

Epidemiol Prev 2009; 33(4-5) suppl 3: 1-16

supplemento

epo Quaderni

**Raccomandazioni
per la determinazione
del sangue occulto fecale
(SOF) nei programmi
di screening per
il carcinoma coloretale
Metodo immunologico**

Manuale operativo

A cura di: Gruppo di lavoro del 1° livello – Area di laboratorio del GISCOR



Gruppo italiano screening coloretale



Osservatorio nazionale screening

EDIZIONI
i
inferenze

Via Ricciarelli 29, 20148 Milano.
Poste Italiane spa - Sped. in abb.
post. DI. 353/2003 convertito in legge
27.02.04 n.46 - art.1, com.1, DCB
Milano - Una copia 13,50 euro ISSN
1120-9763 luglio-ottobre 2009



Rivista fondata da Giulio A. Maccacaro

Anno 33 (4-5) 2009

Epidemiologia & Prevenzione
è indicizzata in Medline,
Science Citation Index Expanded,
Journal Citation Reports/Science Edition

Pubblicazione bimestrale Registrazione del Tribunale di Milano n. 239/1977 Spedizione in AP - 45% - art. 2 comma 20b legge 662/96 - Milano.

Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n. 11747.

Una copia: 13,50 euro.

Abbonamento annuo 2009: 75,00 euro (130,00 euro per le istituzioni). Privati estero: 90,00 euro. Istituzioni estero: 150,00 euro. Arretrati 20,00 euro (+ spese postali)

Gestione abbonamenti: ufficio abbonamenti tel. 02 48702283, fax 02 48706089.

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Inferenze scarl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art.13 Legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Inferenze scarl, responsabile dati, via Ricciarelli 29, 20148 Milano.

Iva assolta dall'editore ai sensi dell'art. 74 lettera C del DPR 26/10/1972 n.633 e successive modificazioni e integrazioni nonché ai sensi del DM 29/12/1989. Non si rilasciano quindi fatture (art. 1 c. 5 DM 29/12/1989).

Testata associata

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



Stampa

Arti grafiche Ancora srl - Milano

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE



via Ricciarelli 29, 20148 Milano
segreteria@inferenze.it

Direttore scientifico

Benedetto Terracini

Vicedirettore scientifico

Eugenio Paci

Direttore responsabile

Maria Luisa Clementi

Redazione

Marco Crespi, Lisa Trisciuglio

Segreteria di redazione

via Giusti 4, 21053 Castellanza (VA)

e-mail: epiprev@inferenze.it

Impaginazione

Studio Impronte

Comitato di direzione

Franco Carnevale, Cesare Cislaghi, Ugo Fedeli, Francesco Forastiere, Eugenio Paci, Roberta Pirastu, Lorenzo Richiardi

Comitato editoriale

Fabio Barbone, Franco Berrino, Annibale Biggeri, Luigi Bisanti, Ennio Cadum, Silvia Candela, Pietro Comba, Gemma Gatta, Luigi Mara, Alberto Martinelli, Enzo Merler, Franco Merletti, Paola Michelozzi, Fabrizio Minichilli, Salvatore Panico, Silvano Piffer, Antonio Russo, Salvatore Scondotto, Adele Seniori Costantini, Lorenzo Simonato.

Modalità di abbonamento

Pagamento con carta di credito (American Express, Carta Si, VISA, Eurocard, Master Card) comunicando il proprio nome, numero della carta di credito e data di scadenza per tel. 02-48702283, per fax 02-48706089 o via e-mail: abbonamenti@inferenze.it

Versamento su conto corrente postale n. 55195440 intestato a Inferenze scarl, via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano (segnalare la causale del versamento).

Accredito tramite c/c bancario presso: UNIPOL BANCA Piazza Buonarroti n. 25, 20149 Milano, IBAN: IT32 V031 2701 600C C011 0003 681 intestato all'impresa editoriale Inferenze scarl via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano.

Si ringrazia la Fondazione IRCCS Istituto nazionale dei tumori di Milano che ospita la Cooperativa.

© Cooperativa Epidemiologia & Prevenzione Giulio A. Maccacaro e Associazione italiana di epidemiologia

Raccomandazioni per la determinazione del sangue occulto fecale (SOF) nei programmi di screening per il carcinoma coloretale Metodo immunologico

Manuale operativo



Gruppo italiano screening coloretale



Osservatorio nazionale screening

A cura di:

Gruppo di lavoro del 1° livello – Area di laboratorio del GISCoR

Gruppo di lavoro del 1° livello Area di laboratorio del GISCoR

Coordinatore

- *Tiziana Rubeca*, UO Citologia analitica e biomolecolare, Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO), Firenze

Componenti del gruppo di lavoro

- *Stefano Rapi*, AOU Careggi, Firenze
- *Rossella Corradini*, AUSL, Modena
- *Patrizia Menozzi*, Arcispedale S. M. Nuova, Reggio Emilia
- *Roberto Balducci*, AUSL Rimini
- *Maria Teresa Pilla*, ASL Milano 1 Milano
- *Enrica Montanari*, AUSL Ferrara
- *Patrizia Billi*, AUSL Ravenna
- *Adelmina Vicentini*, ASL Mantova
- *Maria Rosa Solazzi*, ASL Mantova
- *Cinzia Cimmino*, AUSL Ravenna
- *Enrica Bollesi*, ASMN Reggio Emilia
- *Marinella Siculi*, ULSS Treviso
- *Natalia Braga*, ULSS Rovigo
- *Carla Palmonari*, AUSL Ferrara
- *Maria Rotolo*, ULSS Venezia
- *Basilio Ubaldo Passamonti*, ASL 2 Perugia
- *Massimo Confortini*, ISPO Firenze
- *Lorena Zardo*, ULSS Asolo, Castelfranco Veneto
- *Loredana Cilumbriello*, ISPO Firenze
- *Paola Pezzati*, AOU Careggi, Firenze

Indice

Introduzione	4
1 Aspetti pre-analitici	6
A. Informazione all'utente	6
B. Tracciabilità del campione	6
C. Tempistica del dosaggio	7
2 Aspetti analitici	9
A. Requisiti dei Laboratori	9
B. Criteri base per la scelta del metodo e della strumentazione	9
C. Suggerimenti operativi per l'impostazione del test e del sistema analitico	10
Verifica dell'imprecisione del metodo (CQi)	10
Preparazione della carta di controllo	11
Frequenza controlli accettazione e verifica della seduta analitica	12
Partecipazione e programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ)	13
3 Aspetti post-analitici	13
4 Indicatori di performance	14
1. Percentuale di campioni inadeguati (non idonei per errato campionamento)	14
2. Percentuale di campioni non correttamente identificati	14
3. Percentuale di controlli di qualità interni fuori dai criteri di accettazione («fuori controllo»)	14
4. Verifica della posizione del laboratorio nei cicli della valutazione esterna della qualità (VEQ)	14
5. Numero di mancati invii dei risultati della VEQ annuale	14
6. Controllo periodico degli indicatori epidemiologici	15
Bibliografia di riferimento	16

INTRODUZIONE

Introduzione

I tumori del colon e del retto sono tra le neoplasie più importanti per incidenza e mortalità. Questo quadro epidemiologico, che può trovare diverse spiegazioni in termini di fattori di rischio, soprattutto di tipo nutrizionale e di stile di vita, ha accresciuto l'importanza di sviluppare adeguate strategie di prevenzione secondaria. Già nel 2000 una metanalisi¹ effettuata sulla base dei dati di quattro studi clinici randomizzati ha dimostrato una riduzione significativa del 16% della mortalità per carcinoma colo-rettale con lo screening mediante test per la ricerca del sangue occulto fecale utilizzando test al guaiaco, riduzione che, corretta per la compliance (i livelli di adesione al protocollo) della popolazione, saliva al 23%.

In questi ultimi anni sono stati implementati i test immunochimici, specifici per l'emoglobina umana, che hanno dimostrato un migliore rapporto sensibilità/specificità rispetto al guaiaco. In un recentissimo studio randomizzato di popolazione² la partecipazione e i tassi di identificazione per cancro e adenoma avanzato del test immunochimico si sono dimostrati superiori al test al guaiaco.

Lo screening per il cancro coloretale è oggi raccomandato da numerose agenzie internazionali e nazionali, sulla base delle evidenze scientifiche che documentano l'efficacia della ricerca del sangue occulto fecale nella riduzione di mortalità per questa neoplasia. La raccomandazione del Consiglio dell'Unione europea sullo screening dei tumori del 2 dicembre 2003 indica come test di screening per il cancro coloretale la ricerca del sangue occulto nelle feci in uomini e donne di età compresa tra 50 e 74 anni.³

Le recenti Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto, emanate dal Ministero della salute italiano nel novembre 2006 indicano la ricerca del sangue occulto fecale come test di screening (insieme alla rettosigmoidoscopia).⁴

In Italia si stanno diffondendo programmi di screening per il carcinoma coloretale a livello regionale, basati prevalentemente sull'impiego di un test per la

ricerca del sangue occulto fecale di tipo immunochimico.⁵ Scopo delle seguenti raccomandazioni è attirare l'attenzione dei colleghi di laboratorio e, in alcuni punti specifici, di tutti gli operatori impegnati nello screening, su un test che è stato vissuto finora come una delle «cenerentole» del laboratorio e subito, più che eseguito, da molte strutture.

I cambiamenti radicali avvenuti negli ultimi anni a livello di conoscenze scientifiche⁶ e di strumentazione consentono oggi di eseguire e controllare le performance del test con criteri analoghi a quelli normalmente utilizzati per le altre analisi eseguite nei laboratori clinici. E' quindi indispensabile che le strutture coinvolte svolgano uno sforzo organizzativo e culturale per ottimizzare le performance del test e per standardizzare le strategie di esecuzione e refertazione in modo da assicurare un massimo di omogeneità analitica su tutto il territorio nazionale.

Un programma di screening dovrà infatti prevedere, coordinare e mettere a disposizione della popolazione le strutture deputate a coprire tutte le fasi del processo, dall'approfondimento (colonscopia) agli interventi terapeutici (chirurgie, radio e chemioterapie), oltre alle fasi di verifica e rielaborazione epidemiologica, indispensabili per comprendere e ottimizzare i rapporti costi-benefici del processo. Si tratta di un investimento di energie molto consistente da parte di un sistema sanitario dotato di risorse economiche limitate e che potrà assicurare la massima utilità pubblica soltanto partendo da un adeguato livello di qualità analitica e una sufficiente standardizzazione delle modalità di refertazione del test di primo livello. L'obiettivo di questo documento è riassunto nei seguenti punti:

- valorizzare la fase pre-analitica: pur nell'ambito di realtà organizzative territoriali diverse è indispensabile ottimizzare le fasi di raccolta e conservazione dei campioni;
- raccomandare l'adozione dei comportamenti di buona pratica di laboratorio;
- raccomandare l'utilizzazione di indicatori di qualità e di processo in grado di monitorare l'andamento del test e dell'intero programma.

Capitolo 1

Aspetti pre-analitici

L'invito alla popolazione soggetta allo screening si articola in due momenti principali: quello della distribuzione del kit di campionamento e quello della riconsegna e raccolta dei campioni. Tali fasi possono condizionare la qualità pre-analitica del test.

Nel rispetto dei diversi modelli organizzativi presenti nelle varie aziende sanitarie, che prevedono modalità diverse di distribuzione del kit e di raccolta dei campioni fecali, si è preferito non entrare nelle specifiche organizzative di questa fase ma, piuttosto, mettere in luce i punti di criticità e sottolineare l'importanza di alcuni aspetti, come la qualità dell'informazione, la tracciabilità dei campioni e la tempistica del dosaggio.

A. Informazione all'utente

Sia nel caso di consegna diretta del kit di prelievo delle feci sia nel caso di invio postale del kit al domicilio le indicazioni dovranno essere rivolte all'utente anche sotto forma cartacea e dovranno prevedere le seguenti indicazioni:

- non seguire alcuna dieta particolare prima della raccolta delle feci;
- evitare di raccogliere il campione durante il periodo mestruale;
- verificare la data di scadenza del flacone;
- avere cura di non sporcare esternamente il flacone;
- non pulire provetta ed etichetta con alcol;
- raccogliere le feci in modo tale che non cadano nell'acqua (suggerire l'uso di carta o un qualsiasi contenitore asciutto e pulito);
- utilizzare l'apposito flacone di prelievo, senza svuotare il suo contenuto, rappresentato da una soluzione tampone;
- svitare il tappo ed estrarre il bastoncino prelevatore;
- inserire il bastoncino in più punti diversi (3 o 4) del campione di feci;

- verificare che solo una piccola quantità di feci rimanga attaccata al bastoncino: grandi quantità di materiale non servono per la diagnosi, ma rendono la raccolta inutilizzabile per l'esecuzione dell'esame;
- inserire il bastoncino nel flacone, spingendo il tappo fino allo scatto di chiusura;
- collocare il flacone nell'apposita bustina di plastica e riconsegnarlo in giornata oppure conservarlo in frigorifero fino al momento della sua consegna, che dovrà avvenire entro 48 ore.
- indicazioni relative al luogo e agli orari di riconsegna.

B. Tracciabilità del campione

Si raccomanda di avvalersi di tutti gli strumenti informatici in grado di agevolare il corretto riconoscimento del campione e l'esatto abbinamento tra il campione e l'anagrafica dell'utente.

A tal fine si è rivelato molto utile l'utilizzo di stampanti dedicate in grado di stampare codici a barre riconoscibili dagli strumenti, o l'invio di inviti contenenti etichette adesive, munite del nominativo del paziente e di un codice a barre, che potranno essere utilizzate sia dagli operatori sia direttamente dall'utente.

La situazione ottimale prevede che il campione, con il codice a barre (associato in maniera univoca all'anagrafica dell'utente) e con la data di prelievo riportata in maniera chiara ed evidente, venga accettato dal centro di raccolta, che manterrà una registrazione informatica dell'arrivo del campione e della data di consegna. Il campione viene quindi inoltrato al laboratorio che lo prenderà in carico registrando nuovamente la data di presentazione mediante check-in, in modo da consentire la presa in carico definitiva del test sui piani di lavoro degli strumenti.

Qualora il modello organizzativo non consenta l'utilizzazione di etichette prestampate munite di codice a barre, l'operatore deputato a consegnare il kit di prelievo dovrà porre particolare attenzione nello scrivere in forma chiara e leggibile **nome, cognome,**

CAPITOLO 1. ASPETTI PRE-ANALITICI

data di nascita e nel sensibilizzare l'utente sull'importanza di apporre la **data di prelievo** e di **consegna del flacone presso il centro di raccolta**.

Nell'ambito dei corsi di formazione è fondamentale che il personale addetto alla consegna sia responsabilizzato in merito all'importanza di una completa e corretta identificazione e conservazione dei materiali biologici.

C. Tempistica del dosaggio

Al fine di assicurare la necessaria qualità analitica è indispensabile che le procedure di accettazione, trasporto e consegna dei flaconi di prelievo ai centri di raccolta e ai laboratori incaricati di eseguire i test siano coerenti con le caratteristiche di stabilità e conservazione del campione.

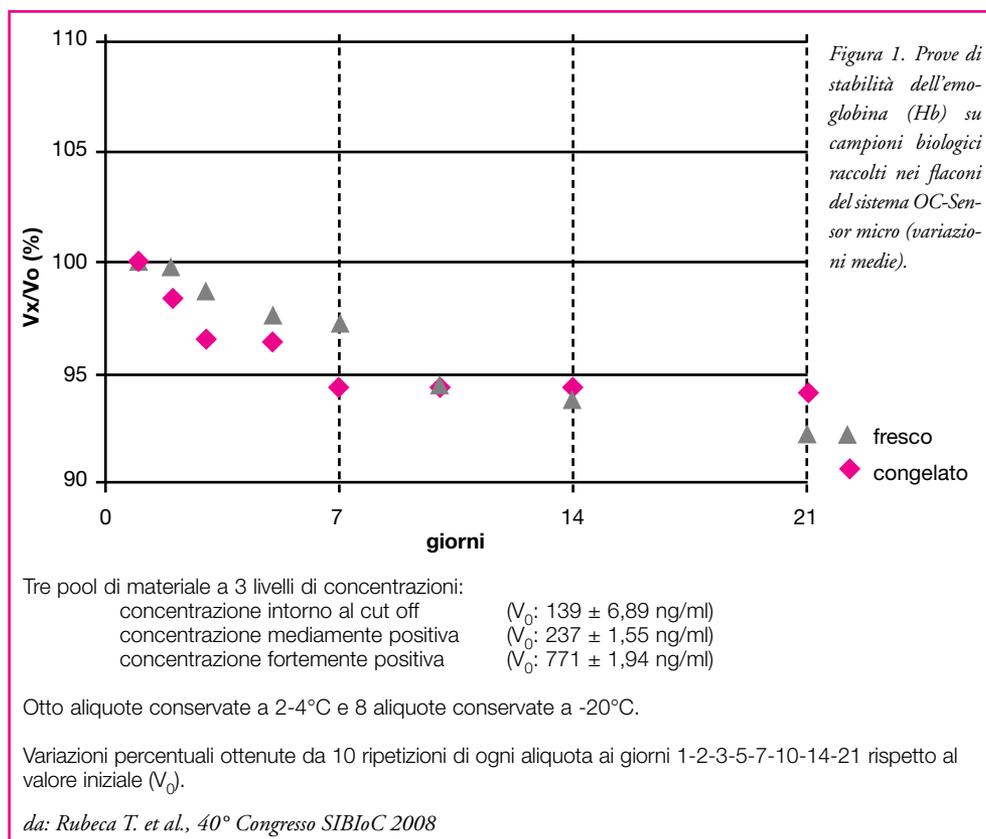
I tempi utili ai fini analitici possono variare a seconda del metodo utilizzato, ma le specifiche dei meto-

di disponibili riportano intervalli massimi di stabilità dei campioni di 3 giorni a temperatura ambiente e di 5 giorni a 4-8°C.

Studi di conservazione descritti in letteratura⁷ indicano una stabilità leggermente maggiore (circa 15 giorni a 4-8°C) ma, alla luce delle nostre esperienze (figura 1) e dei dati raccolti fino a oggi si raccomanda, pur tenendo conto del contesto organizzativo dei vari programmi di screening, di non superare i 7 giorni dalla raccolta delle feci all'esecuzione del test.

Considerando i diversi passaggi fra la raccolta e l'esecuzione del test, e tenendo conto che si può avere una degradazione parziale del materiale biologico anche prima dei 7 giorni, si raccomanda di ottimizzare le seguenti fasi:

- riconsegna del materiale dopo la raccolta sottolineando all'utenza l'importanza di una rapida riconsegna;



CAPITOLO 1. ASPETTI PRE-ANALITICI

- tempi fra la raccolta dei campioni e la consegna al laboratorio: i centri di raccolta dovrebbero essere dotati di appositi contenitori refrigerati in cui gli utenti e gli operatori possano depositare i campioni pervenuti fino al momento dell'invio al laboratorio.
- tempi di esecuzione dei test in laboratorio (24-48 ore): i campioni per i quali non sia stato possibile rispettare le tempistiche previste dovrebbero essere richiesti con un'ideale dicitura concordata tra il laboratorio e il servizio di accettazione dei test, per esempio: «Ripetere prelievo: campione pervenuto in laboratorio oltre il tempo massimo di stabilità analitica».

CAPITOLO 2. ASPETTI ANALITICI

Capitolo 2 Aspetti analitici

A. Requisiti dei laboratori

L'esame per la ricerca del SOF per fini di screening dovrà essere eseguito nei laboratori di strutture accreditate del SSN, inserite nel programma di screening per il carcinoma colorettales.

Il test è soggetto a tutte le specifiche di qualità previste per le analisi di laboratorio eseguite dai laboratori operanti per il SSN.

In dettaglio, ogni laboratorio inserito nel programma di screening dovrà:

- inserire il test nei propri protocolli di qualità: i laboratori dovranno includere nella propria documentazione le istruzioni di lavoro specifiche per il test in esame;
- identificare una strumentazione di laboratorio in grado di garantire gli standard qualitativi richiesti dal programma di screening;
- identificare e indicare i parametri di qualità del test (vedi capitolo 2, paragrafo C);
- aderire a uno dei programmi di valutazione esterna della qualità (VEQ) attivi sul territorio nazionale;
- riportare chiaramente e in maniera esaustiva nelle proprie procedure le azioni correttive da adottare in caso di mancato rispetto dei parametri di qualità scelti (relativamente sia ai controlli di qualità interni, CQi, sia alla VEQ);
- mantenere la documentazione relativa all'andamento dei parametri di verifica della qualità analitica al momento dell'esecuzione delle serie analitiche per quanto concerne sia l'esecuzione dei CQi sia la partecipazione al programma di VEQ;
- documentare le azioni correttive attuate in caso di mancato rispetto dei parametri di qualità scelti sia nella fase pre-analitica (capitolo 1, paragrafi B e C) sia nella fase analitica (capitolo 2 paragrafo C);
- garantire la completa tracciabilità del processo di invio, accettazione, refertazione, consegna del referto;
- conservare la documentazione relativa ai referti, ai parametri di qualità relativi alla fase analitica e agli

eventuali interventi correttivi per 5 anni, come previsto dalle attuali disposizioni normative;⁸

■ collaborare con il servizio epidemiologico nella rielaborazione dei propri dati e confrontarli con quelli ottenuti dalle altre strutture inserite nel programma di screening del SSN.

Al fine di uniformare gli standard qualitativi del test su tutto il territorio nazionale, si raccomanda che i laboratoristi coinvolti nei programmi di screening acquisiscano conoscenze non solo sugli aspetti analitici del test, ma anche su quelli epidemiologici dello screening.

B. Criteri base per la scelta del metodo e della strumentazione

Tipologia dell'esame

Attualmente lo screening con il SOF viene effettuato su un unico campione utilizzando un esame immunologico di tipo quantitativo.⁹

L'esame deve soddisfare i seguenti requisiti minimi di qualità:

- standardizzazione dell'unità di raccolta mediante kit di prelievo specifico;
- determinazione con strumentazione di lettura automatica al fine di eliminare le soggettività della lettura da parte degli operatori;
- sistema di CQ interno per ogni seduta di determinazione;
- garanzie di sicurezza per l'operatore;
- tracciabilità del test;
- partecipazione a uno dei programmi di VEQ presenti sul territorio nazionale.

In questo contesto le presenti raccomandazioni si limitano a fornire alcune indicazioni di massima sui criteri da seguire per quanto concerne i requisiti principali per un test e una strumentazione da utilizzare di routine nei programmi di screening del SSN; ovviamente ogni laboratorio dovrà valutare in dettaglio, in fase di gara, le specifiche di qualità e

CAPITOLO 2. ASPETTI ANALITICI

adattabilità della strumentazione presentata alla propria struttura.

I requisiti preferenziali da noi individuati riguardano:

- l'impiego di metodi immunologici quantitativi con sperimentazioni specifiche nel campo dello screening oncologico presentate su riviste internazionali indicizzate;

- la possibilità di verifica sperimentale dei parametri di qualità espressi dalla specifica strumentazione e il confronto con i parametri già in uso nel proprio laboratorio e con quelli utilizzati dalle altre strutture.

I protocolli minimi di verifica sperimentale della nuova strumentazione dovranno prevedere la valutazione dei seguenti parametri:

Imprecisione inter serie (valutazione della ripetibilità): 20 ripetizioni di sieri di controllo (o campioni a titolo noto) su due livelli (basso e alto) nella stessa serie. I valori ottenuti verranno utilizzati per il calcolo della media e della deviazione standard relativa all'imprecisione del metodo che verrà espressa come coefficiente di variazione % (CV %).

Imprecisione tra serie (esame di riproducibilità): utilizzare sieri di controllo (o campioni a titolo noto) su due livelli (basso e alto). Effettuare almeno 8 sedute analitiche distinte (giorni 1-2-3-5-7-12-14-21) per metodiche con stabilità di calibrazione di un mese; l'intervallo di studio dovrà coinvolgere almeno due calibrazioni diverse e almeno due lotti di reattivo. I due livelli di controllo dovranno essere eseguiti in doppio, possibilmente in maniera non sequenziale. Di ogni livello di controllo dovranno essere calcolati il valore medio e la deviazione standard.¹⁰

Criteri di valutazione suggeriti per il coefficiente di variazione (CV) tra serie:

ottimo:	≤5%
buono:	≤7%
accettabile	≤10%

Non essendo possibile una derivazione dei parametri di imprecisione dalla variabilità biologica si è scelto di basarsi sullo stato dell'arte ricavabile dall'esperienza dei laboratori partecipanti e dai report dei cicli di VEQ svolti negli ultimi anni.

In caso di nuova strumentazione verificare le specifiche operative del produttore. Il valore deve risultare inferiore o uguale a quello dichiarato dalla ditta fornitrice. Il mancato rispetto dei parametri dichiarati può essere motivo di recessione dal contratto di fornitura.

La procedura descritta andrà ripetuta in caso di cambiamento della strumentazione e di interventi tecnici significativi ed è comunque consigliabile il suo utilizzo come verifica periodica della mantenuta efficienza strumentale.

C. Suggerimenti operativi per l'impostazione del test e del sistema analitico

Verifica dell'imprecisione del metodo (CQi)

In queste raccomandazioni vengono riportate alcune indicazioni operative specifiche del test considerato. Per una trattazione dettagliata della gestione dei CQi si rimanda alle linee guida presentate dal gruppo di lavoro SIBIoC.⁸

Le procedure di accettazione dei campioni di controllo sono funzione del metodo e della strumentazione utilizzata e costituiscono parte integrante delle istruzioni di lavoro. Si raccomanda comunque:

- l'uso di materiali di controllo su almeno due livelli distinti durante l'esecuzione della specifica seduta analitica;

- l'uso di un livello di controllo nella regione di massimo interesse analitico, che nel caso del test considerato è di 80-120 (in caso di assenza di campioni a concentrazione voluta, essi possono essere ottenuti per diluizione da campioni a concentrazione maggiore avendo cura di preparare dei pool di materiale di controllo con la stessa concentrazione in grado di garantire un'autonomia operativa di almeno un mese).

- l'imprecisione massima accettabile tra le diverse sedute analitiche, espressa come CV, dovrà risultare <10% per entrambi i livelli di controllo (vedi «imprecisione tra serie»);

- vista la difficoltà di reperire materiali di controllo diversi da quelli forniti dalle ditte produttrici della strumentazione e l'assenza di reversibilità dei mate-

CAPITOLO 2. ASPETTI ANALITICI

riali di controllo disponibili, può essere utile affiancare ai materiali di controllo della ditta campioni analizzati nella seduta precedente, possibilmente con valori prossimi al valore di cut off (80-120 ng/ml); in questo caso, considerando l'introduzione della variabilità legata all'instabilità del campione biologico, possono essere accettate sedute analitiche con $CV \leq 15\%$ (**$\leq 10\%$ in caso di esecuzione giornaliera del test**).

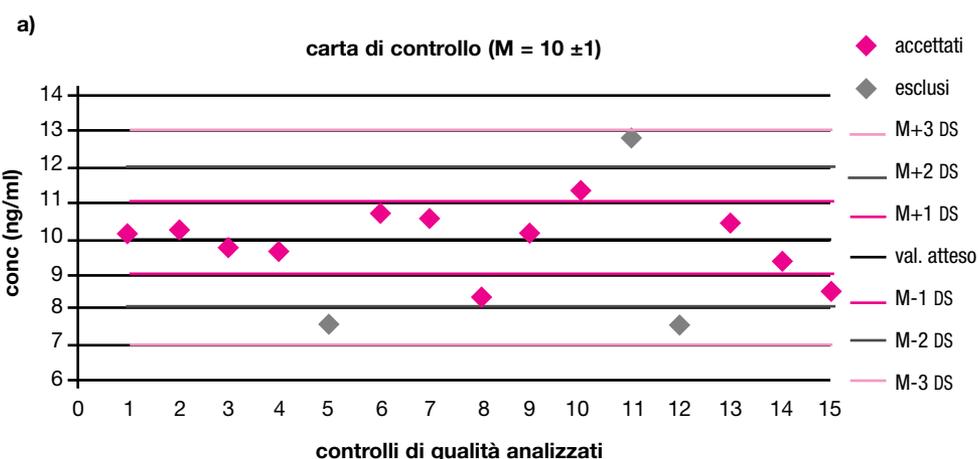
Preparazione della carta di controllo

Benché la strumentazione di ultima generazione consenta la gestione informatica dei CQi, riteniamo

utile ricordare le procedure da utilizzare per la costruzione della carta di controllo.

E' opportuno riportare su un database (**si consiglia l'uso di un foglio di Excel e la costruzione di un grafico di dispersione secondo lo schema riportato in figura 2**) la media (valore atteso) e i valori relativi a $\pm 1-2-3$ DS delle popolazioni di controllo. A ogni seduta analitica dovranno essere riportati tutti i valori forniti dagli strumenti; i valori non accettati dovranno essere accompagnati da un'ideale nota informativa (materiale controllo scaduto, errore aspirazione, errore calibrazione ecc.), evidenziati con un

Figura 2. Esempio di costruzione di una carta di controllo (a) su foglio Excel (b).



Tipo di grafico: dispersione

Area dati: A4:P13

Note: Dovrà essere mantenuta documentazione dei motivi di esclusione.

Il valore atteso e i valori sperimentali di imprecisione (DS) dovranno essere rielaborati con cadenza mensile.

b)

seduta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
accettati	10,1	10,2	9,7	9,6		10,7	10,5	8,3	10,1	11,3			10,4	9,3	8,5
esclusi					7,5						12,8	7,5			
M+3 DS	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
M+2 DS	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
M+1 DS	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
val. atteso	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
M-1 DS	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
M-2 DS	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
M-3 DS	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7

media
9,8916667

DS
0,8732992

CV
8,828636

CAPITOLO 2. ASPETTI ANALITICI

colore diverso ed esclusi dai calcoli successivi. Come valore atteso per le prime sedute analitiche è consigliabile l'uso della media ottenuta durante la fase di verifica sperimentale del metodo (capitolo 2 paragrafo b) e la variabilità tra serie come variabilità massima di imprecisione per il test.

Successivamente, utilizzare i valori del CQi eseguito durante le diverse sedute analitiche per aggiornare la carta di controllo strumentale con frequenza regolare (es: una volta al mese).

Frequenza dei controlli accettazione e verifica della seduta analitica

Le indicazioni relative alla frequenza e alle modalità di gestione dei controlli qualità costituiscono una parte fondamentale della politica della qualità del laboratorio, sono pertanto di competenza della direzione del laboratorio e dovranno essere riportati nel manuale della qualità della struttura. Vengono qui riportate alcune indicazioni specifiche per la gestione del test in base alle caratteristiche tecniche della strumentazione attualmente disponibile.

La frequenza consigliata di esecuzione dei CQi prevede:

- analisi dei due livelli di controllo all'avvio della seduta analitica (verifica della calibrazione e della stabilità del sistema);
- almeno una esecuzione di ogni livello di controllo (oltre alla verifica della calibrazione) all'interno della seduta analitica: la cadenza dovrà essere proporzionale al numero di test eseguiti (1 ogni 100 test) o alla durata della seduta (1 ogni ora), alternando eventualmente il livello di controllo utilizzato.

La seduta non dovrà essere avviata quando uno o entrambi i livelli di controllo risultino fuori dal range impostato al momento della verifica della calibrazione. In questa fase si consiglia l'uso almeno della regola 1-2S di Westgard (1 controllo oltre le 2 DS in grado di segnalare un valore fuori dal range di accettabilità con una probabilità di circa il 95%).¹¹ In questo caso si procederà invece alla ricerca delle possibili cause di perdita di precisione del metodo secondo la normale pratica di laboratorio:

- verifica di un possibile errore casuale (mancata aspirazione, controllo non idoneo);

- stato dei reagenti (reagenti scaduti, scarsa stabilità a bordo);

- verifica della calibrazione (calibrazione scaduta, perdita di linearità);

- verifica dello strumento (sistema di lettura, aspirazione, lavaggio).

Si provvederà quindi alla ripetizione del controllo ricordando tra l'altro che, in base alla configurazione scelta, la presenza di un livello di controllo con uno scarto dalla media $>2 DS$ è da attendersi nel 10% delle sedute analitiche (5% L1 + 5% L2) senza che esso sia indice di nessun spostamento del valore medio.

Un valore del CQi fuori dal range di accettabilità configurato darà luogo a una sequenza di verifiche analoghe a quelle descritte in precedenza; la serie analitica potrà essere accettata soltanto in caso di accertato errore casuale.

E' buona norma tenere sempre la registrazione della serie accettata, ripetuta o annullata, e degli interventi effettuati per riportare la strumentazione sotto controllo.

Tutti i valori forniti dai CQi (non le verifiche di calibrazione, se la seduta analitica è stata correttamente interrotta in caso di risposte non soddisfacenti) dovranno essere riportati nelle carte di controllo e utilizzati per la valutazione dei parametri di qualità impostati.

Ricordiamo le principali «regole di Westgard»:¹¹ elaborate per evidenziare con sufficiente chiarezza e rapidità lo stato del sistema, il loro utilizzo può tornare estremamente utile per agevolare l'uso delle carte di controllo e semplificare le successive scelte.

La scelta dell'algoritmo complessivo da utilizzare nello specifico laboratorio è di competenza della direzione della singola struttura. Si consiglia comunque l'uso di almeno due regole principali, una in grado di rilevare scarti di imprecisione (es: 1-2S), l'altra spostamenti sistematici del metodo (es: 10X):

- 1-2S: una misurazione al di fuori della 2 DS;
- 1-3S: una misurazione al di fuori della 3 DS;
- 2-2S: due misurazioni consecutive al di fuori della 2DS (sullo stesso lato del grafico);
- R-DS: la differenza tra due misure consecutive al di fuori della 4 DS;

CAPITOLO 2. ASPETTI ANALITICI

- 4-1S: quattro misurazioni consecutive al di fuori della 1 DS;
- 7-10X: sette-dieci misurazioni consecutive sullo stesso lato del grafico della media.

Se le procedure suggerite vengono correttamente applicate, la variabilità del metodo resterà <10% indipendentemente dall'intervallo temporale considerato (variabilità iniziale del metodo scelto <10%; riguardo analitico imprecisione <10%).

Partecipazione a programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ)

I laboratori hanno l'obbligo di partecipare a programmi di VEQ per tutti i test per i quali erogano prestazioni. I programmi di VEQ a cui aderire devono essere di comprovata validità (ossia, approvati da società scientifiche o accreditati dagli enti professionali preposti) a livello nazionale o internazionale.

Non esistono attualmente in commercio campioni fecali con concentrazione nota di Hb che possano essere utilizzati come campioni a titolo noto di riferimento per la verifica dell'accuratezza dei test di ricerca del sangue occulto fecale. I programmi di VEQ si avvalgono pertanto di campioni commerciali preparati in modo da simulare al meglio il comportamen-

to dei campioni dei pazienti, il cui titolo di emoglobina viene assunto pari alla media o mediana ottenuta per gruppo omogeneo di elaborazione (in una distribuzione gaussiana dei risultati media e mediana coincidono).

La VEQ pertanto valuta lo scostamento del laboratorio rispetto al valore assegnato e lo confronta con un obiettivo di errore totale la cui definizione deve rispettare le indicazioni suggerite dalla Consensus conference del 1999.^{15,16} L'obiettivo analitico dell'errore totale può essere definito solo sulla base dello stato dell'arte e dei dati di VEQ. Sarà compito dell'ente che gestisce il programma di VEQ definire accuratamente l'obiettivo e fornire al partecipante la valutazione della sua prestazione.

Sono in via di stesura, a cura delle società scientifiche competenti, le linee guida sulla valutazione esterna di qualità, a cui i diversi enti organizzatori di VEQ dovranno attenersi per la scelta degli obiettivi analitici.

E' bene tenere presente che trattandosi di un test di screening i dati di outcome clinico del processo sono forniti dalle rielaborazioni epidemiologiche (in tabella 1 sono riassunte quelle relative al 2007¹⁴) che nel caso del colon retto rappresentano una revisione periodica delle tabelle di contingenza del test.

Capitolo 3

Aspetti post-analitici

I dati scientifici reperibili nella letteratura internazionale relativi alle curve ROC dei test immunologici e le esperienze condotte a livello nazionale utilizzando i test di agglutinazione al lattice hanno portato all'utilizzazione nei programmi di screening di un valore di cut-off di 100 ng/ml.¹²

E' ancora in fase di valutazione il rapporto costi-benefici legato all'utilizzazione di valori di soglia più bassi o all'uso di campionamenti multipli.¹³

Pertanto, in base ai risultati delle evidenze scientifiche relative ai programmi di screening con cadenza biennale e alle difficoltà risultanti alle strutture deputate agli approfondimenti di secondo livello, si

invitano caldamente i laboratori di screening ad attenersi alle seguenti strategie di **refertazione**:

- inferiore o uguale a 99 ng/ml: esito NEGATIVO
- superiore o uguale a 100 ng/ml: esito POSITIVO
- prelievo non idoneo: esito NON VALUTABILE e consiglio di ripetere il campionamento.

Si raccomanda inoltre di non refertare il livello di concentrazione di emoglobina rilevato, ma solo la positività o la negatività, dal momento che l'informazione non fornisce indicazioni utili né per l'inquadramento diagnostico né per il monitoraggio della terapia, ma fornisce solo un'indicazione per un ulteriore approfondimento.

CAPITOLO 4. INDICATORI DI PERFORMANCE

Capitolo 4 Indicatori di performance

Per valutare e monitorare il percorso del test all'interno del laboratorio e per ottenere informazioni utili al miglioramento dell'attività stessa, si suggerisce l'uso di indicatori che permettano di analizzare in dettaglio le caratteristiche organizzative, strumentali e procedurali, ritenute più critiche all'interno del processo diagnostico.

Sono stati individuati come particolarmente significativi i seguenti indicatori di qualità del SOE.

1. Percentuale di campioni inadeguati (non idonei per errato campionamento)

Il calcolo si ottiene come percentuale di campioni inadeguati sul totale degli esami refertati.

Lo scopo di questo indicatore è quello di monitorare gli aspetti relativi alla qualità dell'informazione al reclutamento (chiarezza delle istruzioni cartacee e/o verbali relative alla raccolta delle feci).

Lo standard accettabile deve essere inferiore o uguale al 2%.

Lo standard desiderabile deve essere inferiore o uguale all'1%.

Si consiglia la registrazione dei dati a ogni seduta analitica e una elaborazione semestrale.

2. Percentuale di campioni non correttamente identificati

Il calcolo si ottiene come percentuale di campioni non analizzati perché non correttamente identificati sul totale dei campioni presenti.

Scopo di questo indicatore è quello di ottimizzare gli aspetti relativi al percorso di identificazione/riconoscimento dell'utente.

Lo standard accettabile deve essere inferiore o uguale al 2%.

Lo standard desiderabile deve essere inferiore o uguale all'1%.

Si consiglia la registrazione dei dati a ogni seduta analitica e una elaborazione semestrale.

3. Percentuale di controlli di qualità interni fuori dai criteri di accettazione («fuori controllo»)

Il calcolo si ottiene come percentuale di controlli fuori dall'intervallo di accettazione sul totale dei controlli eseguiti dal laboratorio. Lo scopo di questo indicatore è quello di monitorare lo stato di imprecisione del processo analitico.

Lo standard desiderabile deve essere inferiore al 5% per ogni livello.

La registrazione dovrà essere fatta a ogni seduta analitica e la rielaborazione dei dati raccolti dovrà avere cadenza almeno semestrale.

4. Verifica della posizione del laboratorio nei cicli della valutazione esterna della qualità (VEQ)

La VEQ ha il compito di segnalare al laboratorio eventuali prestazioni non accettabili o risultati outlier che vengono esclusi dall'elaborazione.

Il laboratorio deve tenere sotto controllo l'andamento delle sue prestazioni nella VEQ cercando di rispettare l'obiettivo di errore totale stabilito; deve inoltre analizzare ogni report di VEQ indagando sulle eventuali cause di non accettabilità e definendo le opportune azioni correttive.

Scopo di questo indicatore è monitorare la performance del laboratorio (relativamente al tempo e ai livelli di concentrazione dei campioni).

Lo standard desiderabile deve essere 0% dei risultati non accettabili (outlier), imprecisione nel ciclo inferiore sempre a 2DS.

5. Numero di mancati invii dei risultati della VEQ annuale

Si ottiene valutando il numero di risposte non presentate rispetto al totale degli invii annuali della valutazione esterna qualità.

Il laboratorio è tenuto a effettuare il 100% degli invii. Lo scopo di questo indicatore è quello di

CAPITOLO 4. INDICATORI DI PERFORMANCE

monitorare la costanza del laboratorio nel tenere sotto controllo l'accuratezza dei propri risultati. Lo standard desiderabile deve essere 0% di risultati non inviati.

6. Controllo periodico degli indicatori epidemiologici

Controllare periodicamente gli indicatori riportati nella tabella sottostante.

	standard accettabile	standard desiderabile
SOF+ primo esame	<6%	<5%
SOF+ esami successivi	<4,5%	<3,5%
adesione all'approfondimento	>85%	>90%
VPP+ alla colonscopia per adenoma avanzato o carcinoma	primo esame: >25% esami successivi: >15%	>30% >20%
tasso di identificazione per carcinoma	primo esame: >2‰ esami successivi: >1‰	>2,5‰ >1,5‰
tasso di identificazione per adenoma avanzato	primo esame: >7,5‰ esami successivi: >5‰	>10‰ >7,5‰

Tabella 1. Indicatori di performance.

Raccomandazione sugli indicatori di performance

I valori relativi agli indicatori dovranno essere presentati e discussi con tutto il personale coinvolto nella gestione del processo, in particolare gli indicatori descritti ai punti 4.1 (Percentuale di campioni inadeguati) e 4.2 (Percentuale di campioni non correttamente identificati) dovranno essere presentati e discussi col personale medico, infermieristico e ausiliario coinvolto nella consegna e nel ritiro dei test.

BIBLIOGRAFIA

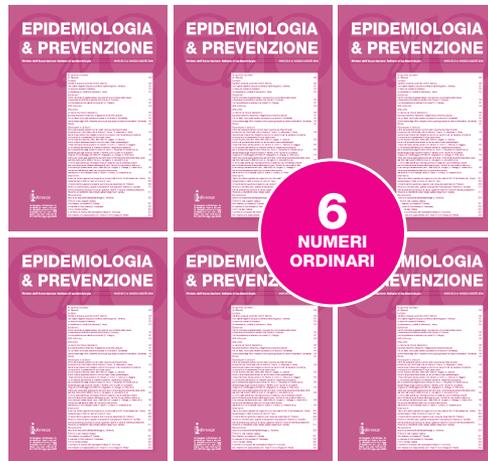
Bibliografia di riferimento

1. Towler BP, Irwig L, Glasziou P et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *Cochrane Database System* 2000; Rev 2: CD001216.
2. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135(1): 82-90.
3. Arbyn M, Van Oyen H, Lynge E et al. European Commission's proposal for a council recommendation on cancer screening. *BMJ* 2003; 327: 289-90.
4. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon retto. A cura dei Gruppi di lavoro nominati dai Decreti del ministro della salute (3.11.2004 e 18.10.2005), in applicazione della L. 138/2004 (art. 2 bis). Dipartimento generale delle prevenzioni, Ministero della salute, novembre 2006.
5. Zorzi M, Barca A, Falcini F et al. Screening for colorectal cancer in Italy: 2005 survey. *Epidemiol Prev* 2007; 31 (2-3) Suppl 2: 49-60.
6. Tamiya M, Jun K, Yytaka Y et al. A Comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005; 129: 422-28.
7. Vilkin A, Rozen P, Levi Z et al. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2519-25.
8. Ottomano C, Galeazzi M, Iandolo P et al. Linee guida per gestione dei programmi di controllo di qualità interno. *Biochimica Clinica* 2008; 32 (2): 102-121.
9. Castiglione G, Grazzini G, Ciatto S. Guaiac and immunochemical tests for faecal occult blood in colorectal cancer screening. *Br J Cancer* 1992; 65(6): 942-44.
10. CLSI Document EP5-A2. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods: approved guideline. 2nd ed. Wayne, Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standard Institute, 2004.
11. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR et al. A multirule. Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. *Clin Chem* 1981; 27: 493-501.
12. Castiglione G, Grazzini G, Miccinesi G et al. Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood. *J Med Screen* 2002; 9: 99-103.
13. Grazzini G, Visioli CB, Banovich F et al. Immunochemical faecal blood test according to number of samples and positivity cut-off in colorectal cancer screening. (2008 in press).
14. Zorzi M, Sassoli de' Bianchi P, Grazzini G, Senore C e il gruppo di lavoro sugli indicatori del GISCOR. Indicatori di qualità per la valutazione dei programmi di screening dei tumori colorettali. *Epidemiol Prev* 2007; 31 (Suppl 1): 1- 56.
15. Petersen HP, Fraser CG, Kallener A, Kenny D. Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59(7): 475-585.
16. Sciacovelli L, Zardo L, Secchiero S, Plebani M. Quality specifications in EQA schemes: from theory to practice. *Clin Chim Acta* 2004; 346: 87-97.

ABBONARSI CONVIENE

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

2009



SUPPLEMENTI (tutti i supplementi sono inclusi nell'abbonamento)



EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE Modalità di abbonamento per il 2009

data Abbonamento annuo a 6 numeri (a partire dal primo raggiungibile):

- privati 75,00 €
- istituzioni 130,00 €
- singola copia 13,50 €
- privati (estero) 90,00 €
- istituzioni (estero) 150,00 €

Modalità di pagamento:

- Versamento a mezzo conto corrente postale n. 55195440 intestato a Inferenze scrl, via Ricciarelli 29, 20148 Milano (allegare la ricevuta di versamento alla richiesta di abbonamento)
- assegno intestato a Inferenze scrl
- bonifico bancario (Unipol Banca, piazza Buonarroti 25, 20149 Milano IBAN IT32 V031 2701 600C C011 0003 681 intestato a Inferenze scrl, via Ricciarelli 29, 20148 Milano allegare la contabile alla richiesta di abbonamento)
- Carta di credito:
 - American Express,
 - Carta Si
 - Eurocard
 - Master Card
 - VISA

cognome e nome

azienda

indirizzo

cap località prov.

tel. fax. e-mail

numero scadenza _ / _ / _ firma

cod. CV2 _ _ _ (ultime tre cifre stampate sul retro della carta, per una garanzia di sicurezza in più)

Compilare e inviare a Inferenze - via Ricciarelli 29, 20148 Milano; e-mail abbonamenti@inferenze.it o per fax allo 02 48706089

Le norme per gli autori sono disponibili sul sito www.epidemiologiae prevenzione.it
e-mail: epiprev.articoli@inferenze.it

e&o
Quaderni

euro 7,00