

RB

中华人民共和国认证认可行业标准

RB/T XXX—20XX

临床分子病理室间质量评价项目 实施指南

Guideline on the external quality assessment schemes in clinical
molecular pathology

(修订稿)

20XX-XX-XX 发布

20XX-XX-XX 实施

中国国家认证认可监督管理委员会

目 录

前言II

引言III

1. 范围	1
2. 规范性引用文件	1
3. 术语和定义	1
4. 资源	2
4.1 总则.....	2
4.2 人员.....	2
4.3 设备设施和环境.....	3
5. 室间质量评价项目的设计	3
5.1 室间质量评价项目的类型.....	3
5.2 方案策划.....	4
5.3 指定值.....	5
6. 室间质量评价样品	5
6.1 室间质量评价样品的类型.....	5
6.2 室间质量评价样品的选择.....	5
6.3 室间质量评价样品的制备.....	6
6.4 均匀性和稳定性.....	6
6.5 室间质量评价样品的包装、运输和存储.....	7
7. 数据分析和结果评价	7
7.1 数据分析.....	7
7.2 结果评价.....	7
8. 室间质量评价报告	8
8.1 总则.....	8
8.2 整体报告的内容.....	8
8.3 个体化报告内容.....	9
9. 运作	9
9.1 给参加者的指导.....	9
9.2 保密.....	9

前 言

本标准按照GB/T1.1-2009给出的规则起草。

本标准由国家认证认可监督管理委员会提出并归口。

本标准起草单位：中国合格评定国家认可中心、国家卫生计生委病理质控评价中心、中国医学科学院北京协和医院、广东省人民医院、江苏省人民医院

本标准主要起草人：贾汝静、梁智勇、王文泽、曹实、刘艳辉、张智弘、赵炳南

引 言

随着疾病个性化诊治和精准医学的发展,临床分子病理诊断已经越来越多的应用在日常临床病理诊断工作中,成为临床诊断病理工作的重要组成部分。临床分子病理指基于人体器官、组织、细胞及体液等样品进行分子和/或细胞遗传学检测,较传统临床病理学在明确诊断和分型、指导治疗及评估预后等方面提供更精准的信息。室间质量评价(有时又称为能力验证)是临床分子病理实验室质量保证和质量控制体系的重要组成部分。有越来越多的证据表明组织实施相应的室间质量评价项目能够促进临床分子病理实验室质量改进和技术提高。目前国内这一领域尚处于起步阶段,缺乏相应的指南文件。CNAS与国家卫生计生委病理质控评价中心、北京协和医院病理科等单位牵头制定本指南,以保证和促进我国临床分子病理实验室的实施质量,不断促进我国临床分子病理检测水平的改进,更好的服务于广大人民群众的健康事业。

2006年和2012年,国家标准GB/T 20470《临床实验室室间质量评价要求》和GB/T 27043《合格评定 能力验证的通用要求》相继发布实施,规定了包括医学领域室间质量评价项目建立、运作和实施的通用要求。本标准在GB/T 20470和GB/T 27043的基础上,结合临床分子病理学的专业特点和要求,对本领域室间质量评价项目的关键环节的技术要求给出指导,有助于规范临床分子病理室间质量评价项目的组织和实施。

本标准旨在规范、促进临床分子病理学领域室间质量评价/能力验证活动,提升和完善室间质量评价/能力验证提供机构的服务能力,并使其满足GB/T 20470和GB/T 27043的要求。

本标准不作为判断室间质量评价提供机构是否满足相关法规的依据。

临床分子病理室间质量评价项目实施指南

1. 范围

本标准给出了组织和实施临床分子病理领域室间质量评价项目所需的资源、项目设计、样品、数据分析和结果评价、报告以及运作等环节的指导。

本标准适用于临床分子病理室间质量评价项目的组织、实施和管理。

2. 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅所注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 27043 合格评定 能力验证的通用要求

GB/T 20470 临床实验室室间质量评价要求

3. 术语和定义

GB/T 27043 界定的术语和定义以及下列术语和定义适用于本文件。为了便于使用，以下重复列出了某些术语和定义。

3.1

临床分子病理 **clinical molecular pathology**

临床分子病理是病理学的一个新兴分支学科，指基于器官、组织、细胞及体液等样本进行分子和/或细胞遗传学检测，协助诊断和病理分型、指导治疗以及预后评估等。

3.2

室间质量评价 **external quality assessment, EQA**

多个标本周期性地发送到实验室进行分析和（或）鉴定，将每一实验室的结果与同组的其他实验室的结果或指定值进行比较，并将比较的结果报告给参与的实验室。

（GB/T 20470, 2.4）

3.3

能力验证 **proficiency testing, PT**

利用实验室间比对，按照预先制定的准则评价参加者的能力。（GB/T 27043, 3.7）

注1：本定义包括医学领域常用的、符合本定义的 EQA（外部质量评价或室间质评）。

注2：也称为能力验证活动，包含符合本定义的各类室间质量评价项目、测量审核和比对计划。

3.4

室间质量评价样品 **EQA item**

用于室间质量评价/能力验证的样品、产品、制品、标准物质/标准样品、测量标准、数据组或其他信息。

3.5

室间质量评价项目 EQA scheme

在检测、测量、校准或检验的某个特定领域,设计和运作的一轮或多轮室间质量评价。

注:一项室间质量评价项目可以包含一种或多种特定类型的检测、校准或检验。

3.6

室间质量评价提供者 EQA provider

对室间质量评价项目建立和运作中所有任务承担责任的组织。

3.7

参加者 participant

接受室间质量评价样品并提交结果以供室间质量评价提供者评价的实验室、组织或个人。

注:在某些情况下,参加者可以是检验机构。

3.8

指定值 assigned value

对室间质量评价样品的特定性质赋予的值。

注:在某些定性或半定量计划中,指定值不是以量值来表示。

4. 资源

4.1 总则

室间质量评价提供机构有能力获得室间质量评价组织实施和管理所需的人员、设施、设备、系统及相应支持服务。

4.2 人员

4.2.1 总则

参与组织和实施临床分子病理室间质量评价项目的人员,按照不同岗位和职责可分为计划负责人、医学专家、分子检测专家和一般技术人员。所有人员均需经过相应培训和能力确认,并经过授权。

4.2.2 主要人员类型

按照不同岗位和职责可分为计划负责人、医学专家、分子检测专家和一般技术人员。其职责分别为:

4.2.2.1 计划负责人

计划负责人的主要职责包括:

- 与相关方沟通,分析室间质量评价需求,确定室间质量评价项目的目标和目的;
- 组织室间质量评价项目的策划与方案审定,确保室间质量评价项目的设计与目标目的相适宜;
- 室间质量评价样品制备、文件编写、结果评价和报告等技术过程控制,审核活动的规范性;
- 室间质量评价相关的人员管理,实施人员培训、监督,确保符合室间质量评价的要求;

- e) 按要求完成室间质量评价项目，确保客观记录实施过程和评价结果，审核各类文件、记录、报告的内容和格式，对所出具的结果报告负责；
- f) 对其负责的室间质量评价项目的投诉和质量事故处理，不符合工作的控制，制定和实施纠正措施、预防措施及改进。

4.2.2.2 医学专家

医学专家的主要职责包括：

- a) 在计划负责人的主持下，参加室间质量评价项目的策划、方案设计与论证、样品选择与样品质量评估及参加者能力评价等活动，
- b) 按要求完成其他室间质量评价项目有关的任务。

4.2.2.3 一般技术人员

一般技术人员的主要职责包括：

- a) 经授权，承担室间质量评价样品制备及相关的均匀性和稳定性试验；
- b) 承担数据的收集处理与统计汇总工作；
- c) 按要求参与室间质量评价项目的技术运作。

4.2.3 医学专家的选择和使用：

4.2.3.1 临床分子病理室间质量评价项目中的医学专家通常包括分子检测技术专家和临床病理诊断专家。

4.2.3.2 其选择和使用遵循如下原则：

- a) 为室间质量评价提供者长期雇佣人员或者正式签约人员；
- b) 具备从事相关临床工作的资质，即分子检测技术专家具备临床医学检验技师资格，临床病理诊断专家具备临床执业医师资格；
- c) 为行业内公认的知名专家，具有正高级技术职称；
- d) 对室间质量评价的目的、运作和结果利用有充分的理解；
- e) 熟悉临床分子诊断实验室的能力要求；
- f) 分子检测技术专家具有多年（十年以上）临床分子生物学检测经验并熟悉相关知识和检测技术；
- g) 临床病理诊断专家具有多年（十年以上）临床工作经验，熟悉临床分子病理知识并能综合分析形态学、分子及细胞遗传学改变等。

4.3 设备设施和环境

确保临床分子病理室间质量评价项目实施过程中所用仪器设备、环境设施和消耗品均能满足临床分子病理实验室操作安全 and 质量要求。

5. 室间质量评价项目的设计

5.1 室间质量评价项目的类型

临床分子病理室间质量评价项目多为定性或解释性室间质量评价项目，根据评价对象主要分为：

——分子病理检测室间质量评价项目：参加者仅对室间质评物品进行分子和/或细胞遗传学检测，通常

为基因分型检测的定性室间质量评价项目。

——临床病理诊断室间质量评价项目：参加者根据对室间质评物品进行分子和/或细胞遗传学检测的结果并根据给定的分子病理变异信息及临床资料，对患者的疾病诊断和分型、靶向治疗指导、预后评估等给出意见的解释性室间质量评价项目。

5.2 方案策划

- 5.2.1 根据室间质量评价项目的目的，在计划实施前，识别和策划影响室间质量评价项目质量的关键环节和过程，制定项目方案，并使项目尽可能接近临床分子病理的实际工作。
- 5.2.2 确保医学专家参与室间质量评价项目的方案策划。
- 5.2.3 策划过程需要特殊专业（非临床分子病理专业）或需要对结果进行复杂统计处理时，确保相关专家或统计人员参与方案设计。
- 5.2.4 室间质量评价项目的方案，包括但不限于：
 - a) 室间质量评价提供者的名称和地址；
 - b) 参与室间质量评价项目的医学专家、联系人的姓名和联系方式；
 - c) 如需分包，分包工作的内容和分包方的名称和联系方式；
 - d) 参加者的条件；
 - e) 预计参加者的数量和类型；
 - f) 室间质量评价项目的名称、涉及到的分子病理检测项目及相关诊断内容；
 - g) 对室间质量评价样品的预期结果及相关诊断意见；
 - h) 可能影响参加者反馈结果的主要因素；
 - i) 对室间质量评价样品来源、确保样品的获得满足医学伦理学要求；
 - j) 发放给每个参加者的室间质量评价样品的数量，对于连续的室间质量评价项目，发放室间质量评价样品的频次和日期；
 - k) 室间质量评价样品制备、质量控制、存储和分发的要求；
 - l) 防止参加者串通或伪造结果的合理预警措施，以及当怀疑串通或伪造时可执行的程序；
 - m) 为参与者提供的操作指导文件，说明他们需要完成的检测或诊断内容；
 - n) 计划各阶段的时间表，包括样品发放的日期，结果反馈的截止日期，必要时，参加者进行的检测日期；
 - o) 参加者对样品进行处理及参加者使用的方法或程序的信息；
 - p) 室间质量评价样品均匀性、稳定性确认的方法和程序；
 - q) 参加者提交检测和/或诊断结果时使用的标准化报告格式；
 - r) 所使用的结果评价标准或原则的详细描述；
 - s) 指定值的来源、指定值的溯源性；
 - t) 参加者能力评定的标准；
 - u) 返回给参加者的数据、报告或信息的描述；
 - v) 室间质量评价样品丢失或损坏时采取的措施；
 - w) 确保室间质量评价项目的设计和运作符合法律，健康和安全管理要求。

5.3 指定值

- 5.3.1 室间质量评价项目的指定值及其确定方法在设计阶段制定并形成文件。
- 5.3.2 根据临床分子病理室间质量评价项目的类型，指定值的类型和确定方法不同，通常：
- 5.3.2.1 分子病理检测室间质量评价项目的指定值多为遗传标记分型结果（如 DNA 片段分型结果），指定值通常是在室间质量评价样品制备过程中确定的已知值，如 KRAS 基因突变。
- 5.3.2.2 临床病理诊断室间质量评价项目的指定值多为对给定病例信息的诊断意见（如肺侵袭性腺，Ⅱ期，实性型，ALK 阳性），或根据给定的临床信息，做出的诊断分析或解释性表述，其指定值通常来自医学专家的公议值。
- 注 1：公议值是由参与室间质量评价项目的医学专家共同确定的一致认可的结果。
- 注 2：有时，公议值会来自一个或多个业内知名或权威实验室。
- 5.3.3 指定值的有效性是临床分子病理室间质量评价项目设计的重要内容，是合理有效评价参加者能力的重要基础。
- 5.3.3.1 对于指定值为已知值的计划（分子病理检测室间质量评价项目），如允许参加者使用自己选择的方法，室间质量评价提供者需了解可能使用的检测方法，并分析不同方法的技术等效性，确保指定值对所有参加者的评价合理有效。
- 如可能，在室间质量评价样品制备完成后、分发前及结果回收后对指定值进行反复确认，以保证指定值的有效性。
- 5.3.3.2 对于指定值为专家公议值的计划（临床病理诊断计划），可采取如下措施确保指定值的有效性：
- 根据室间质量评价的目的，规范对专家的选择和利用；
 - 对专家意见不能达成完全一致的方案分析原因，谨慎启用；
 - 可选择一定数量的临床分子病理实验室预先试验性实施该项室间质量评价项目，通过对回收到的结果分析，进一步验证公议值的有效性和适用性。

6. 室间质量评价样品

6.1 室间质量评价样品的类型

临床分子病理室间质量评价样品可分为如下两类：

——实物类：如：血液体液、组织碎屑、组织切片、提取的 DNA 等，多用于分子病理检测室间质量评价项目。

——文件类：包括病理图片、基因序列信息、分子检测的原始数据等，多用于临床病理诊断室间质量评价项目。

注：在同一个室间质量评价项目中，可能同时使用实物类和文件类的室间质量评价样品。

6.2 室间质量评价样品的选择

- 6.2.1 室间质量评价样品的材料、被测物（如：DNA）的质量和数量和样品类型等尽可能地与日常检测物品和材料的类型相似。

- 6.2.2 实物类样品来源首选日常工作的病理标本（临床病理样品），也可使用包含特定分子改变的细胞系模拟临床标本（细胞系样品）。
- 6.2.3 室间质量评价样品的选择和确定过程通常有医学专家参与，并在室间质量评价项目的策划阶段确定。
- 6.2.4 室间质量评价提供者应提供给参加者有关标本固定等前处理方面的足够综合信息。

6.3 室间质量评价样品的制备

- 6.3.1 室间质量评价样品的制备宜尽量接近临床分子病理检测实际工作。如：对日常工作中使用福尔马林固定石蜡包埋（FFPF）组织进行检测的，建议选用 FFPF-病理组织切片或相应细胞系沉渣包埋制备的类似物。
- 6.3.2 制备室间质量评价样品所用材料的获得、收集等过程信息明确，并符合相关法规和伦理道德要求，特别是关于患者隐私保护，可通过签署知情同意书等方法实现。
- 6.3.3 详细记录，并妥善保存制备过程及与检测和诊断要求有关的客观结果。
- 6.3.4 室间质量评价样品中被测物的质量和数量符合参加者所用方法的技术要求，如：确保切片中肿瘤细胞比例不低于允许参加者使用方法的检测低限（特定评价目的的少数情况下建议审慎选用、制备）。
- 6.3.5 在临床病理诊断计划中，尤其对于未提供组织切片的计划（如：仅提供病理组织碎屑、已提取 DNA 等样品），确保提供的室间质量评价样品包含用于评估肿瘤细胞比例的信息，如：单独提供肿瘤细胞比例或额外提供切片。
- 6.3.6 室间质量评价样品制备后，按照不低于 3% 的比例抽样，涵盖尽可能广的范围（比如第一张、中间和最后一张切片），送至至少 2 家参考实验室对指定值确认后方可使用。

6.4 均匀性和稳定性

- 6.4.1 室间质量评价样品均匀性检验可遵循如下原则：
 - a) 临床分子病理室间质量评价项目为定性或解释性室间质量评价项目，室间质量评价样品的均匀性评价通常不依赖统计计算，而通过检验结果与指定值一致性判断。
 - b) 均匀性检验通常在室间质量评价样品被分发给参加者之前进行。
 - c) 一般可按照不低于 3% 的比例随机抽样检验，通过每个被抽取样品的检测结果与指定值一致性评价室间质量评价样品均匀性。
 - d) 对于采用连续、重复方式制作的室间质量评价样品（如：同一病理组织蜡块连续切片），抽取初始、中间和最终位置的样品进行均匀性检查，并将初始和最终位置样品存档保存。
 - e) 文件类室间质量评价样品，通常利用电子存储介质为载体（如：光盘），一般情况下无需进行均匀性检验。
- 6.4.2 室间质量评价样品稳定性检验可遵循如下原则：
 - a) 稳定性评价主要考虑参加者所在地域不同的影响，如：最远的运输距离，最长的储存、运输时间和最极端的温度等条件等。
 - b) 稳定性检验通常在分发前进行，可选择有代表性的目的地域，寄送室间质量评价样品，待室间质量评价样品从目的地域寄回后，检测其结果，评价物品稳定性。

6.5 室间质量评价样品的包装、运输和存储

- 6.5.1 实物类室间质量评价样品的包装、运输和存储按照临床样品处理。如果使用非临床常规样品（如：细胞系石蜡切片或提取的 DNA），则尽可能按照接近日常临床标本处理的方式进行。
- 6.5.2 室间质量评价样品的包装有防潮、减震措施并满足稳定性要求。
- 6.5.3 每个室间质量评价样品有明确唯一的编号，建议使用具有一定防串通作用的编码体系，并有明显的生物危害标识。

7. 数据分析和结果评价

7.1 数据分析

- 7.1.1 临床分子病理室间质量评价项目中，对参加者反馈的最终检测结果及相关信息等数据通常不适合统计方法进行处理，而是通过医学专家公议进行判断和分析。
- 7.1.2 医学专家依据室间质量评价项目的设计方案，确定指定值、结果评价方案和参加者能力评定标准。
- 7.1.3 室间质量评价提供者详细记录并汇总每个参加者反馈的检测结果及相关信息，包括：检测前对室间质量评价样品的病理学评价数据（如：肿瘤类型、肿瘤细胞数量和比例）、参加者所用方法的主要特性（如：灵敏度等）、分子检测的原始数据等。
- 7.1.4 临床分子病理诊断计划中，除了分子检测相关信息，还需记录并汇总参加者基于相关临床资料给出的病理诊断结论及给出的解释性意见。

7.2 结果评价

- 7.2.1 分子病理检测室间质量评价项目的结果评价方案，通常以检测结果与指定值一致性程度为评价指标，将检测结果与指定值一致的结果数量和比例作为能力统计量；
- 7.2.2 临床分子病理诊断计划的结果评价方案，通常为根据计划目的和临床分子病理实验室的质量要求确定的，由一系列带有权重的要素指标组成的评分系统（如：评分表）。
- 7.2.3 有资质的授权人员依据评分系统采用公议的方法对参加者的结果进行评价。医学专家或其他公议原则如下：
 - a) 评分遵循公平、公正原则；
 - b) 专家组的成员数为 3 人（含）以上并为奇数；
 - c) 医学专家正式评分前应当统一理解评分标准，专家组随机抽取 3 至 5 份案卷，按照确定的评分系统，每位专家独立进行打分。对同一份案卷，如果专家组成员间分数极差超过预设总分的 10%时，需重新统一对评分标准的理解；
 - d) 每份参加者由 2 名（含）以上医学专家分别独立做出评价。
 - e) 对于同一案卷，如果不同专家的评分产生不同性质的结论时，可由第三人或由专家组全部成员复核，按多数原则确定结论并形成记录。

8. 室间质量评价报告

8.1 总则

- 8.1.1 室间质量评价项目完成后，室间质量评价提供者应提供给每个参加者两份报告：针对所有参加者的整体报告和对特定参加者单独进行评价和反馈的个体化报告。
- 8.1.2 室间质量评价报告对参加者的表现进行评价并提供相应的教育性注释。
- 8.1.3 推荐在接收到参加者提交的结果后、发布整体报告前，将本次室间质量评价项目的指定值反馈给各参加者。
- 8.1.4 报告在发送给参加者前予以确认、参加者对接收到的报告有申诉的机会，申诉期之后才可以发布最终报告。
- 8.1.5 最终报告需按照设计方案的日程及时发送并予以记录。可以纸质或电子邮件形式或在有密码保护的网站上发送。

8.2 整体报告的内容

除非不适用或室间质量评价提供者有充足的理由，整体报告至少包括以下内容：

- a) 室间质量评价提供者的名字和详细联系方式；
- b) 室间质量评价项目联系人的名字和详细联系方式；
- c) 报告批准人的名字、职能、签名或相应证明；
- d) 室间质量评价提供者关于转包部分的说明；
- e) 报告的发行日期和状态（如，草稿、临时或最终版）；
- f) 报告页码以及报告终止的明确提示；
- g) 结果保密范围的说明；
- h) 室间质量评价报告的编号和清晰标识；
- i) 室间质量评价样品的清晰描述，包括来源、制备、均匀性检验的必要细节；
- j) 参加者结果，包括个体和整体结果；
- k) 用于结果评价的能力统计量，包括计算公式；
- l) 指定值及结果评价系统（评分表）；
- m) 确定指定值的方法或程序；
- n) 针对采用不同方法/程序的不同组别参加者的指定值和统计总结（如不同组别的参加者采用不同的方法）；
- q) 医学专家对参加者表现的注释；
- r) 室间质量评价项目设计和执行信息；
- s) 对室间质量评价项目结果的注释或建议；
- v) 制备样品的细胞系的详细信息及细胞系确认情况；
- w) 病人标本的详细信息以及标本确认情况。

8.3 个体化报告内容

室间质量评价提供者应给出相比先前预期的、针对个体表现的专家评议，可包括如下内容：

- a) 与先前批次室间质量评价项目、类似室间质量评价项目或已发表的精确数据的参加者内和参加者间差异对比；
- b) 不同检测方法或程序间的差异；
- c) 可能的错误原因（对离群值给出参考值）和改进提高的实施方案建议；
- d) 给参加者的建议和教育性反馈，以便于其持续改进提高；
- e) 任何其他建议或注释；

9. 运作

9.1 给参加者的指导

- 9.1.1 室间质量评价提供者在样品发放前以参加者手册或其他形式给与参加者足够的信息说明和指导。
- 9.1.2 通过常用的、容易获取的方式提供室间质量评价项目相关信息。
- 9.1.3 给与参加者的指导可包括：
 - a) 室间质量评价项目的一般信息，如：发放样品的数量、每年举行的次数；
 - b) 参加计划的流程以及计划设计和实施的细节；
 - c) 参加的时限和条件，项目的组织结构以及各方责任；
 - d) 申请参加的详细方法；
 - e) 明确告知参加者：发放的室间质量评价样品仅供参加室间质量评价项目使用；
 - f) 参加者必须提供的信息（如：实验室负责人、联络人）以便于沟通联系；
 - g) 对取得满意结果的参加者，室间质量评价提供者可提供相应结果证书，并可推荐在相关网站列出名单。
 - h) 对取得不满意结果的参加者，室间质量评价提供者可以提供帮助和技术支持（如：提供参考物质、方法学建议或协助审核改进和预防计划等），督促并帮助其采取有效措施改进。

9.2 保密

- 9.2.1 在整个室间质量评价项目运作过程中，室间质量评价项目参加者的身份信息和其他技术信息均被视为保密信息。评价结果和计划报告应当在所有参与者中匿名发放和提供。
- 9.2.2 室间质量评价提供者向任何利益相关方提供室间质量评价结果，均应当在计划开始前告知参加者。但法规要求的情况下，室间质量评价提供者可向监管机构直接报告。