

# Raccomandazioni per la determinazione del test per la ricerca del sangue occulto fecale (SOF) in un programma di screening coloretale

## *Manuale operativo*

A cura di:

**Tiziana Rubeca** <sup>1</sup>

**Stefano Rapi** <sup>2</sup>

**Rossella Corradini** <sup>3</sup>

**Patrizia Menozzi** <sup>4</sup>

**Roberto Balducci** <sup>5</sup>

e con il **Working Group del 1° Livello** (Area di Laboratorio) del GISCoR

<sup>1</sup> UO Citologia Analitica e Biomolecolare - ISPO-Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - Firenze

<sup>2</sup> Laboratorio Generale Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi. Firenze

<sup>3</sup> Laboratorio Unico Baggiovara – AUSL-Modena

<sup>4</sup> Laboratorio Analisi Chimico Cliniche e di Endocrinologia Arcispedale S. M.Nuova Reggio Emilia

<sup>5</sup> U.O. Medicina di laboratorio AUSL Rimini

## **1. INTRODUZIONE**

I tumori del colon e del retto rappresentano oggi, per incidenza e mortalità, la seconda neoplasia, mostrando in questi ultimi anni una crescente frequenza a fronte di un livello stabile della 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 metanalisi (1)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 miglior rapporto sensibilità/specificità rispetto al guaiaco.

In un recentissimo studio randomizzato (2) di popolazione 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.

Le 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 i 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 (4) indicano la ricerca del sangue occulto fecale come test di screening (insieme alla rettosigmoidoscopia).

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 quello di attirare l'attenzione dei colleghi di laboratorio ed in alcuni punti specifici di tutti gli operatori impegnati nello screening su un test che è stato vissuto fino ad oggi 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 scientifiche (6) 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 ed è quindi indispensabile che le strutture coinvolte svolgano uno sforzo organizzativo e culturale per ottimizzare le performance del test e 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, sia la fase di approfondimento (colonscopia) che quelle incaricate di eseguire gli interventi terapeutici (chirurgie, radio, chemioterapie) oltre alle fasi di verifica e rielaborazione epidemiologica indispensabili per comprendere ed ottimizzare i rapporti costi beneficio del processo.

Passaggi di approfondimento e di rielaborazione di tipo epidemiologico che prevedono un investimento di energie estremamente consistente da parte di un sistema sanitario dotato di risorse economiche limitate e che potranno assicurare la massima utilità pubblica soltanto partendo da un adeguato livello di qualità analitica ed una sufficiente standardizzazione delle modalità di refertazione del test di primo livello.

L'obiettivo di questo documento può essere 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 monitorizzare l'andamento del test e dell'intero programma.

## 2. ASPETTI PRE-ANALITICI

L'invito alla popolazione soggetta allo screening si articola nei due momenti principali, di distribuzione e raccolta del Kit di campionamento e risulta uno dei passaggi critici del programma essendo in grado di condizionare il livello di adesione da parte della popolazione e la qualità analitica dei test eseguiti.

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 evidenziare i punti di criticità e sottolineare l'importanza di alcuni aspetti quali: qualità dell'informazione, tracciabilità dei campioni e 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 i seguenti punti:

- Nessuna 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 alcool
- 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, rendendo la raccolta inutilizzabile per la 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.
- Riconsegnare il campione al massimo entro 2 gg
- Indicazioni relative al luogo ed agli orari di riconsegna.

## b) Tracciabilità del campione

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

A tal fine si è rivelato estremamente utile l'utilizzo di stampanti dedicate in grado di stampare dei codici a barre riconoscibili dagli strumenti o l'invio di inviti contenenti etichette adesive munite di nominativo paziente e codice a barre, che potranno essere utilizzate sia dagli operatori che 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 data di prelievo riportata in maniera chiara ed evidente venga prima accettato dal centro raccolta che manterrà registrazione informatica dell'arrivo del campione e della data di consegna e quindi inoltrato al laboratorio che prenderà in carico i campioni registrando nuovamente la data di presentazione mediante Check-In che consentirà la presa in carico definitiva del test sui piani di lavoro degli strumenti.

Qualora il modello organizzativo non consenta l'utilizzazione di etichetta 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, 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 venga responsabilizzato sull'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 ed 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 della metodica utilizzata ma le specifiche dei metodi disponibili riportano intervalli massimi di stabilità dei campioni di 3 giorni a temperatura ambiente e di 5 giorni a 4-8 °C.

Studi di stabilità reperibili in letteratura (7) indicano una stabilità dei campioni leggermente maggiore ma, alla luce delle esperienze e dei dati raccolti fino ad oggi, dalla raccolta del campione al momento dell'esecuzione del test in laboratorio: **NON DOVRANNO MAI ESSERE SUPERATI I 7 GIORNI.**

Campioni pervenuti oltre tale intervallo dovranno essere richiesti con un'adeguata dicitura concordata tra il laboratorio ed il servizio di accettazione dei test.

Es ripetere prelievo: campione pervenuto in laboratorio oltre il tempo massimo di stabilità analitica.

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.

### 3. ASPETTI ANALITICI

#### a) Requisiti dei Laboratori

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

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:

- 1) 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.
- 2) Identificare una strumentazione di laboratorio in grado di garantire gli standard qualitativi richiesti dal programma di screening.
- 3) Identificare ed indicare i parametri di qualità del test (vedi capitolo 3 paragrafo c).
- 4) Aderire ad uno dei programmi di VEQ attivi sul territorio nazionale.
- 5) Riportare chiaramente ed in maniera esaustiva nelle proprie procedure le azioni correttive da adottare in caso di mancato rispetto dei parametri di qualità scelti (sia relativamente al CQi che alla VEQ).
- 6) Mantenere documentazione del rispetto dei parametri di qualità al momento dell'esecuzione delle serie analitiche sia per quanto concerne l'esecuzione dei CQi che la partecipazione ai programmi di VEQ.
- 7) Documentare le azioni correttive attuate in caso di mancato rispetto dei parametri di qualità scelti sia per quanto concerne la fase pre analitica (capitolo 2 paragrafo b,c) che per la fase analitica (capitolo 3 paragrafo c).
- 8) Garantire la completa tracciabilità del processo di invio, accettazione, refertazione, consegna del referto.
- 9) Si ricorda che secondo le attuali disposizioni normative il tempo di conservazione

previsto per la documentazione relativa ai referti, ai parametri di qualità relativi alla fase analitica e degli eventuali interventi correttivi è di 5 anni (8).

10) Collaborare col Servizio epidemiologico nella rielaborazione dei propri dati e confrontarli con quelli ottenuti dalle altre strutture inserite nel programma di screening del SSN.

Ai fini di uniformare gli standard qualitativi del Test su tutto il territorio Nazionale si richiede ai laboratori che collaborano coi programmi di screening che gli operatori preposti all'esecuzione dell'esame non siano solo stimolati ad acquisire una conoscenza specifica relativa agli aspetti analitici del test ma abbiano anche conoscenze sulle implicazioni cliniche ed epidemiologiche che concerne al concetto stesso di programma di 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 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 ad 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 ed una strumentazione da utilizzare in routine nei programmi di screening del SSN e ovviamente ogni laboratorio dovrà valutare in dettaglio in fase di gara le specifiche di qualità ed 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.
- Possibilità di verifica sperimentale dei parametri di qualità espressi dalla specifica strumentazione e 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:

- **L'Imprecisione inter serie (valutazione della ripetibilità):** 20 ripetizioni di serie di controllo (o campioni a titolo noto) su 2 livelli (basso ed 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 %).

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

**(criteri valutazione suggeriti per cv: Ottimo: <5 %:buono: <5-7 %; Accettabile < 10% \*)\*\*)**

\*)in caso di nuova strumentazione verificare le specifiche operative del produttore. Il valore deve risultare </= a quello dichiarato dalla ditta fornitrice. Il mancato rispetto dei parametri dichiarati può essere motivo di recessione dal contratto di fornitura.

\*\*\*) 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.

La procedura descritta andrà sicuramente 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.**

### **1. 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.

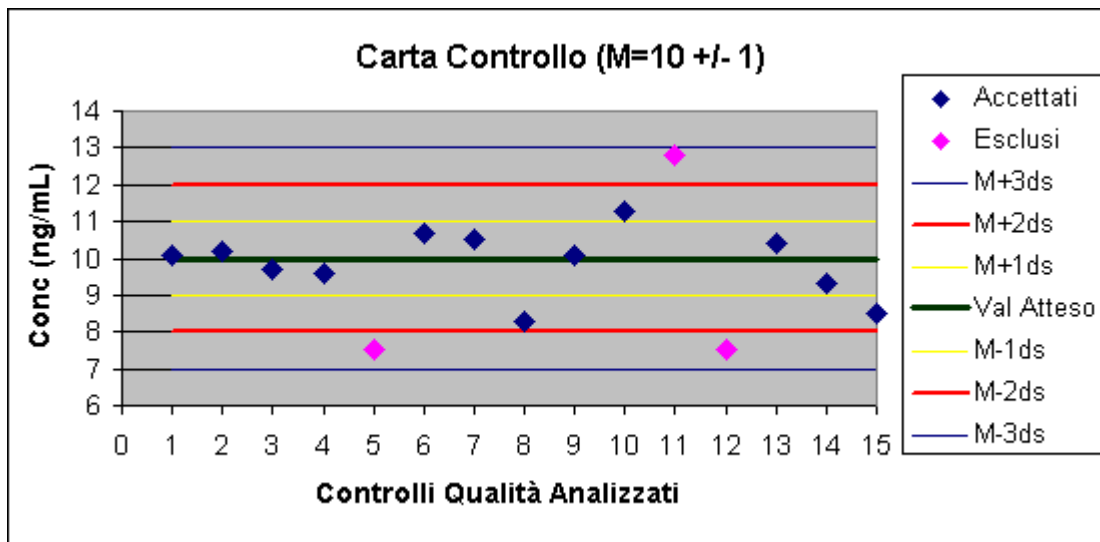
Si raccomanda comunque:

- l'uso di materiali di controllo su almeno 2 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 una autonomia operativa di almeno 1 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 dei materiali di controllo diversi da quelli forniti dalle ditte produttrici della strumentazione e l'assenza di reversibilità dei materiali di controllo disponibili può essere utile affiancare ai materiali di controllo della ditta





Tipo Grafico dispersione.

Area Dati A4:p13

*Dovrà essere mantenuta documentazione dei motivi di esclusione*

*Il valore atteso ed i valori sperimentali di imprecisione (d.s.) dovranno essere rielaborati con cadenza mensile*

Come valore atteso per le prime sedute analitiche è consigliabile l'uso della media ottenuta durante la fase di verifica sperimentale del metodo (capitolo 3 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.

### 3. Frequenza Controlli Accettazione e verifica della seduta Analitica

Le indicazioni relative alla frequenza ed alle modalità di gestione dei Controlli Qualità costituiscono una parte fondamentale della politica qualità del laboratorio e 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:

1. Analisi dei 2 Livelli Controllo all'avvio della seduta analitica (verifica della Calibrazione e della Stabilità del sistema)
2. Almeno 1 esecuzione di ogni livellodi controllo (oltre alla verifica della calibrazione) all'interno della seduta analitica (la cadenza dovrà essereproporzionale al numero di test eseguiti (1 ogni 100 test) od alla durata della seduta (1 ogni h) alternando eventualmente il livello di controllo utilizzato.

La seduta non dovrà essere avviata quando 1 od entrambi i livelli di controllo risultanofuori dal range impostato al momento della verifica della calibrazione, in questa fase si consiglia l'uso della regola 1,2S di Westgard (1 controllo oltre le 2 d.s. in grado di segnalare un valore fuori dal range di accettabilità con una probabilità di circa il 95%).

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 reagenti (reagenti scaduti, scarsa stabilità a bordo..)
- Verifica calibrazione (calibrazione scaduta, perdita linearità)
- Verifica strumento (sistema lettura, aspirazione, lavaggio)

Si provvederà quindi alla ripetizione del controllo ricordando tra l'altro che in base alla configurazione scelta: la presenza di 1 livello di controllo con uno scarto dalla media  $>$  di  $2 ds$  è da attendersi nel 10% delle sedute analitiche (5% L1 +5% L2) senza che esso sia indice di nessun spostamento del valore medio. La probabilità che nuovamente un valore sia  $>2ds$  è pari al 2,5% (5%X5%).

Un valore del CQi fuori dal range di accettabilità configurato darà luogo ad 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, annullata e degli interventi effettuati per riportare la strumentazione sotto controllo.

Tutti 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 ed utilizzati per la valutazione dei parametri di qualità impostati.

Ricordiamo le principali "Regole di Westgard" (11) che sono state elaborate per evidenziare con sufficiente chiarezza e rapidità lo stato del sistema il cui 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 2 regole principali una in grado di evidenziare scarti di imprecisione (es 1-2S) e l'altra spostamenti sistematici del metodo (es: 10X):

- 1-2S una misurazione al di fuori della 2SD
- 1-3S" della 3SD
- 2-2S due misurazioni consecutive al di fuori della 2SD (sullo stesso lato del grafico)
- R-SD la differenza tra 2 misure consecutive al di fuori della 4SD
- 4-1S quattro misurazioni consecutive al di fuori della 1SD
- 10Xdieci misurazioni consecutive sullo stesso lato del grafico della Media

Se le procedure suggerite vengono correttamente applicate la variabilità del metodo resterà  $<$  al 10% indipendentemente dall'intervallo temporale considerato (Variabilità iniziale del metodo scelto  $<$  al 10%: Traguardo analitico imprecisione  $<$  10%).

#### **4. Controllo Esterno della Qualità (VEQ) e verifiche Accuratezza**

Non esistono attualmente in commercio dei 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..

Il materiale fornito dalle ditte produttrici (utilizzato come livelli di controllo L1 ed L2) ha concentrazione di riferimento riferita al singolo metodo, non è associato direttamente ad uno standard internazionale certificato e non è reversibile rispetto a metodi o diluizioni diverse.

Il controllo periodico dell'accuratezza dei valori forniti dalla propria struttura deve essere eseguito rispetto alla media di consenso delle VEQ alla quale il laboratorio ha scelto di aderire.

(Le strutture accreditate del SSN hanno obbligo di partecipare ai cicli di VEQ per tutti i test per cui sono abilitate e per cui esistono regolari programmi di VEQ nazionali od internazionali e di provvedere alla verifica periodica dell'accuratezza del test secondo procedure interne qualora non esistano programmi certificati).

Si propone come traguardo analitico di accuratezza per i laboratori che partecipano ai programmi di screening del carcinoma coloretale, una variabilità  $< +/-2ds$ , rispetto al valore atteso nel 100% degli esercizi. La presenza di valori di accuratezza esterni all'intervallo dovrà stimolare il laboratorio in un intervento correttivo che preveda una verifica del metodo e della strumentazione, possibilmente con l'ausilio di campioni a titolo noto.

## 4. 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 beneficio legato all'utilizzazione di valori di soglia più bassi od all'uso di campionamenti multipli (13).

Pertanto sui risultati delle evidenze scientifiche relative ai programmi di screening con cadenza biennale ed 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**.

1. Inferiore a 99ng/ml esito NEGATIVO
2. Uguale o Superiore a 100 ng/ml esito POSITIVO
3. Prelievo non idoneo esito NON VALUTABILE e consiglio di ripetere il campionamento.

## 5. 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.

Tra gli Indicatori di Qualità per il SOF per il monitoraggio dei programmi di screening dei tumori coloretali sono stati individuati come particolarmente significativi.

### 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 al 2%.  
Lo standard desiderabile deve essere inferiore all'1%.

Si consiglia la registrazione dei dati ad ogni seduta analitica. Ed una elaborazione semestrale.

## **2. Percentuale di campioni non correttamente identificati**

Il calcolo si ottiene come percentuale di campioni non correttamente identificati sul totale degli esami eseguiti e refertati correttamente perché ben identificati. Scopo di questo indicatore è quello di ottimizzare gli aspetti relativi al percorso di identificazione/riconoscimento dell'utente.

Lo standard accettabile deve essere inferiore al 2%.  
Lo standard desiderabile deve essere inferiore all'1%.

Si consiglia la registrazione dei dati ad ogni seduta analitica ed 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 processati 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 ad ogni seduta analitica e la rielaborazione dei dati raccolti dovrà avere cadenza almeno semestrale.

## **4. Valutazione Esterna della Qualità (VEQ) fuori dai criteri di accettazione**

Il dato viene fornito direttamente dalla maggior parte dei Centri deputati alla Gestione della VEQ. Dovranno essere considerati NON ACCETTABILI i valori dei campioni con una imprecisione del proprio laboratorio  $\geq 2DS$  (compresi gli aberranti), rispetto alla Media di consenso riportata nel report della VEQ. Ogni laboratorio dovrà valutare al suo interno il rapporto tra il numero dei risultati esterni al range di accettabilità (posto  $\geq 2ds$ ) ed il numero totale di campioni costituenti il ciclo di VEQ. Scopo di quest'indicatore è quello di monitorare l'inaccuratezza del processo analitico. Siccome attualmente i programmi di VEQ disponibili sul territorio nazionale sono articolati in 6 invii, viene indicato quanto segue:

Lo standard accettabile deve essere  $< 17\%$ .  
Lo standard desiderabile deve essere uguale a 0.  
(es 1 valore  $> 2ds$  su 6 invii  $1/6 = 16,66$ )

La Registrazione dovrà essere svolta al termine di ogni ciclo di VEQ.

## 5. Numero mancati invii dei risultati della VEQ annuale

Si ottiene in maniera analoga all'indicatore precedente considerando il numero di risposte non presentate rispetto al totale degli invii annuali della Valutazione Esterna Qualità. Lo scopo di questo indicatore è quello di monitorare gli aspetti relativi alla motivazione ed al coinvolgimento degli operatori stessi.

Lo standard accettabile deve essere uguale a 1

Lo standard desiderabile deve essere uguale a 0

## 6. Controllare periodicamente i seguenti indicatori epidemiologici

(14):

	<b>Standard accettabile</b>	<b>Standard desiderabile</b>
<b>Fobt + 1° esame</b>	<b>&lt; 6%</b>	<b>&lt;5%</b>
<b>Fobt + Esami successivi</b>	<b>&lt;4,5%</b>	<b>&lt;3,5%</b>
<b>Adesione all'approfondimento</b>	<b>&gt;85%</b>	<b>&gt;90%</b>
<b>VPP + alla colonscopia per adenoma avanzato o carcinoma</b>	<b>Al 1° es &gt; 25%</b> <b>Es success &gt; 15%</b>	<b>&gt; 30%</b> <b>&gt;20%</b>
<b>Tasso di identificazione per carcinoma</b>	<b>Al 1° es &gt;2°/°°</b> <b>Es succ &gt;1°/°°</b>	<b>&gt;2,5°/°°</b> <b>&gt;1,5°/°°</b>
<b>Tasso di identificazione per adenoma avanzato</b>	<b>Al 1° es &gt;7,5°/°°</b> <b>Es succ &gt;5°/°°</b>	<b>&gt;10°/°°</b> <b>&gt;7,5°/°°</b>

## 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 5:1 (Percentuale di campioni inadeguati) e 5:2 (Percentuale di campioni non correttamente identificati) dovranno essere presentati e discussi col personale medico, infermieristico ed ausiliario coinvolto nella consegna e nel ritiro dei test.

## Bibliografia

- Towler BP, Irwig L, Glasziou P, Weller D, Kewenter J (2000). Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *Cochrane Database System Rev*2: CD001216
- van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, Verbeek AL, Jansen JB, Dekker E. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*. 2008; 135(1):82-90
- Arbyn M, Van Oyen H, Lynge E, Micksche M, Faivre J, Jordan J. European Commission's proposal for a council recommendation on cancer screening. *BMJ*. 2003 Aug 2; 327(7409):289-90
- 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 Prevenzione, Ministero della Salute, novembre 2006
- Zorzi M, Barca A, Falcini F, Grazzini G, Pizzuti R, Ravaioli A, Sassoli de' Bianchi P, Senore C, Sigillito A, Vettorazzi M, Visioli C. Screening for colorectal cancer in Italy: 2005 survey. *Epidemiol Prev* 2007; 31 (2-3) Suppl 2: 49-60,
- Tamiya Morikawa, Jun Kato, Yytaka Yamaji, Ryoichi Wada, Toru Mitsushima, and Yasushi Shiratori. A Comparison of the Immunochemical Fecal Occult Blood Test and Total Colonoscopy in the Asymptomatic Population. *Gastroenterology*. 2005; 129:422-428
- Alex Vilkin, M.D., Paul Rozen, MB., BS., Zohar Levi, M.D., Amal Waked, B.sc., Eran Maoz, M.D., Shlomo Birkenfeld, M.D., and Yaron Niv, M.D. Performance Characteristics and Evaluation of an Automated-Developed and Quantitative, Immunochemical, fecal Occult Blood Screening Test. *Am J Gastroenterology* 2005; 100: 2519-2525
- C. Ottomano, F. Ceriotti, M. Galeazzi, P. Iandolo, C. Romano, M. Tocchini, A. Vernocchi, M. Z guida per gestione dei programmi di Controllo di Qualità Interno. *Biochimica Clinica*, 2008, vol.32, n.2.
- Castiglione G, Grazzini G, Ciatto S. et al Guaiac and immunochemical tests for faecal occult blood in colorectal cancer screening. *Br. J Cancer* 1992 Jun; 65 (6): 942-4.
- CLSI Document EP5-A2. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods: Approved guideline – 2nd ed. Wayne, Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standard Institute, 2004
- Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, et al. A multirule. Shewhart chart for quality control in clinical chemistry: . *Clin Chem* 1981; 27: 493-501
- Castiglione G., Grazzini G., Miccinesi G. Rubeca T., Sani C., Turco P., Zappa M. Basic variables at different positivity thresholds of a quantitative immunochemical test for faecal occult blood. *J. Med Screen* 2002; 9: 99-103
- Grazzini G., Visioli CB., Banovich F., Bonanomi AG., Bortoli A., Castiglione G., Cazzola L., Ciatto S., Mantellini P., Rubeca T., Zorzi M., Zappa M. Immunochemical fecal blood test according to number of samples and positività cut-off in colorectal cancer screening

(2008 in press)

- Zorzi M, Sassoli de' Bianchi P, Grazzini G, Senore C e il gruppo di lavoro sugli indicatori del GISCoR. *Epidemiol Prev*. 2007; 31 (1 Suppl): 1- 56