



10-11 Novembre 2016

Firenze

Grand Hotel Mediterraneo

Revisione del Manuale operativo del FIT nello screening

*Tiziana Rubeca
& il Gruppo di Lavoro del 1° livello*

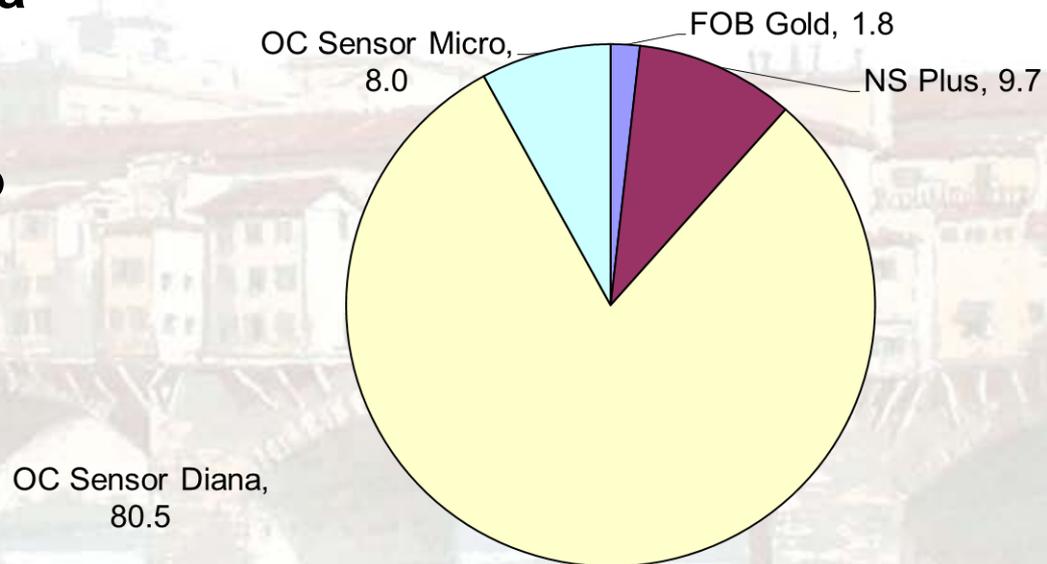


Perchè la revisione

....Oggi lo screening del Colon retto risulta inserito nei LEA (Livelli Essenziali Assistenziali) ed i relativi programmi risultano implementati nella maggior parte del territorio nazionale.

....L'implementazione dei programmi in ambito nazionale ed europeo ha portato ad un maggior interesse da parte delle aziende del diagnostico con la comparsa sul mercato di nuove metodiche analitiche con differenze significative in termini di strategie analitiche e performance complessive

Distribuzione dei programmi di screening per tipo di test utilizzato nel 2014 (%)



Dati ONS

Survey 2014

Regione	Totale
Abruzzo	4
Alto Adige	1
Basilicata	1
Calabria	1
Emilia Romagna	11
Friuli Venezia Giulia	1
Lazio	→ 10
Liguria	5
Lombardia	15
Marche	3
Piemonte	9
Puglia	1
Sardegna	7
Sicilia	→ 9
Toscana	12
Umbria	1
Veneto	21
Valle d'Aosta	1
Totale	113

Qual è lo scopo della revisione?

- Redigere i capitolati di gara
- Cercare di soddisfare i requisiti della norma ISO 15189

LA NORMA ISO/DIS 15189

“GESTIONE DELLA QUALITÀ NEI LABORATORI DI ANALISI CLINICHE”



- Il laboratorio deve stabilire l'incertezza delle proprie misure, dove possibile. Tutte le componenti dell'incertezza, ritenute importanti, devono essere prese in considerazione utilizzando appropriati metodi analitici (Cfr. “Guide to the expression of uncertainty in measurement” emessa da BIPM, IEC, IFCC, ISO, IUPAC, IUPAP e OIML)

Aspetti pre-analitici

A causa dell'assenza totale di protocolli vincolanti da parte delle autorità di regolamentazione e di indicazioni da parte di organizzazioni e società scientifiche, la fase pre analitica dei test FIT-Hb rappresenta l'aspetto più problematico e meno armonizzato dell'intero processo analitico.

....I test FIT Hb sono basati su un auto campionamento del materiale biologico da parte dell'utente con l'ausilio di specifici dispositivi.

Valutazioni preliminari per la proposta di un unico dispositivo di campionamento per la ricerca dell'emoglobina su materiale fecale

Stefano Rapi¹, Callum G. Fraser², Filippo Cellai³, Margherita Berardi¹, Tiziana Rubeca³

¹Laboratorio Generale, Dipartimento Servizi, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

²Center for Research in Cancer Prevention and Screening, University of Dundee Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, Scotland

³Laboratorio Prevenzione Oncologica, Istituto Studio Prevenzione Oncologica, Firenze

Tabella 1

Accuratezza di campionamento dei dispositivi di prelievo utilizzati nei test immunologici per la determinazione dell'emoglobina fecale (FIT-Hb) commerciali valutati

Dispositivo	Teorico ^a (mg)	Halloran ^b (mg)	GMEC ^c (mg)	Recupero medio (CV) ^d		
				Prova 1	Prova 2	Prova 3
OC-Sensor	10	15	11,2	76% (13,2%)	97% (11,9%)	78% (9,7%)
HM-JACKar	2	4	1,95	112% (21,3%)	121% (8,6%)	116% (14,7%)
NS-Plus	10	14	9,5	56% (30,4%)	79% (23,4%)	77% (11,7%)
FOB-GOLD	10	16	10,0	72% (31,1%)	87% (25,5%)	92% (14,4)

^aQuantità di feci recuperate secondo le dichiarazioni dell'azienda produttrice.

^bValori riportati nel ref. 4.

^cValutazione del "Guildford Medical Device Evaluation Centre" (GMEC) (13).

^dProve con materiale fecale diversamente strutturato. I valori riportano il recupero medio percentuale rispetto al valore dichiarato dall'azienda produttrice e il CV di una sequenza di 8 campionamenti sullo stesso materiale.

ISO 15189

7.4 Procedure pre-analitiche

Il laboratorio deve predisporre istruzioni per il prelievo e la movimentazione dei campioni.

Le istruzioni devono considerare tutti gli aspetti relativi alla raccolta dei campioni primari.

Tutti i campioni primari devono essere accompagnati da una richiesta nei confronti della quale devono essere rintracciabili. Anche le aliquote dei campioni devono essere rintracciabili rispetto al campione primario.

Le condizioni di trasporto dei campioni primari in laboratorio devono essere definite e tenute sotto controllo.

La richiesta deve contenere informazioni sufficienti ad identificare il paziente, il richiedente autorizzato e a fornire i dati clinici necessari.

Tutti i campioni ricevuti dovrebbero essere registrati in un registro, foglio di lavoro, computer o altro mezzo di registrazione equivalente. La data e l'ora di ricevimento dei campioni devono essere riportate.

Il laboratorio deve stabilire criteri per l'accettazione e/o rifiuto dei campioni.

.... nella revisione..... Aspetti pre-analitici

....in fase di “**capitolato di gara**” si suggerisce una valutazione comparativa specifica con l’attribuzione di **punteggi qualitativi** associati alle seguenti informazioni:

- Capacità del tampone di stabilizzare l’Hb
- Praticità del dispositivo di prelievo
- Chiarezza e semplicità delle informazioni fornite per l’auto campionamento
- Performance (in termini di bias ed imprecisione rispetto al valore atteso) dei dispositivi di campionamento forniti.
- Volume della regione di campionamento del dispositivo.
- Volume di tampone utilizzato
- Fraasi di rischio del materiale contenuto all’interno del dispositivo

7.6 Assicurazione della qualità delle procedure analitiche

ISO 15189

Il laboratorio deve definire un sistema di controllo di qualità interno.

.... controllo di qualità che soddisfi la necessità di individuare sia gli errori in fase analitica, sia in qualsiasi fase o aspetto rilevante ai fini del risultato.

.... Tutte le componenti dell'incertezza, ritenute importanti, devono essere prese in considerazione utilizzando appropriati metodi analitici

Il laboratorio deve stabilire e realizzare un programma di taratura/calibrazione dei sistemi analitici e di verifica della precisione, in modo da assicurare che le misurazioni siano riconducibili alle unità SI o a costanti naturali.

Quando il riferimento alle unità SI non è possibile o rilevante, devono essere utilizzati altri mezzi per fornire confidenza nella calibrazione dei risultati della misura.

....VEQ o programmi di valutazione adeguati alla complessità delle procedure analitiche e diagnostiche utilizzate dal laboratorio.

Quando non è disponibile un programma formale di valutazione inter-laboratorio, il laboratorio deve sviluppare un meccanismo per la determinazione dell'accuratezza di quelle procedure non valutate in altro modo.

Per le analisi svolte utilizzando diverse metodologie o strumenti diversi e/o in sedi diverse, deve essere definito un modello per verificare la correlazione dei risultati in intervalli clinicamente adatti.

5.6.2.2. Quality Control Materials

ISO 15189

They must be used to control materials similar to those of the patient

NOTE 1 The laboratory should choose concentrations of control materials, wherever possible, especially at or near clinical decision values, which ensure the validity of decisions made.

NOTE 2 Use of independent third party control materials should be considered, either instead of, or in addition to, any control materials supplied by the reagent or instrument manufacturer.

Fin'ora non abbiamo un materiale in grado di rispondere ai requisiti perchè non è disponibile un materiale di 3° parte commutabile

.... E allora come possiamo alzare lo standard ????

CQI di 'terza parte'

- **Polycheck OccultBlood**
- **QC Care LiquidFOB**

7.5 Procedure analitiche

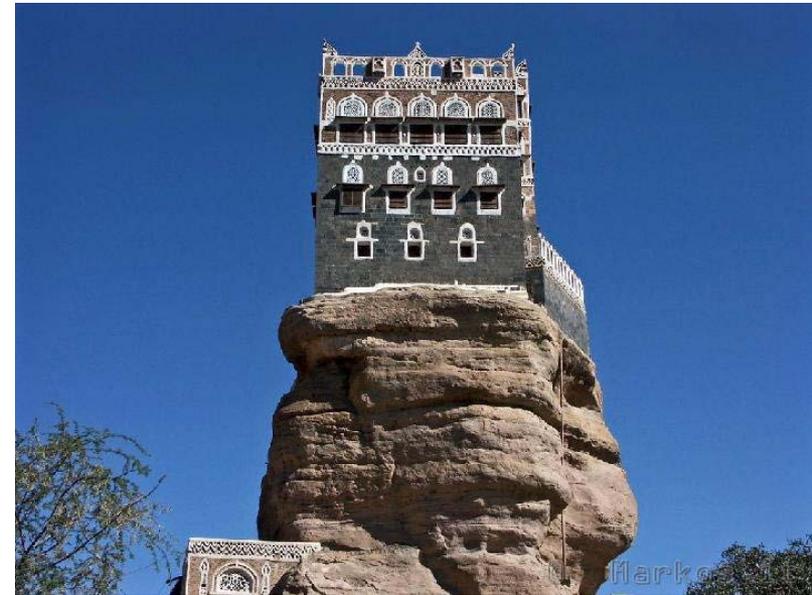
ISO 15189

... Le procedure analitiche utilizzate devono essere convalidate per confermare che le modalità indicate siano coerenti con l'uso per le quali sono applicate.

... Le modalità di esecuzione delle procedure analitiche devono essere appropriate ai metodi adottati.

....Gli intervalli di riferimento biologici devono essere periodicamente riesaminati.

... Se il laboratorio cambia una procedura analitica in modo che i risultati o la loro interpretazione possono essere significativamente differenti, occorre che ne venga fatta comunicazione ai richiedenti.



Revisione periodica indicatori e cut-off

.....Tutto questo nell'aggiornamento del manuale nella ...Fase- analitica ...

- L'utilizzo di test immunologici quantitativi (FIT-Hb).
- Di eseguire la ricerca dell'Hb fecale su un unico campione.
- L'utilizzo di cut off variabili in funzione del metodo in uso e delle capacità operative del programma.
- Referto prodotto. Si raccomanda l'utilizzo di un referto caratterizzato da un report qualitativo (positivo o negativo) riportante le indicazioni per eventuali, successivi, approfondimenti previsti dal programma.
- Il valore numerico fornito dall'indagine dovrà essere conservato e condiviso con i servizi di epidemiologia per il suo utilizzo a fini di studio, verifica ed ottimizzazione del processo
- La strumentazione per la determinazione del FIT-Hb deve essere sottoposta a tutte le normali procedure e verifiche previste dalla buona pratica di laboratorio per i test di tipo immunometrico;
- si raccomanda di esplicitare all'interno delle singole Istruzioni di Lavoro:
- Uso sistematico di almeno 2 livelli di CQi
- Uso di CQi di terza parte (non prodotto dall'azienda che fornisce la strumentazione)
- Partecipazione ad almeno 1 dei programmi di VEQ presenti sul territorio nazionale
- Considerando le criticità legate alla corretta gestione della fase pre analitica si raccomanda il massimo coinvolgimento del laboratorio nella stesura e nella verifica dei protocolli e delle Istruzioni di Lavoro relativi alle fasi di campionamento ed invio del materiale biologico.
- E' auspicabile la raccolta delle informazioni relative alla data di esecuzione del campionamento per consentire la corretta gestione del materiale biologico rispetto alle caratteristiche del tampone di prelievo fornito dalla singola azienda produttrice, pertanto sarebbe auspicabile che l'utente "segnalasse" la data del confezionamento che sarebbe indispensabile per poter tracciare il campionamento dal momento del suo confezionamento.

7.8 Refertazione

I referti devono essere tali da assicurare facilmente la necessaria comprensione e interpretazione.

Il laboratorio deve verificare che i referti siano consegnati all'utilizzatore finale corretto nell'intervallo di tempo concordato.

I risultati devono essere leggibili, esenti da errori di trascrizione, riportati in unità di misura SI, quando applicabili, e consegnati alle persone autorizzate a ricevere ed utilizzare le informazioni cliniche.

Per analisi effettuate solo in ambito di indagine o ricerca, il referto deve indicare che queste analisi sono in fase di sviluppo e non hanno specifici riferimenti a sensibilità analitica, specificità analitica, accuratezza e riproducibilità.

...Fase-post analitica ...

- Le indicazioni dei programmi di screening nazionali, sono per la refertazione del test in termine bimodale: **POSITIVO/NEGATIVO**, con l'indicazione di sottoporsi a colonscopia in caso di referto positivo e alla ripetizione del test dopo 2 anni in caso di referto negativo.
- Si suggerisce di **rivalutare semestralmente il cutoff** qualora non vengano soddisfatti gli indicatori.
- Non esiste consenso sulle modalità di espressione dei risultati numerici.
- Utilizzare come unità di misura i μg emoglobina /g feci utilizzando come quantità di feci il valore teorico dichiarato dalle aziende produttrici, fino a quando non saranno prodotte indicazioni significative sulle modalità di raccolta del materiale fecale da parte degli istituti di normalizzazione e delle società scientifiche.
- E' **fortemente sconsigliato** l'utilizzo dei ng Hb/mL di tampone che rende estremamente difficile il confronto tra i valori ottenuti con le diverse metodiche .

Tabella di conversione dei ng/mL in $\mu\text{g/g}$ a seconda del metodo utilizzato

Table 1: Data supplied by the manufacturers that enable conversion from ng Hb/mL buffer to $\mu\text{g Hb/g}$ faeces.

	Sample weight (mg)	Buffer volume (mL)	Conversion factor
<i>HM-JACKarc</i>	2	2.0	1.00
<i>NS-PLUS C15</i>	10	1.9	0.19
<i>OC-SENSOR DIANA</i>	10	2.0	0.20
<i>FOB Gold/BioMajesty</i>	10	1.7	0.17

6.1 Organizzazione

Il laboratorio deve avere un'identità giuridica definita. I requisiti della Norma ISO 15189 si applicano a tutte le strutture in cui si articola il laboratorio.

Il laboratorio è responsabile della progettazione, realizzazione, manutenzione e miglioramento del sistema qualità realizzato.

.. Migliorare! .. Cosa??

... Indicatori di performance ...

... Indicatori proposti ...

1. non conformità della fase pre-analitica
2. non conformità della fase-analitica
3. non conformità della fase post-analitica



non conformità della fase pre-analitica

- *Sono da considerare tutte quelle situazioni per cui il materiale campionato non è idoneo, cioè non è stato possibile eseguire il test:*
 - **contenitore non idoneo** (provetta errata / inquinamento biologico / sversamento materiale / rottura).
 - **provetta scaduta.**
 - **data del prelievo non consistente con le indicazioni di stabilità indicate dal produttore.**
 - **barcode non leggibile** (ristampato / rifiutato)
 - **richiesta errata o incompleta** (l'utente non ha diritto al test / assenza di consenso informato)
 - **Errato campionamento** (materiale insufficiente)

non conformità della fase-analitica

- Sistema analitico fuori controllo (...riparto da zero senza referare 😊)
- Sono da considerare tutte quelle situazioni nelle quali il processo analitico programmato viene interrotto:
 1. Mancata lettura codice identificativo del campione
 2. Mancata o parziale aspirazione (dispositivo troppo pieno/vuoto /la strumentazione non riesce forare dispositivo)
 3. Rottura del dispositivo di campionamento/fermo accidentale della strumentazione
 4. Blocchi informatici del sistema del metodo.

Percentuale di non conformità della fase post-analitica

- Sono da considerare tutte quelle anomalie per le quali la trasmissione del dato non avviene regolarmente:
 1. Mancato trasferimento nel sistema operativo del laboratorio.
 2. Ritardi nell'invio dei referti.
 3. Referti non idonei (errori di stampa)
 4. Invii e/o associazioni errate (inviati alla persona sbagliata per errore appaiamento)

Criteri di valutazione suggeriti:

% di non conformità totali delle 3 fasi:

- % di non conformità desiderabile: $< 0,01$
- % di non conformità buono: $0,01 \div 0,5$
- % di non conformità accettabile: $0,5 \div 1$

Importante: *registrazione dei dati ad ogni sessione analitica e rielaborazione semestrale*

Gruppo di lavoro del 1° livello del GISCoR

Stefano Rapi AOU Careggi. Firenze

Basilio Ubaldo Passamonti, USL Umbria 1

Morena Malaspina, USL Umbria 1

Elena Grassi, ASL Brescia-Lab. Sanità Pubblica

Cioccarelli Anna Maria ASL Sondrio – Lab. Sanità Pubblica

Enrico Marchetti, USL Umbria 2

Silvia Deandrea, Health in Society Unit – JRC



Grazie dell'attenzione

GISCoR 2016