

肿瘤样本库建设与单病种 MDT 科研模式应用探讨

陈 真,姚品芳,刘媛媛,张 林
(湖北省肿瘤医院生物样本库,湖北 武汉 430079)

摘 要: [目的] 分享湖北省肿瘤医院院级肿瘤样本库标准化建设和规范化管理的经验与体会。[方法] 针对样本库筹建、样本收集和管理、科研合作等环节,结合湖北省肿瘤医院学科发展的创新理念,分析医院样本库建设管理中的重点、难点及特色。[结果] 建库 5 年来,湖北省肿瘤医院样本库支持科研项目 10 余项,涉及临床样本 170 例,参与国家级项目 3 项,省级项目 1 项,助力医院成功申报国家级“疑难病症诊治能力提升工程”建设项目、“湖北省结直肠癌临床医学研究中心”等。[结论] 湖北省肿瘤医院样本库已摸索出一套具有自身特色的单病种样本管理,以及 MDT 科研合作模式,在一定程度上推动了医院科研的快速发展,成为学科发展的重要引擎。

关键词: 肿瘤样本库建设;单病种样本管理;MDT 科研模式

中图分类号:R730.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2019)12-0918-04
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.12.A007

Construction of Tumor Biobank in Hubei Cancer Hospital

CHEN Zhen, YAO Pin-fang, LIU Yuan-yuan, ZHANG Lin

(The biobank of Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, China)

Abstract: [Purpose] To share the experience of the construction and management of standardized tumor biobank in Hubei Cancer Hospital. [Methods] The preparation, sample collection, management and scientific research cooperation of Biobank in Hubei Cancer Hospital were introduced. [Results] The construction of the biobank started on May 2014, and supported more than 10 research projects involving 170 clinical samples since then. It also participated in 3 national-level projects, and 1 provincial-level project. The biobank actively assisted the hospital in successful application of national program of “Diagnosis and Treatment Capacity Improvement for Difficult and Complicated Disease” and “Hubei Provincial Clinical Research Center for Colorectal Cancer”. [Conclusion] The construction of tumor biobank has upgraded the scientific research capacity and promoted the discipline development of the hospital.

Key words: tumor biobank construction; single disease sample management; MDT scientific research model

精准医学的快速发展大大提高了高品质生物样本资源的需求量,促进了生物样本库的快速发展^[1]。样本库在医院建设和发展过程中所体现出的科研平台作用,有效促进了医疗与科研、基础与临床的有机结合,对建设现代化的医院有着至关重要的意义。在此背景下,湖北省肿瘤医院于 2014 年 5 月开始筹建肿瘤生物样本库,集中存储血液、组织等样本资源,通过制定统一的操作标准、管理机制和质控体系,逐

步建立了一个标准化的肿瘤生物样本库。笔者结合湖北省肿瘤医院建立院级肿瘤样本库的体会,总结样本库标准化建设和特色化管理经验,希望对后续样本库建设者有所帮助。

1 样本库建设之重点

样本库建设是一个繁琐且系统的工程,涉及组织架构搭建、场地、设备与人员建设、SOPs 制定、信息平台构建、临床数据采集等诸多方面^[2]。我们认为

收稿日期:2019-07-10;修回日期:2019-09-16
通信作者:张 林,E-mail:303329493@qq.com

以下是建库的重点。

首先需明确样本库定位,不仅关系到日后样本库的管理模式,还决定了建库的规模和力度。样本库作为医院科研平台,在促进临床科室和医院学科发展中具有战略意义,因此,医院将样本库定位为集约型、规模化的院级战略性储备库,由院长担任样本库主任,设副主任1名,配备专职技术人员4人。

其次是场地、设备与人员建设。我院样本库配备有专用场所、专用设备和专职人员。样本库建设分为两阶段进行:一期为基础设施建设,满足样本采集、处理、储存的需要;二期为中心实验室建设,满足样本质控、相关实验开展的需要。为了前后期建设工程的连贯性、科学性,医院聘请了该领域专业人员进行设计,力求打造科学、合理、先进的样本库布局,并先后配备了满足样本采集、处理、储存、运输、质控等流程的仪器、设备。为规范人员管理,保证样本质量,样本库严格执行培训与考核制度,力求不断提高职工的质量意识、技术水平和业务能力。新进职工需接受生物安全、岗位职责、岗前操作规范等岗前培训,考核通过后方能正式上岗;在岗职工根据工作需要和专业需求不定期参加院内外相关培训。样本库采取笔试、口试、实际操作等形式定期对工作人员进行业务能力评估、考核,不合格人员需再次接受培训和评估,合格后才可继续上岗,考核资料及成绩存入个人档案。

再者是标准 SOPs 的制定。统一标准是样本共享的基础,是保证样本质量的关键点;SOPs 运用范围涵盖样本从存到用的所有环节。我们在参照《中国医药生物技术协会生物样本库标准(试行)》^[3]、国际生物和环境样本库协会(ISBER)《生物样本库最佳实践 2012》^[4]等国内外行业标准的基础上,编制统一的 SOP 执行标准,并在样本库正式运行后,结合实践,不断修改、优化,做到“写我所做,做我所写”,使标准落到实处,真正起到指导实际工作的作用。

最后是信息平台的建立。为了有效、科学地管理生物样本,信息平台必须具有保存、管理、检索、分析等功能,易用性、安全性、可扩展性是其重要评估指标^[5]。我院应用的是美国 RURO 公司研发的 FreezerPro 样本管理系统,该系统已在 30 多个国家近 3000 多个生命科学医疗机构投入使用,可以根据实际工作需要软件模块进行修改编写。其强大的技

术优势为样本的信息录入、存放、查询,以及使用提供有序化、标准化、高效化的管理保障,同时也为科研人员利用生物样本在基础医学、临床诊疗的应用研究中提供更为广泛的数据收集、整合、分析业务,为信息共享、共研机制提供了高效协作平台。

2 样本库建设之难点

样本采集是整个样本库运行的基础,采集前需做好伦理规范,即做好 3 个“需要”:需要向院伦理委员会报批样本采集方案并通过,需要获得患者签署的样本捐赠知情同意书,需要保护患者隐私,其中捐赠知情同意书的签署是样本采集的前提条件,这项工作由临床医生完成,此为建库的第一个难点。由于我院科研实力相对薄弱,样本库为新兴学科,临床医生和护理人员对样本库表现了明显的认知缺乏,直接对患者及其家属的捐赠态度产生影响^[6],因此建库初期,知情同意书的签署情况不是很乐观。这就要求样本库与临床科室保持积极沟通,加深医护人员对样本库的了解,说明知情同意过程,提高知情同意书签署的重视程度,加大临床科室输送样本的力度;同时制定符合院情的宣教策略和严谨的保密制度,多途径加大宣传,提高捐赠率。

我们需要清醒地认识到研究项目存在多样性,对样本的要求也不尽相同,样本采集不仅要求规范化,还需要科学化。根据特殊的病种特点和科研需求,我们需要设计出个性化的样本采集方案和处理方式,在样本与研究需求间寻找到最佳平衡点。目前,我院样本库开展了除常规收集以外的以项目为中心,以样本使用为导向的特殊样本收集工作。

生物样本的使用是样本库运营维持良性循环的关键所在,也是样本库建设的最大难点,需要在样本品质、出库管理、使用反馈等方面严格把关。首先,在样本品质方面我们需要保证每一例出库样本都是质量可靠、信息齐全的精品。在质量上,我们严格执行各项操作 SOPs,规范采集流程,从源头保证样本质量;并通过样本使用反馈和定期质控等手段保障出库样本的生物学特征稳定可靠。在信息方面,样本需要携带有包括个人病史、临床诊断、病理诊断、随访信息等在内的数据,这就需要样本库信息平台与医院信息系统完成对接,实现自动抓取,节省劳动力的

同时保证数据的可靠性及安全性^[7-8]。然而该项工作在实践中并不容易完成,既有技术上的壁垒,也有人为的因素。因此,解决此类问题不仅需要医院领导的大力支持,还需要样本库人的不懈沟通努力。其次在样本出库管理方面我院样本库执行严格的样本申请审批流程。院内、外申请者通过不同的申请途径提交样本使用申请,经样本库主任、科科长主任、分管院领导层层审批后,申请人员签署样本使用保密协议,样本库执行样本出库。由于样本的收集、处理和储存需要付出大量的人力和物力,故获取生物样本的人员或单位需为此支付一定的费用^[9]。样本使用后的成果反馈^[2,10]对于样本库评估样本价值、拓展样本应用领域、改进自身工作都有重要意义。如何在研究数据回笼这项工作中变被动为主动、如何保证入库数据的质量、提高研究者反馈研究结果的积极性,是样本库人不可回避的难题。目前我们主要是通过签署《科研合作(协作)协议书》的管理模式加以引导。

3 样本库特色化管理

近年来,医院积极推行精细化亚专业分科、MDT多学科联合诊疗、单病种规范化管理等创新手段,结合医院发展的创新理念样本库不断成长形成了单病种样本管理及MDT科研合作的自身特色。

3.1 推行样本单病种规范化管理

为更好地体现、服务医院学科特色,样本库结合医院单病种规范化管理的学科特点,对库存样本进行单病种规范化管理。

首先,我们根据肿瘤部位、病种将样本进行分类,分为头颈部肿瘤、乳腺肿瘤、胸体肿瘤、肝胆胰腺肿瘤、胃肠肿瘤、泌尿生殖系统肿瘤、妇科肿瘤、淋巴瘤、肿瘤其他等9大类。每大类肿瘤又依据良恶性、具体部位分为多个样品组,共计43个样品组;另一方面也为有科研需求的临床医师建立以姓名命名的个人样品组或是以项目名称命名的课题样品组。这项工作不仅满足了样本入库分组的需求,也优化了样本检索流程。同时为了规范样本信息系统的管理工作,还配套推出了一系列管理制度。

其次,我们与临床科室积极开展单病种科研合作。一方面,由临床主导,样本库配合开展样本收集工作,共同建立单病种子库;另一方面,临床科室与

样本库分别从临床和实验室两个角度对科研问题进行探讨、课题设计、项目申报,积极搭建临床与科研一体化的学术平台,促进研究结果应用与转化,将推动临床科室科研发展落到实处。目前样本库已分别与胃肠外科、胸外科携手建立了“结直肠癌专病队列研究”、“早期肺癌研究”单病种子库。其中结直肠癌专病队列研究依托于科技部“十三五”国家重点研发计划“精准医学”专项,是我国首个结直肠癌大规模专病队列研究。自2018年4月启动收集工作以来,该单病种子库已收集样本约1200例,其中新鲜组织样本370例,石蜡包埋组织370例,血液样本750例。

3.2 建立MDT科研合作模式

确立了以单病种作为突破口,充分发挥医院临床医学、生物样本的优势,吸引其他高水平科研团体,形成优势互补,全力打造“样本库—临床科室—院外科研团队的三位一体”MDT科研模式。在此模式下,样本库已携手我院肝胆外科、乳腺外科分别与中国科学院武汉病毒研究所、武汉国家生物样本库签订合作协议,成立“三位一体”的单病种科研团队,从科研项目的选题、申报、实验技术交流、科研设备共享及后备人才培养和学术论文发表等方面进行全方位深度合作。目前,与病毒所的2年合作已完美收官,合作期间,三方联合申报省级课题1项,发表论文3篇。

4 我院肿瘤样本库的建设成果

建库4年多时间,样本库完成出库项目10余项,涉及临床样本170例,疾病类型包括遗传性结直肠癌、结肠癌、肝癌、肺癌和宫颈癌;目前质控结果已反馈的项目有2项,研究结果已返还的项目有1项。

样本库的成立在一定程度上推动了医院科研实力的快速发展,成为医院加强国内外科研交流,提升国际影响力的重要推手。近年来我院年轻硕士和博士科研项目申报的热情不断高涨,医院参与、获取的各类项目也呈逐年递增态势,其中包括参与“十三五国家重点研究计划‘精准医学研究’结直肠癌专病队列研究项目”、国家重大公共卫生服务项目“湖北省城市癌症早诊早治项目”;成功申报国家级“疑难病症诊治能力提升工程”建设项目、“湖北省结直肠癌临床医学研究中心”等。

5 样本库建设亟待解决的难题

如何维持样本库的可持续性发展是我们下一步必须面对的难题^[11]。首先,需要处理好样本存与用的矛盾^[12],周君梅等^[2]认为研究成果的高质量反馈能不断提高临床医生储备样本开展转化医学研究的积极性,不失为解决此矛盾的手段之一。其次,需要在不影响工作质量的前提下合理降低运营成本或是获取更多发展资源。基于伦理和法律的要求,样本库不得以盈利为目的,但是我们可以通过提供额外的服务,如制作组织芯片等,适当收取技术协助费用增加样本库收入。近年来成立样本库联盟已成学者间的共识,此举既能提高样本的使用率,加快样本合理周转,也可在一定程度上弥补样本库的运营成本^[13]。也有学者呼吁政府或是企业、研究机构参与样本库建设,在其主导下实施样本库市场化和商业化运营^[14]。找到一条适合我院样本库持续、稳定发展的道路将是我们未来的重点工作。

参考文献:

- [1] Gao HJ, Du LL, Zhang XY, et al. Status, opportunities and challenges of biobanks [J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2018, 9(2): 172-176. [郭恒俊, 杜莉利, 张小燕, 等. 生物样本库发展的现状、机遇与挑战[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(2): 172-176.]
- [2] Zhou JM, Zhang K. Analysis of the whole process quality control on the management of biobank [J]. Chinese Journal of Medical Science Research Management, 2017, 30(2): 90-93. [周君梅, 张勘. 院级生物样本库管理的全流程质量控制分析[J]. 中华医学科研管理杂志, 2017, 30(2): 90-93.]
- [3] China Medicinal Biotech Association. China medicinal biotech association biobank standards (Trial) [J]. Chinese Medicinal Biotechnology, 2011, 6(1): 71-79. [中国医药生物技术协会. 中国医药生物技术协会生物样本库标准(试行)[J]. 中国医药生物技术, 2011, 6(1): 71-79.]
- [4] ISBER. 2012 best practices for repositories collection, storage, retrieval, and distribution of biological materials for research international society for biological and environmental repositories [J]. Biopreserv Biobank, 2012, 10(2): 79-161.
- [5] Vaught J. Biobanking comes of age: the transition to biospecimen science [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2016, 56: 211-228.
- [6] Wang N, Wang QQ, Zhao DH, et al. Cross-sectional survey of cognitive status and attitude of different population about biobanking donation [J]. Chinese Journal of Hospital Administration, 2018, 34(11): 947-952. [王娜, 王倩倩, 赵丹慧, 等. 不同人群对生物样本库的认知状况及捐赠意愿调查[J]. 中华医院管理杂志, 2018, 34(11): 947-952.]
- [7] Guo D, Yang WH, Xu YC. Construction and development of the information system of clinical biobank [J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2018, 9(1): 81-86. [郭丹, 杨文航, 徐英春. 临床生物样本库信息系统建设与发展[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(1): 81-86.]
- [8] Sun JP, Sun HQ, Liu N, et al. Experience in building quality control system for infectious disease sample resources [J]. Chinese Journal of Hospital Administration, 2016, 32(9): 698-699. [孙坚萍, 孙焕芹, 刘宁, 等. 传染病样本资源库质量控制体系建设经验[J]. 中华医院管理杂志, 2016, 32(9): 698-699.]
- [9] Wang C, Wei JP, Li H, et al. Preliminary study on establishing a standardized biobank for major diseases in comprehensive hospital [J]. Chinese Journal of Medical Science Research Management, 2014, 27(2): 224-226. [王晨, 卫建平, 李虹, 等. 建立综合性医院标准化、规范化重大疾病生物样本库模式初探 [J]. 中华医学科研管理杂志, 2014, 27(2): 224-226.]
- [10] Liu YH, Hu Y, Zhang QQ, et al. Standardization of the biobank project management process [J]. Chinese Medicinal Biotechnology, 2017, 12(4): 372-374. [刘艳红, 胡月, 张倩倩, 等. 生物样本库项目管理流程的规范性[J]. 中国医药生物技术, 2017, 12(4): 372-374.]
- [11] Brown T, Kelly DD, Vercauteren SM, et al. How biobanks are assessing and measuring their financial sustainability [J]. Biopreserv Biobank, 2017, 15(1): 65-71.
- [12] Sun MH. Management of tumor biobank and its access [J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Management (Electronic Edition), 2017, 5(1): 12-18. [孙孟红. 肿瘤生物样本库的运营与应用 [J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2017, 5(1): 12-18.]
- [13] Liu SJ, Fu QH, Wang W, et al. Opportunity and challenge of clinical biobank in China [J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2017, 38(3): 265-268. [刘世建, 傅启华, 王伟, 等. 临床生物样本库发展的机遇与挑战[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(3): 265-268.]
- [14] Jiang H, Li HY, Li ZL, et al. Focus issues on the construction and achievement transformation of biobank in China [J]. Medicine and Philosophy, 2017, 38(2A): 31-34. [蒋辉, 李红英, 李振良, 等. 我国生物样本库建设与成果转化焦点问题思考[J]. 医学与哲学, 2017, 38(2A): 31-34.]