RNA, som er spesifikke for histologiske undergrupper og stadium. Det største antallet differensielt uttrykte RNA ble vist omtrent sju år forut for diagnose for tidlige stadier av lungekreft, og ett til fire år forut for diagnose for lokalavanserte og sene stadier (16). Småcellet og ikke-småcellet lungekreft har distinkte prediagnostiske signaler, og majoriteten av differensielt uttrykte RNA er assosiert med kreftrelaterte signalveier. De dynamiske RNA-signalene indikerer forskjellige faser av tumorutvikling over tid, og RNA-signaturer kan være assosiert med svulstens aggressivitet. Disse resultatene øker den molekylære forståelsen av sykdomsutviklingen, og kan legge grunnlag for fremtidig forskning på tidlig diagnose og screening for lungekreft. Resultatene



Figur 3. Barkoding (strekkode) av prøveglassene, innsiden av selve fryseboksen og robotarmen som løfter opp stativene med prøver ("prøverackene").



Figur 4. Oversikt over land Janusbanken samarbeider med.

viser også at RNA-molekyler kan predikere lungekreft opptil 10 år før diagnosen (17).

INFRASTRUKTUR OG VIKTIGE FINANSIERINGER

Nytt fryselager

Krefregisteret har siden 2015 vært partner i Biobank Norge, en nasjonal infrastruktur for biobanker finansiert av Norges forskningsråd. Gjennom denne finansieringen har vi anskaffet nytt halvautomatisk fryselager lokalisert på Myrens Verksted i Oslo. Vi fikk også finansiering til å merke om alle 770 000 prøveglass i Janusbanken med strekkoder ("barcode"). Prøvene ble flyttet til det nye fryselageret i 2019 (fig 3).

Digitalisering av Janus serumbank

Janus serumbank er en viktig kilde til forskningsdata på Krefregisteret, og for å optimalisere tilgjengeligheten og bruken av disse dataene arbeider Krefregisteret med å etablere et Janus datavarehus. Formålet på lang sikt er å digitalisere biobanken for bedre dataflyt i forskningsprosjekter. Dette vil vi oppnå ved å tilgjengeliggjøre data for visualisering gjennom en biobankutforsker, og etablere et elektronisk biobanksystem som tilbakefører

analyseresultater til Krefregisteret. Vi arbeider kontinuerlig med strukturering av biomarkørdata for gjenbruk innen forskning. Vi ønsker å sikre at den tekniske løsningen og avtaleverket er i henhold til nasjonale lover og beste praksis for biobanker, og i tråd med FAIR-prinsippene (findability, accessibility, interoperability, reusability).

INTERNASJONALT SAMARBEID OG NETTVERK

De fleste forskningsprosjektene som har brukt biologisk materiale og data fra Janusbanken, har vært internasjonale samarbeidsprosjekter. Kartet (fig 4) er merket med de landene vi samarbeider med. Disse samarbeidene er særdeles viktige for å utnytte materialet i nyutviklede teknologier i forskningslaboratorier over hele verden.

National Cancer Institute (NCI) Cohort Consortium

Krefregisteret ved Janusbanken har vært medlem i kohort-konsortiet siden 2012. Konsortiet består av forskningsgrupper ansvarlig for 61 kohorter fra mer enn 15 land. Gjennom dette nettverket har vi deltatt i studier av sjeldne kreftformer hvor det er nødvendig med

individer fra flere kohorter for å få tilstrekkelig statistisk styrke. Ett eksempel er studier av mannlig brystkreft, hvor det ble vist at nivåene av sirkulerende estradiol var signifikant forhøyet hos pasientene sammenlignet med kontrollene (18). Gjennom flere beskrivende artikler har vi fått mulighet til å synliggjøre Janusbanken i internasjonale miljøer (19,20).

AGRICOH: A Consortium of Agricultural Cohort Studies

AGRICOH er et internasjonalt konsortium som ble etablert i 2010. Formålet er å studere eksponeringer i landbruket og risiko for å utvikle sykdom, ikke bare kreft, men også andre sykdommer som nevrologiske lidelser og luftveislidelser. Janusbanken inngår som en av mange kohorter fra hele verden (21).

Med økonomisk støtte fra Kreftforeningen har vi koblet Janusbanken med folke- og boligtellingsdata og landbrukstellingene i SSB, for å identifisere hvor mange av deltakerne i Janus som er landbruksarbeidere. Vi fant at om lag 40 000 av deltakerne som har en blodprøve i Janus, har arbeidet som bønder eller i andre næringer innenfor landbruket. Denne kohorten ønsker vi å benytte i kreftrelaterte prosjekter i fremtiden.

Nordisk og Europeisk biobank-og registernettverk

På 2000-tallet var Janusbanken med i et nordisk nettverk – Nordic Biological Specimens Banks working group on Cancer Causes and Control (NBSBCCC), og et europeisk nettverk – Cancer Control using population-based registries and biobanks (CCPRB) for biobank og register, som ga viktig og nyttig erfaring i deltakelse i store forskningsprosjekter, bruk av biologisk materiale, og generelt arbeid med biobank- og registerinfrastruktur (22,23).

Janus har hatt et mangeårig samarbeid med den europeiske studien Endogenous Hormones, Nutritional Biomarkers and Prostate Cancer Collaborative Group (EHNBPCCG) ledet av Oxford University UK, med

spesielt fokus på etiologisk forskning på prostatakreft (24).

FREMTIDSPERSPEKTIVER

Målet med biobanken er at den skal brukes så mye som mulig og derved bidra til ny kunnskap om årsaker til kreft og hvordan vi kan oppdage kreft på et tidlig stadium. De fleste biobanker det er naturlig å sammenlikne seg med, genererer storskala data, særlig genomikk og andre omicsanalyser, som skal kunne brukes i mange forskningsprosjekter. Omics-analyser er en naturlig retning også for Janusmaterialet. Det mest nærliggende er proteomikk og metabolomikk, som er teknologier som krever lite volum og frembringer store datamengder fra prøvene. Det vil også være spennende å gjøre mer RNA-forskning, idet vi har en godt etablert pipeline, men slike analyser krever store mengder serum. Noe av det spennende med biobanker er at det hele tiden dukker opp nye problemstillinger, som kanskje kan bli belyst ved utvikling av nye teknologiske løsninger.

Andre biobanker ved Kreftregisteret

I tillegg til Janusbanken har Kreftregisteret flere andre biologiske samlinger knyttet til tarmscreeningprogrammet, HPV-relatert forskning og en samling med prøver fra bønder. Kreftregisteret har som målsetting at alle biobankene skal utnyttes på en hensiktsmessig måte i tråd med strategiske mål om identifisering av nye biomarkører for kreftforebygging og tidlig deteksjon. Du kan lese mer om disse biobankene her:

- NORCCAP – [forskning på tarmscreening](#)
- CRCbiome – [tarmbakterier og livsstil ved tarmscreening](#)
- TREASURE-HPV – [biobank for HPV-relatert forskning](#)
- Farmers Biobank: Kreftregisteret har ansvar for en biobank med blodprøver fra 8 482 bønder (5 564 menn og 2 918 kvinner). Prøvene lagres sammen med Janusprøvene.

REFERANSER

1. Torgersen O. JANUS-Prosjektet. *Tidsskr Nor Legeforen* 1975;**95**:1611-3.
2. Hjerkind KV, Gislefoss RE, Tretli S, Nystad W, Bjørge T, Engeland A, et al. Cohort profile update: The Janus Serum Bank Cohort in Norway. *Int J Epidemiol* 2017;**46**(4):1101-2f.
3. Langseth H, Gislefoss RE, Martinsen JI, Dillner J, Ursin G. Cohort profile: The Janus Serum Bank Cohort in Norway. *Int J Epidemiol* 2017;**46**(2):403-4g.
4. Langseth H GR, Martinsen JI, Stornes A, Lauritzen M, Andersen Aa, Jellum E, Dillner J. The Janus Serum Bank – From sample collection to cancer research. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2009.
5. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2020 – Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Kreftregisteret, 2021.
6. Rounge TB, Lauritzen M, Erlandsen SE, Langseth H, Holmen OL, Gislefoss RE. Ultralow amounts of DNA from long-term archived serum samples produce quality genotypes. *Eur J Hum Genet* 2020;**28**(4):521-4.
7. Umu SU, Langseth H, Bucher-Johannessen C, Fromm B, Keller A, Meese E, et al. A comprehensive profile of circulating RNAs in human serum. *RNA Biol* 2018;**15**(2):242-50.
8. Rounge TB, Lauritzen M, Langseth H, Enerly E, Lyle R, Gislefoss RE. microRNA biomarker discovery and high-throughput DNA sequencing are possible using long-term archived serum samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;**24**(9):1381-7.

9. Anderson KS, Wallstrom G, Langseth H, Posner M, Cheng JN, Alam R, et al. Pre-diagnostic dynamic HPV16 IgG seropositivity and risk of oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2017;**73**:132-7.
10. Robbins HA, Ferreira-Iglesias A, Waterboer T, Brenner N, Nygard M, Bender N, et al. Absolute risk of oropharyngeal cancer after an HPV16-E6 serology test and potential implications for screening: results from the Human Papillomavirus Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol* 2022;10.1200/JCO.21.01785.
11. Coghill AE, Kim Y, Hodge JM, Bender N, Smith-Warner SA, Teras LR, et al. Prospective investigation of herpesvirus infection and risk of glioma. *Int J Cancer* 2022;**151**(2):222-8.
12. Simon J, Brenner N, Reich S, Langseth H, Hansen BT, Ursin G, et al. Nasopharyngeal carcinoma patients from Norway show elevated Epstein-Barr virus IgA and IgG antibodies prior to diagnosis. *Cancer Epidemiol* 2022;**77**:102117.
13. Langseth H, Umu SU, Bucher-Johannessen C, Babigumira R, Leithaug M, Lauritzen M, et al. Data Resource Profile: thousands of circulating RNA profiles of pre-clinical samples from the Janus Serum Bank Cohort. *medRxiv* 2021:2021.01.22.20243154.
14. Umu SU, Langseth H, Bucher-Johannessen C, Fromm B, Keller A, Meese E, et al. A comprehensive profile of circulating RNAs in human serum. *RNA Biology* 2018;**15**(2):242-50.
15. Rounge TB, Umu SU, Keller A, Meese E, Ursin G, Tretli S, et al. Circulating small non-coding RNAs associated with age, sex, smoking, body mass and physical activity. *Sci Rep* 2018;**8**(1):17650-.
16. Umu SU, Langseth H, Keller A, Meese E, Helland Å, Lyle R, et al. A 10-year prediagnostic follow-up study shows that serum RNA signals are highly dynamic in lung carcinogenesis. *Mol Oncol* 2020;**14**(2):235-47.
17. Umu SU, Langseth H, Zuber V, Helland Å, Lyle R, Rounge TB. Serum RNAs can predict lung cancer up to 10 years prior to diagnosis. *eLife* 2022;**11**:e71035.
18. Brinton LA, Key TJ, Kolonel LN, Michels KB, Sesso HD, Ursin G, et al. Prediagnostic sex steroid hormones in relation to male breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2015;**33**(18):2041-50.
19. Hurwitz LM, Agalliu I, Albanes D, Barry KH, Berndt SI, Cai Q, et al. Recommended definitions of aggressive prostate cancer for etiologic epidemiologic research. *J Natl Cancer Inst* 2021;**113**(6):727-34.
20. Townsend MK, Trabert B, Fortner RT, Arslan AA, Buring JE, Carter BD, et al. Cohort profile: The Ovarian Cancer Cohort Consortium (OC3). *Int J Epidemiol* 2022;**51**(3):e73-86.
21. Leon ME, Beane Freeman LE, Douwes J, Hoppin JA, Kromhout H, Lebailly P, et al. AGRICOH: a consortium of agricultural cohorts. *Int J Environ Res Public Health* 2011;**8**(5):1341-57.
22. Langseth H, Luostarinen T, Bray F, Dillner J. Ensuring quality in studies linking cancer registries and biobanks. *Acta Oncol* 2010;**49**(3):368-77.
23. Andersson K, Bray F, Arbyn M, Storm H, Zanetti R, Hallmans G, et al. The interface of population-based cancer registries and biobanks in etiological and clinical research--current and future perspectives. *Acta Oncol* 2010;**49**(8):1227-34.
24. Watts EL, Perez-Cornago A, Fensom GK, Smith-Byrne K, Noor U, Andrews CD, et al. Circulating free testosterone and risk of aggressive prostate cancer: Prospective and Mendelian randomisation analyses in international consortia. *Int J Cancer* 2022;**151**(7):1033-46.