

supplemento 1  
numero

**5/6**

anno 41  
settembre  
dicembre  
2017

**e&po**

# **EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE**

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia

## **GUIDA PER LA DETERMINAZIONE DEL SANGUE OCCULTO FECALE: METODO IMMUNOCHEMICO QUANTITATIVO (FIT-HB) NEI PROGRAMMI DI SCREENING PER IL CARCINOMA COLORETTALE**

**Gruppo di lavoro del 1° livello del GISCoR**

**A CURA DI:**

**Tiziana Rubeca (Firenze)**

**Stefano Rapi (Firenze)**

**Silvia Deandrea (Varese)**

## **GUIDANCE FOR FAECAL OCCULT BLOOD TESTING: QUANTITATIVE IMMUNOCHEMICAL METHOD (FIT-HB) IN COLORECTAL CANCER SCREENING PROGRAMMES**

**GISCoR First Level Working Group**

**EDITED BY:**

**Tiziana Rubeca (Firenze)**

**Stefano Rapi (Firenze)**

**Silvia Deandrea (Varese)**

EDIZIONI  
**i**  
*inferenze*

**GISCoR**  
Gruppo  
Italiano  
Screening  
ColoRettale

**OSSERVATORIO  
NAZIONALE  
SCREENING**

Inferenze, via Ricciarelli 29, 20148 Milano. Poste Italiane spa - Sped. in abb. post. DL 353/2003 convertito in legge 27.02.04 n.46 - art.1, com.1, DCB Milano - Una copia 13,50 euro issn 1120-9763 settembre-dicembre 2017



Rivista fondata da **Giulio A. Maccacaro**

**ANNO 41 (5-6) 2017**

**Epidemiologia & Prevenzione**  
è indicizzata in **Medline, Scopus,**  
**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 della rivista: 13,50 euro**

**Abbonamento annuo:** informazioni e condizioni sul sito  
[www.epiprev.it](http://www.epiprev.it)

**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 Infezenze 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:

Infezenze 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

EDIZIONI  
**i**nfezenze

via Ricciarelli 29, 20148 Milano  
[segreteria@infezenze.it](mailto:segreteria@infezenze.it)

**Direttore scientifico:** Andrea Micheli

**Direttore scientifico:** Francesco Forastiere

**Past director:** Benedetto Terracini, Eugenio Paci

**Direttrice responsabile:** Maria Luisa Clementi

**Direzione scientifica**

Fabio Barbone, Annibale Biggeri, Marina Davoli, Lorenzo Richiardi,

Giuseppe Traversa, Roberta Pirastu, Riccardo Capocaccia

**Segreteria di redazione:**

via Giusti 4, 21053 - Castellanza (VA)

e-mail: [epiprev@infezenze.it](mailto:epiprev@infezenze.it); telefono: 0331-482187

**Redazione:** Marco Crespi, Maria Cristina Porro, Cinzia Tromba

**Impaginazione:** Giovanna Smiriglia

**Direzione associata:**

Nerina Agabiti, Claudia Agnoli, Laura Amato, Carla Ancona, Anita Andreano, Michela Baccini, Lisa Bauleo, Fabrizio Bianchi, Luigi Bisanti, Silvia Candelà, Nicola Caranci, Michele Carugno, Andrea Carvelli, Anna Castiglione, Dolores Catelan, Paolo Chiodini, Dario Consonni, Carmen D'Amore, Giuseppe Delvecchio, Chiara di Girolamo, Chiara Donfrancesco, Fabrizio Faggiano, Annunziata Faustini, Chiara Fedato, Gianluigi Ferrante, Claudia Galassi, Simona Giampaoli, Paolo Giorgi Rossi, Maria Teresa Greco, Vittorio Krogh, Pier Luigi Lopalco, Sara Maio, Michele Marra, Francesca Mataloni, Flavia Mayer, Elisabetta Meneghini, Paola Michelozzi, Marta Ottone, Barbara Pacelli, Eva Pagano, Salvatore Panico, Elena Parmelli, Davide Petri, Donella Puliti, Andrea Ranzi, Matteo Renzi, Fulvio Ricceri, Giuseppe Ru, Antonio Giampiero Russo, Carlotta Sacerdote, Flavia Santi, Matteo Scottichini, Vittorio Simeon, Massimo Stafoggia, Antonia Stazi, Saverio Stranges, Maurizio Trevisan, Francesco Trotta, Nicola Vanacore, Martina Ventura, Giovanni Viegi, Nicolàs Zengarini

*(per gli articoli pubblicati su E&P a partire da gennaio 2018)*

**Comitato editoriale:**

**AIE:** Roberta Pirastu, Salvatore Scondotto, Michela Baccini, Francesco Barone Adesi, Laura Bonvicini, Giulia Cesaroni, Eva Pagano, Roberto Pasetto, Nicolàs Zengarini

**Impresa sociale E&P Giulio A. Maccacaro:** Franco Berrino, Luigi Bisanti, Annibale Biggeri, Paolo Chiodini, Gemma Gatta, Enzo Merler, Franco Merletti, Salvatore Panico, Silvano Piffer  
**Infezenze:** Cinzia Tromba, Marco Crespi, Maria Cristina Porro

**Modalità di abbonamento**

**Pagamento con carta di credito** (American Express, Carta Si, VISA, Eurocard, Master Card) telefonando allo 02-48702283 dal lunedì al venerdì dalle 9 alle 13 oppure utilizzando il servizio PayPal sul sito web della rivista [www.epiprev.it](http://www.epiprev.it)

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

**Accredito tramite c/c bancario** presso: UNIPOL BANCA Piazza Wagner n. 8, 20145 Milano, IBAN: IT53P 03127 01600 00000003681 intestato all'impresa editoriale Infezenze scarl, via Ricciarelli n. 29, 20148 Milano.

© Infezenze scarl, Milano



SUPPLEMENTO

**GUIDA PER LA DETERMINAZIONE  
DEL SANGUE OCCULTO FECALE:  
METODO IMMUNOCHEMICO  
QUANTITATIVO (FIT-HB)  
NEI PROGRAMMI DI SCREENING  
PER IL CARCINOMA COLORETTALE**

Gruppo di lavoro del 1° livello del GISCoR

**A CURA DI**

Tiziana Rubeca (Firenze)

Stefano Rapi (Firenze)

Silvia Deandrea (Varese)

**GUIDANCE FOR FAECAL OCCULT BLOOD  
TESTING: QUANTITATIVE IMMUNOCHEMICAL  
METHOD (FIT-HB) IN COLORECTAL CANCER  
SCREENING PROGRAMMES**

GISCoR First Level Working Group

**EDITED BY**

Tiziana Rubeca (Firenze)

Stefano Rapi (Firenze)

Silvia Deandrea (Varese)

## Guida per la determinazione del sangue occulto fecale

### Curatori

#### **Tiziana Rubeca**

coordinatore del progetto

S.C. Laboratorio regionale prevenzione oncologica, ISPO, Firenze

#### **Stefano Rapi**

responsabile del progetto SIBioC-GISCoR sull'armonizzazione della fase preanalitica dei test fecali; curatore processi pre-esame (fase pre-analitica) e fase analitica

AOU Careggi, Firenze

#### **Silvia Deandrea**

curatore indicatori prestazionali (KPIs)

Joint Research Centre, Ispra (Va)

### Gruppo di lavoro del 1° livello del GISCoR

**Morena Malaspina**, USL Umbria 1 Laboratorio unico di Screening, Perugia

**Basilio Ubaldo Passamonti**, USL Umbria 1 Laboratorio unico di Screening, Perugia

**Elena Grassi**, ASL Brescia, Laboratorio sanità pubblica, Brescia

**Anna Maria Cioccarelli**, ASL Sondrio, Laboratorio sanità pubblica, Sondrio

**Enrico Marchetti**, USL Umbria 2, Terni

**Michela Boni**, Arcispedale S. Anna, Cona (Ferrara)

**Filippo Cellai**, Laboratorio regionale prevenzione oncologica, ISPO, Firenze

### Revisori esterni della Guida

#### **Marco Pradella**

coordinatore della Commissione nazionale qualità e accreditamento della Società italiana di patologia clinica e medicina di laboratorio (SIPMeL)

#### **Franco Gattafoni**

ispettore dipartimenti certificazione, ispezione e laboratori ACCREDIA (ente unico nazionale di accreditamento) project manager del gruppo di lavoro EA (European Accreditation) per l'European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) coordinata dall'European Commission Directorate General Joint Research Centre, Ispra (Varese)

#### **Sabrina Rotolo**

ispettore dipartimenti certificazione e laboratori ACCREDIA (ente unico nazionale di accreditamento)

# Indice

---

5	<b>Riassunto</b>
---	------------------

---

6	<b>Prefazione</b>
---	-------------------

---

7	<b>Introduzione</b>
---	---------------------

---

8	<b>Aspetti legati ai processi dell'esame di laboratorio (fasi del processo analitico)</b>
8	• Pre-esame (fase pre-analitica)
9	• Esame (fase analitica)
14	• Post-esame (fase post-analitica)

---

16	<b>Indicatori prestazionali (KPIs)</b>
16	• KPIs del processo analitico
18	• Verifica delle prestazioni del laboratorio mediante i cicli di valutazione esterna della qualità (VEQ)
18	• Controllo periodico degli indicatori epidemiologici
19	• Raccomandazioni sugli indicatori prestazionali dell'esame

---

20	<b>Appendice I</b>
----	--------------------

---

22	<b>Appendice II</b>
----	---------------------

---

23	<b>Bibliografia</b>
----	---------------------

---

25	<b>Curricula del GdL</b>
----	--------------------------



# Riassunto

**Introduzione:** lo screening del carcinoma del colon retto è inserito in Italia tra i LEA e le linee guida europee indicano i test quantitativi FIT-Hb come la strategia più opportuna da utilizzare nei programmi di screening organizzato. Per assicurare e uniformare gli standard operativi dei Paesi membri le normative europee richiedono il recepimento di requisiti di certificazione e accreditamento dei processi assistenziali e diagnostici. Gli standard richiesti sono basati sui modelli ISO 17021 – certificazione ISO 9001 e, per i laboratori, sul modello di accreditamento ISO 15189.

**Metodi:** le diverse fasi del processo analitico (pre-esame, esame, post-esame) sono state valutate in dettaglio fornendo indicazioni operative per l'adeguamento dei processi analitici e gestionali utilizzando le seguenti fonti di informazioni: il feedback dei laboratori di screening aderenti alla società scientifica (GISCoR); i dati di performance ottenuti da una revisione sistematica della letteratura e dalla survey annuale dell'Osservatorio nazionale screening; le raccomandazioni relative alla pratica di laboratorio riportate dal gruppo "FIT for screening" della World Endoscopy Organisation; le linee guida selezionate attraverso la banca dati National Clearinghouse; i siti web dei programmi di screening canadesi, australiani ed europei. Le indicazioni elaborate dal Gruppo di lavoro del 1° livello del GISCoR sono state rivalutate e riviste dagli ispettori dell'ente italiano di certificazione (ACCREDIA) rispetto agli standard ISO 15189:2012 per l'accreditamento dei laboratori medici al fine di valutarne la congruità e la completezza in un'ottica di verifica dei processi operativi finali.

**Conclusioni:** il recepimento e il mantenimento degli standard operativi richiesti da parte di sistemi complessi come i programmi di screening, che prevedono una costante interazione tra strutture e modelli operativi distinti, non appare scontato. Questo manuale si propone di fornire ai laboratori le indicazioni necessarie a una corretta gestione del processo.

**Parole chiave:** screening del carcinoma coloretale, test del sangue occulto nelle feci (FIT), indicatori, ISO 15189

## Prefazione

Una visione d'insieme dei vari programmi di screening permette di affermare che i test che si basano su esami di laboratorio (come la ricerca dell'HPVhr o del sangue occulto fecale con metodo quantitativo) sono più riproducibili rispetto agli altri test di screening (Pap test, mammografia). Questa maggiore riproducibilità rappresenta sicuramente un vantaggio nell'implementazione dei programmi di screening assicurando da un lato, una buona confrontabilità tra aree geografiche o periodi temporali diversi, dall'altro, una *learning curve* (ovvero il tempo necessario perché un operatore raggiunga un livello di qualità adeguato) degli operatori coinvolti nel programma decisamente più breve.

In realtà, nonostante queste considerazioni, anche i test di laboratorio pongono problemi di qualità; lo stesso diffondersi dei programmi di screening facilita infatti l'accesso nel mercato di test provenienti da diverse ditte produttrici, il che può determinare problemi di confrontabilità dei risultati. Ma il mondo degli screening non si è mai adagiato passivamente, neanche rispetto ai test di laboratorio. Rimanendo nel campo dello screening coloretale, ci piace ricordare la valutazione degli effetti della temperatura sulla positività dei FIT (*faecal immunochemical test*), studio che ha portato le aziende produttrici di kit diagnostici a migliorare il prodotto.

Questa «Guida per la determinazione del sangue occulto fecale – metodo immunochimico quantitativo – nei programmi di screening per il carcinoma coloretale» giunge dunque molto tempestiva ed è il frutto del lavoro pluriennale di un gruppo di esperti del GISCoR (coordinato da Tiziana Rubeca, Stefano Rapi e Silvia Deandrea) che, allo scopo di migliorare la qualità del loro prodotto, lo hanno sottoposto alla revisione esterna di autorevoli esperti e alla collaborazione (che speriamo continui nel futuro) con il Joint Research Centre della Commissione europea. La Guida rappresenta un ottimo esempio di sinergia tra professionisti che da un lato si dedicano principalmente alla ricerca e dall'altro gestiscono quotidianamente i ritmi della routine laboratoristica a supporto delle campagne di screening basate sulla ricerca del sangue occulto fecale.

Nel lavoro vengono esaminate tutte le fasi del processo del FIT, confrontando, quando possibile, i dati ottenuti con i maggiori test presenti nei programmi di screening italiani. In ogni fase del processo vengono suggerite indicazioni per monitorare al massimo la qualità del referto. Considerato che in questo programma di screening è il cittadino che campiona il materiale sul quale fare il test, risulta di particolare interesse l'indicatore sulle non conformità del campione, che può impattare, oltre che sui costi, anche sull'adesione.

Quanto descritto nella Guida potrà senza dubbio contribuire allo sviluppo e/o al miglioramento della qualità di offerta di screening coloretale nel nostro Paese, specie in questo momento storico di implementazioni di programmi nelle aree del Centro/Sud italiano. Riteniamo inoltre che la disponibilità della versione in lingua inglese di questo manuale permetterà di fornire un contributo alla qualità dei programmi di screening anche nel resto d'Europa.

Possiamo concludere dicendo che la Guida è una conferma in più che la qualità resta il focus principale dei programmi di screening organizzato anche rispetto alla pratica clinica corrente e che l'impegno dell'ONS e del GISCoR, come delle altre società scientifiche direttamente coinvolte, resterà costante per assicurare ai cittadini che, anche a fronte di un sempre maggior numero di partecipanti, gli standard qualitativi adottati resteranno ai massimi livelli per garantire il rapporto costo/beneficio del percorso assistenziale.

**Emanuela Anghinoni**  
Presidente  
Gruppo italiano screening coloretale (GISCoR)

**Marco Zappa**  
Direttore  
Osservatorio nazionale screening (ONS)

## Introduzione

Il precedente intervento del Gruppo di studio del 1° livello del GISCoR sulla ricerca del sangue occulto fecale impiegato nello screening del cancro coloretale<sup>1</sup> aveva lo scopo di fornire indicazioni operative sull'esame utilizzato per il 1° livello nei programmi di screening, che erano stati attivati a seguito delle raccomandazioni del Consiglio dell'Unione europea del 2 dicembre 2003<sup>2,3</sup> e del loro recepimento da parte del nostro Ministero della salute, tramite le «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 del novembre 2006».<sup>4</sup> Oggi lo screening coloretale è inserito nei LEA (livelli essenziali d'assistenza) e i programmi risultano implementati nella maggior parte del territorio nazionale.

L'avvio di nuovi programmi, a livello sia nazionale sia europeo, ha accresciuto l'interesse da parte delle aziende del diagnostico che hanno portato sul mercato nuove metodiche analitiche caratterizzate, tuttavia, da differenze significative in termini di strategie analitiche e prestazioni complessive. Il lievitare degli interessi e il proliferare dei metodi analitici hanno spinto anche la comunità scientifica a seguire con maggiore interesse i diversi aspetti legati ai processi analitici e a valutare con maggiore attenzione le implicazioni legate all'allineamento, all'armonizzazione e, in generale, alla qualità analitica dei metodi utilizzati, così come il loro corretto utilizzo rispetto ai parametri epidemiologici raccolti sulla popolazione.

L'incremento di informazioni e di dati raccolti negli ultimi anni hanno indotto a rivalutare in dettaglio la correttezza delle indicazioni fornite in precedenza. Inoltre, in base al Regolamento 765/2008, l'Unione europea (UE) ha raccomandato l'adozione delle norme armonizzate per i processi di accreditamento e di certificazione per tutte le organizzazioni che intendono fornire prodotti ed erogare servizi garantendo la massima assicurazione di qualità, mediante il ricorso alle norme armonizzate applicabili. Ciò comporta, per le organizzazioni che erogano servizi legati al processo di screening e diagnosi, la certificazione dei processi e dei servizi (normalmente basata su accreditamento ISO 17021 – certificazione ISO 9001 o EN 15224 o, in alternativa, ISO 17065) e, per i laboratori clinici, di operare in conformità alla norma ISO 15189.<sup>5</sup> Per i laboratori che effettuano il test del sangue occulto nelle feci questa indicazione è in accordo con le linee guida europee per lo screening coloretale (European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis<sup>6</sup>) in cui si raccomanda che ciascun laboratorio che effettui questo esame in ambito di screening sia associato a un laboratorio accreditato ISO 15189 (raccomandazione 4.12).

Considerando le peculiarità degli esami su matrice fecale, alla luce delle indicazioni presenti nelle ISO 15189, è importante avviare un percorso di adeguamento delle modalità operative che coinvolga l'intero processo di laboratorio. Nel documento, quindi, si è cercato di affrontare in dettaglio i diversi aspetti tecnico-gestionali di competenza del laboratorio, dalla fase di campionamento alla configurazione della fase analitica, alle modalità di espressione e comunicazione dei risultati nonché di gestione dei risultati critici.

L'ultima integrazione è stata fatta sui passaggi chiave da inserire nei capitoli di gara e nelle specifiche procedure operative e/o istruzioni di lavoro (IdL) per semplificare i successivi adeguamenti certificativi e di accreditamento delle strutture.

## Aspetti legati ai processi dell'esame di laboratorio (fasi del processo analitico)

### PRE-ESAME (FASE PRE-ANALITICA)

A causa dell'assenza totale di protocolli vincolanti da parte delle autorità di regolamentazione e di indicazioni da parte di organizzazioni e società scientifiche, il processo pre-esame dei metodi immunologici per l'emoglobina fecale (FIT-Hb) rappresenta l'aspetto più problematico e meno armonizzato dell'intero percorso diagnostico.

Le osservazioni del gruppo di esperti del "FIT for screening" della World Endoscopy Organisation (WEO)<sup>7</sup> hanno permesso di riconsiderare questo passaggio in maniera organica e con una visione sistemica del problema che, comunque, necessita ancora di indicazioni chiare e dettagliate per una positiva e definitiva risoluzione.<sup>8</sup>

I metodi FIT-Hb sono basati su un autocampionamento del materiale biologico da parte dell'utente con l'ausilio di specifici dispositivi.

La fase pre-analitica, già influenzata dall'intermittenza del sanguinamento, anche in presenza di lesioni avanzate, e dalla non omogenea dispersione dell'emoglobina nel materiale fecale, resta soggetta ad altri fattori di imprecisione legati alla specificità del materiale raccolto. Questo fattore di incertezza è indubbiamente significativo ai fini dell'incertezza complessiva del risultato del test.

Le variazioni significative del peso specifico e della consistenza della matrice da campionare portano senza dubbio alla raccolta di quantità estremamente diverse di materiale fecale, con ovvie conseguenze sull'imprecisione complessiva del risultato quantitativo richiesto.

Alcune verifiche sperimentali<sup>8,9</sup> hanno confermato la scarsa correlazione esistente tra la quantità di materiale atteso (dichiarato dalle aziende produttrici) e il materiale effettivamente raccolto all'interno dei dispositivi durante la fase di campionamento (tabella 1).

Una ulteriore fonte di variabilità pre-analitica risulta associata alla composizione dei tamponi di

**Tabella 1.** Valutazione dell'accuratezza del campionamento dei dispositivi di prelievo commerciali utilizzati nei test immunologici per la determinazione dell'emoglobina fecale (FIT-Hb).

DISPOSITIVO	Teorico <sup>a</sup>	GMEC <sup>b</sup>	Halloran <sup>c</sup>	Recupero medio (%) <sup>d</sup>		
	(mg)	(mg)	(mg)	prova 1	prova 2	prova 3
OC Sensor Diana	10	15	11,2	76	97	78
HM Jack arc	2	4	2,2	112	121	116
FOBGOLD	10	16	10	72	87	92
NS Plus	10	14	9,5	56	79	77

<sup>a</sup> quantità di feci recuperate secondo le dichiarazioni dell'azienda produttrice

<sup>b</sup> valutazione del Guildford Medical Device Evaluation Centre (GMEC)<sup>9</sup>

<sup>c</sup> valori riportati al riferimento<sup>10</sup>

<sup>d</sup> prove con materiale fecale diversamente strutturato (scala Bristol tipo 4 e 5). I valori riportano il recupero medio percentuale rispetto al valore dichiarato dall'azienda produttrice e il CV (coefficiente di variazione) di una sequenza di 8 campionamenti sullo stesso materiale (8 modificato).

prelievo e ai volumi utilizzati per solubilizzare e stabilizzare l'Hb contenuta nel materiale raccolto. La composizione dei tamponi di prelievo, sebbene non nota perché coperta da brevetti specifici, è direttamente responsabile del pH e della forza ionica dell'ambiente di reazione e pertanto della struttura e della reattività della molecola. Tutto ciò ha sicuramente un effetto determinante sulla stabilità dell'emoglobina e, in alcune circostanze, sulla specificità del risultato, così come verificato da numerosi lavori in letteratura.<sup>11,12</sup>

La stretta relazione esistente tra dispositivo di campionamento, sistema analitico e risultati forniti dal singolo metodo sono la causa diretta delle difficoltà incontrate per caratterizzare analiticamente e comparare in maniera efficace le prestazioni dei metodi FIT-Hb quantitativi.<sup>9</sup>

Quella di campionamento risulta quindi una fase cruciale del processo di laboratorio ed è fondamentale che, in attesa dell'elaborazione di indicazioni specifiche da parte delle autorità europee e delle società scientifiche sulle modalità di produzione dei dispositivi di campionamento, i laboratori siano coinvolti nella valutazione preliminare dei dispositivi di prelievo. In particolare, si suggerisce di inserire in fase di stesura dei capitolati di gara una valutazione comparativa specifica con l'attribuzione di punteggi qualitativi associati alle seguenti informazioni:

1. capacità del tampone di stabilizzare l'Hb;
2. praticità del dispositivo di prelievo;
3. qualità (completezza, semplicità) delle informazioni fornite per l'auto-campionamento;
4. caratteristiche prestazionali dei dispositivi di campionamento forniti;
5. volume di campionamento del dispositivo;
6. volume di tampone utilizzato;
7. frasi di rischio del materiale contenuto all'interno del dispositivo (come definito in: Annex III of European Union Directive 67/548/EEC: Nature of special risks attributed to dangerous substances and preparations).

La capacità del tampone di stabilizzare l'Hb (punto 1) nelle diverse condizioni di conservazione è riconosciuta come fattore cruciale per prevenire la degradazione del materiale prima del campionamento. La praticità dei dispositivi (punto 2) è associata direttamente alla ripetibilità di un prelievo eseguito come auto-campionamento.

Il volume di campionamento (punto 5), facilmente ottenibile dai dati ingegneristici di produzione dei dispositivi, fornisce un'informazione diretta del rapporto atteso tra materiale fecale e tampone utilizzato ( $\mu\text{l}$  feci/ml tampone) e può consentire un più immediato confronto fra le prestazioni dei vari metodi.<sup>13</sup>

Il volume di tampone utilizzato (punto 6) e le "frasi di rischio" (punto 7) a esso associate hanno un interesse significativo in termini sia di materiale da smaltire, sia di sicurezza per pazienti e operatori.

### ESAME (FASE ANALITICA)

#### METODICA DI RIFERIMENTO E REQUISITI DEI LABORATORI

La determinazione del sangue occulto fecale nei programmi di screening deve essere eseguita nei laboratori accreditati dal Servizio sanitario nazionale (SSN) dove si garantisca un sistematico controllo dell'intero processo analitico.

Secondo le indicazioni riportate dalle linee guida valutate dal gruppo di lavoro<sup>6,14-16</sup> e le più accreditate acquisizioni scientifiche,<sup>17,18</sup> al fine di ottimizzare l'efficacia dello screening e il rapporto costi/benefici dei programmi si raccomanda:

- l'utilizzo di metodi immunologici quantitativi (FIT-Hb);
- di eseguire la ricerca dell'Hb fecale su un unico campione;
- l'utilizzo di cut-off specifici per il metodo in uso e le capacità operative del programma.

Dal momento che cut-off più bassi di quelli consigliati dall'azienda produttrice portano, necessariamente, a un aumento del tasso di positività che, però, non incide in maniera significativa sul tasso di neoplasie individuate<sup>18</sup> ma prevalentemente sulle lesioni a basso rischio, si raccomanda la modulazione del limite decisionale in funzione delle possibilità operative delle strutture deputate all'analisi di 2° livello (colonscopie) che costituiscono il punto critico dei programmi (tempi di attesa dei report regionali).<sup>19-22</sup>

Per rendere immediatamente comprensibile il risultato dell'esame, si raccomanda l'utilizzo di categorie qualitative (positivo o negativo) con l'aggiunta di indicazioni per eventuali, successivi, approfondimenti previsti dal programma.<sup>14</sup>

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 e ottimizzazione del processo.<sup>23</sup>

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 gli esami immunometrici.

Si raccomanda di esplicitare all'interno delle singole istruzioni di lavoro (IdL) quanto segue:

1. uso sistematico di almeno 2 livelli di materiale di controllo di qualità interno (CQi);
2. uso di CQi con materiale di controllo, preferibilmente, di terza parte (non prodotto dall'azienda che fornisce la strumentazione);
3. modalità di costruzione, verifica e conservazione delle carte di controllo degli strumenti e dei risultati analitici;<sup>24</sup>
4. esecuzione e registrazione degli interventi di manutenzione preventiva, ordinaria e straordinaria della strumentazione;
5. per ogni singola seduta analitica: registrazione e monitoraggio dei materiali di controllo utilizzati, risposte fornite, approvazione da parte degli operatori, tracciabilità e operazioni su singolo campione (Documentazione della corretta revisione dei risultati prima del rilascio – ISO 15189 5.7.1 Review of results, ISO 15189 5.9.1 Release of results);<sup>5</sup>
6. è auspicabile il più ampio ricorso agli ausili informatici per quanto concerne la gestione del processo analitico (CQi, riconoscimento degli operatori, trasferimento e conservazione dei risultati analitici, ivi inclusa la tracciabilità dell'intero processo nei tempi previsti dalla legislazione vigente in materia);
7. descrizione dettagliata delle modalità di presentazione dei risultati e delle decodifiche utilizzate nella trasformazione del risultato quantitativo, fornito dallo strumento, in quello qualitativo da trasmettere all'utenza;<sup>13</sup>
8. partecipazione ad almeno uno dei programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ) presenti sul territorio nazionale; ove non possibile, si raccomanda il ricorso ad attività di CQi integrata con comparazioni interlaboratorio;
9. 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 IdL relativi alle fasi di campionamento, conservazione e invio del materiale biologico; particolare attenzione dovrà essere prestata alla comunicazione all'utente delle modalità di corretta gestione del campione per la sua consegna al laboratorio (ISO/TS 20658 4.3; ISO 15189 5.4.4.2; ISO 15189 5.4.4.3).<sup>5</sup>

A questo proposito viene fortemente raccomandato il massimo coordinamento con il centro screening, il quale dovrà fornire all'utente informazioni esaustive su:

1. modalità di raccolta del materiale biologico, specifiche per il metodo in uso; le modalità ottimali di campionamento sono legate alla forma del bastoncino di prelievo e sono quindi diverse a seconda del metodo utilizzato: risulta quindi utile un intervento specifico al fine di ridurre al massimo le non conformità legate ai campioni "non valutabili" per materiale in eccesso o in difetto;

2. temperatura di conservazione del materiale biologico (per i metodi attualmente in uso è consigliabile la conservazione a 4° C); nel caso in cui il dispositivo campionato non possa essere “immediatamente” consegnato al centro raccolta, dovrà essere indicato al paziente come evitare la degradazione dell’Hb;<sup>11</sup>
3. utilizzo di frigoriferi e contenitori refrigerati presso i centri di raccolta e durante il trasporto del materiale; quest’ultima raccomandazione si rende necessaria al fine di evitare la degradazione dell’Hb contenuta nel dispositivo di campionamento. Dal Congresso GISCoR del 2014 è emerso che solo nel 19,7% dei centri screening il trasporto del materiale fino al laboratorio è eseguito a temperatura controllata, mentre nel 23,7% il trasporto è fatto a temperatura ambiente e nel 56,6% è misto;<sup>25</sup>
4. registrazione della data di raccolta del campione.<sup>14</sup>

È auspicabile l’introduzione di strategie di monitoraggio delle tempistiche e delle temperature di invio avviate direttamente dall’utente al momento del campionamento. Il dato GISCoR del congresso del 2014<sup>25</sup> evidenzia che il 77,5% dei campioni non riporta il giorno del campionamento.

All’interno delle IdL dovranno essere esplicitati anche gli interventi previsti in caso di mancato rispetto dei parametri di qualità analitici e tecnico-organizzativi, quali:

1. modalità, registrazione e gestione delle non conformità, soprattutto – per i motivi sopra indicati – della fase pre-analitica;
2. scostamenti significativi dei valori ottenuti per il CQi (ISO 15189 4.9);<sup>5</sup>
3. scostamenti significativi nell’ambito dei programmi di VEQ (ISO 15189 4.10);<sup>5</sup>
4. errori e ritardi nelle tempistiche di esecuzione dell’esame e di consegna dei risultati;
5. casistiche e modalità di richiesta di ripetizione della raccolta;
6. gestione dei risultati *borderline* (zona grigia); considerate le caratteristiche prestazionali dei metodi, l’imprecisione analitica (circa 10%), l’alta variabilità della fase pre-analitica, l’intermittenza del sanguinamento anche in presenza di lesioni di tipo neoplastico e le valutazioni di Health Technology Assessment (HTA) tese a ottimizzare il rapporto costi/benefici a monte del programma di screening, è **fortemente** sconsigliata la richiesta di nuovi campioni in presenza di valori *borderline*, indipendentemente dal metodo in uso;
7. gestione del magazzino: tempistiche arrivo materiale, non conformità interne e fornitori; si consiglia la richiesta di un nuovo campione **solo** in presenza di errori significativi nella fase pre-analitica: temperatura di conservazione, tempo di invio del materiale e materiale non idoneo.

In presenza di una serie analitica fuori controllo è consigliata la ripetizione della seduta utilizzando il campione già presente in laboratorio. Il risultato positivo superiore al limite di linearità del metodo (LS) verrà registrato come «>LS».

### CARATTERISTICHE PRESTAZIONALI DEI METODI, MATERIALI DI CONTROLLO E QUALITÀ ANALITICA

Al fine di fornire una valutazione complessiva dello stato dell’arte delle metodiche FIT-Hb utilizzate in Italia vengono riportate le informazioni relative alle prestazioni dei metodi nel corso della normale attività lavorativa e dei cicli di VEQ.

## CONTROLLO DI QUALITÀ INTERNO (CQi)

La mancanza di commutabilità dei metodi e dei materiali di controllo disponibili resta una delle problematiche analitiche irrisolte nei test FIT-Hb; per questo motivo, le risposte dei materiali di controllo risultano metodo-dipendenti.

I metodi vengono utilizzati con materiale di controllo fornito dal produttore (non di terza parte) o comunque metodo-specifico e le metodiche risultano così auto-consistenti e non totalmente soddisfacenti sotto l'aspetto dei requisiti normativi e metrologici.

Resta comunque l'importanza di prescrivere l'utilizzo di materiali di controllo di terza parte, anche in assenza di valori certificati, per evidenziare eventuali spostamenti sistematici della risposta analitica, altrimenti compensati dall'affinità tra calibratori e controlli, derivanti da un'unica azienda produttrice.

Utilizzando materiale privo di un valore assegnato sarà indispensabile ottenere una stima del valore atteso, che dovrà essere conservata tra la documentazione del settore.

Il laboratorio dovrà operare in conformità alla procedura descritta nelle linee guida riconosciute a livello internazionale.<sup>23</sup>

È fortemente consigliato l'ausilio di sistemi informatici dedicati alla gestione del controllo di qualità.

Considerata la mancanza di commutabilità dei metodi e dei materiali di controllo disponibili, si è ritenuto opportuno riportare i valori sperimentali ottenuti con i diversi metodi per consentire ai laboratori una valutazione preliminare delle caratteristiche prestazionali dei metodi.

In **tabella 2** sono riportate le prestazioni ottenute dai laboratori del gruppo di lavoro sui materiali di controllo di qualità interno disponibili in base agli specifici capitoli di gara. Per tutti i metodi si

**Tabella 2.** Intervalli operativi dei CQi sui sistemi analitici quantitativi utilizzati in Italia dai laboratori di screening. Sono riportati: durata della verifica (mesi), numero di lotti utilizzati e intervalli delle sedute analitiche svolte, dei target comunicati dalle aziende produttrici, dei bias e dei coefficienti di variazione (CV).

	N. MESI	N. LOTTI	N. SEDUTE	TARGET	BIAS (%)	CV
<b>OC Sensor Diana</b>						
basso	12	6	8÷38	127÷137	-1,5÷3,4	1,6÷4,4
alto	12	6	8÷38	432÷453	-3,1÷7,5	0,89÷2,3
<b>HM Jack arc</b>						
basso	6	1	108	24	-2,1÷3,1	2,8÷5,9
alto	6	1	108	95	-0,5÷7,4	2,3÷4,9
<b>FOBGOLD</b>						
basso	12	5	15÷71	78÷90	-10,4÷8,9	5,6÷11,5
alto	12	5	15÷71	309÷318	-10,7÷5,6	1,7÷7,8
<b>NS Plus</b>						
basso	12	3	42÷198	96÷101	-3,8÷9,9	2,9÷7,8
alto	12	3	42÷198	246÷264	-5,3÷8,0	2,4÷6,1

## Guida per la determinazione del sangue occulto fecale

**Tabella 3.** Risultati sperimentali ottenuti con le diverse strumentazioni utilizzando materiali di controllo di terza parte. Sono stati riportati: la durata della sperimentazione, il numero dei valori considerati, i valori medi, espressi in ng/ml, deviazione standard e intervallo dei bias (%) ottenuti.

lotti	OC Sensor Diana				HM Jack arc				FOBGOLD				NS Plus			
	gg	n	media±ds	bias (%)	gg	n	media±ds	bias (%)	gg	n	media±ds	bias (%)	gg	n	media±ds	bias (%)
Poly1*	9	24	67±1,9	-2,4÷3,6	7	22	38±1,9	-5,6÷9	6	16	33±5,0	-7,6÷6,6	nv	nv	nv	nv
Poly2*	9	24	378±23,4	-3,6÷4,2	7	22	199±6	-7÷1,8	8	26	376±22,0	-10÷2,1	9	26	63±6,9	-11,1÷14,8
Care1**	9	26	129±1,1	-1,6÷0,7	8	24	130±2,3	-4,2÷1,9	9	26	578±5,4	-1,8÷0,6	8	24	166±23,1	-23,2÷9,9
Care2**	9	26	793±8,0	-1,4÷0,9	8	24	794±6,6	0,1÷0,9	9	26	1.660±22	-2,6÷0,2	8	24	10,6±244,1	-37,2÷25,6
Lio1***	9	28	198±15,1	-9÷-1,7	7	22	219±7,1	0÷7,7	9	26	170±8,4	-4,7÷4,7	8	14	44±6,0	-21,6÷18,9
Lio2***	9	28	130±3,8	-3,4÷5,4	7	22	141±3,9	-3,5÷5,5	9	26	77±7,8	12,3÷8,5	nv	nv	nv	nv
Lio3***	9	28	179±7,3	-5,8÷5,3	7	22	190±11,4	-7,5÷2,5	9	26	152±9,5	-4,7÷7,4	nv	nv	nv	nv

nv: non valutabile

\* controlli pronti all'uso della ditta Polymed (Polymed srl, Firenze)

\*\* controlli pronti all'uso della ditta Care (Care srl, Genova)

\*\*\* controlli liofilizzati della ditta Polymed (Polymed srl, Firenze)

tratta di controlli forniti dall'azienda produttrice e non commutabili, in base alle dichiarazioni delle aziende produttrici.

In **tabella 3** sono riportati i risultati "sperimentali" ottenuti da un'indagine su alcuni materiali di controllo di terza parte reperiti in Italia. Le informazioni raccolte confermano la mancanza di allineamento tra le metodiche analitiche e le difficoltà legate al reperimento di materiale di terza parte realmente utilizzabile. I dati forniti nella tabella 3 sono finalizzati a fornire un'indicazione operativa di massima agli utilizzatori.

La sperimentazione è stata condotta per 8 giorni conservando il materiale a 4°C; i controlli liofilizzati sono stati ricostituiti con il tampone utilizzato dal sistema analitico (come indicato dall'azienda produttrice). I risultati ottenuti confermano la non commutabilità dei materiali di controllo e la mancanza di allineamento tra le metodiche analitiche, in particolare quando sono basate su strategie analitiche diverse.

Si ritiene quindi auspicabile lo sviluppo di nuovi materiali di controllo in grado di sopperire alle attuali carenze.

### VALUTAZIONE ESTERNA DI QUALITÀ (VEQ)

I laboratori hanno l'obbligo di partecipare a programmi di VEQ per tutti gli esami eseguiti (ISO 15189. 5.6.3.1 Participation).<sup>5</sup> Prescindendo dall'offerta economica e dalle specifiche indicazioni regionali, i criteri per la scelta dei programmi di valutazione esterna di qualità a cui aderire, e che possono essere valutate in fase di capitolato di gara, sono:

- numerosità dei laboratori partecipanti con il sistema analitico del laboratorio (per ottenere un'informazione statisticamente utile è necessaria la partecipazione di almeno 8 strutture);
- dispersione (scarto tipo e coefficiente di variazione %) dei dati forniti dai laboratori partecipanti: si tratta di un indice indiretto della qualità del materiale utilizzato dal fornitore e possono essere ricavati dal confronto dei report;
- numero dei cicli offerti e modalità di invio del materiale da parte del gestore nel corso dell'esercizio;
- esperienza maturata dal gestore nello specifico programma di VEQ;
- tipologia di report presentato (tempestività, completezza, chiarezza, facilità di lettura).

La scelta dovrà ovviamente essere maturata nell'ambito di *provider* indipendenti e accreditati, o in grado di dimostrare di operare in accordo alla norma ISO 17043, a seguito di audit da parte del committente.

Attualmente in Italia non sono disponibili in commercio cicli di VEQ in grado di valutare la fase di campionamento del materiale fecale e i programmi sono finalizzati alla verifica della fase analitica.<sup>26,27</sup>

Nel Regno Unito, invece, il programma Weqas<sup>28</sup> sta elaborando un controllo di qualità in grado di valutare le prestazioni della fase pre-analitica.

Le rielaborazioni periodiche dei dati forniti dai laboratori partecipanti ai cicli di VEQ rappresentano un'evidenza significativa dello stato dell'arte dei metodi e costituiscono la strategia più semplice per evidenziare le differenze metrologiche esistenti tra i metodi disponibili.

### POST-ESAME (FASE POST-ANALITICA)

Le linee guida internazionali richiedono che i risultati siano espressi in modalità qualitativa binaria POSITIVO/NEGATIVO<sup>14</sup> con l'indicazione di sottoporsi a colonscopia in caso di risultato positivo e alla ripetizione dopo 2 anni in caso di risultato negativo dell'esame.

In caso di risultato positivo è auspicabile, pur personalizzando la risposta, che il centro screening dia indicazioni esaustive per l'esecuzione dell'approfondimento.<sup>6</sup>

Sebbene non vi sia consenso sulle modalità di espressione dei risultati quantitativi, è fortemente consigliato l'utilizzo dei  $\mu\text{g Hb/g feci}$  come unità di misura per riportare i dati quantitativi. Tuttavia, appare auspicabile in futuro il progressivo utilizzo di  $\mu\text{g Hb/ml}$  di materiale campionato,<sup>13</sup> sia perché scientificamente corretto (il materiale non viene pesato ma ottenuto per auto-campionamento mediante riempimento di una specifica regione del dispositivo), sia perché consente di fornire indicazioni sulle caratteristiche dei dispositivi di prelievo alle aziende produttrici.<sup>29</sup>

## Guida per la determinazione del sangue occulto fecale

**Tabella 4.** Fattori di conversione dei risultati espressi da ng/ml in µg/g per i metodi immunometrici quantitativi presenti in Italia.

	MASSA FECALE (mg)	VOLUME DI TAMPONE (ml)	FATTORE DI CONVERSIONE
OC Sensor Diana	10	2,0	0,20
HM Jack arc	2	2,0	1,00
FOBGOLD	10	1,7	0,17
NS Plus	10	1,9	0,19

$$\mu\text{g Hb/g feci} = \frac{(\text{ng Hb/ml} \times \text{ml buffer})}{\text{massa fecale in mg di feci}}$$

È fortemente sconsigliato, quindi, l'utilizzo dei ng Hb/ml di tampone perché rende estremamente difficile il confronto tra i valori ottenuti con le diverse metodiche. In [tabella 4](#) sono riportati i coefficienti numerici da utilizzare per convertire i ng/ml in µg/g a seconda del metodo utilizzato.<sup>9</sup> Si auspica comunque la produzione di indicazioni dettagliate sulle modalità di raccolta del materiale fecale da parte degli enti di standardizzazione e delle società scientifiche. Si suggerisce di rivalutare semestralmente il cut-off qualora non vengano soddisfatti gli indicatori.

# Indicatori prestazionali (KPIs – Key performance indicators)

## KPIs DEL PROCESSO ANALITICO

Per valutare e monitorare le caratteristiche della procedura in esame, e per ottenere informazioni utili al miglioramento dell'attività stessa, si suggerisce l'uso di indicatori che permettano di analizzare in dettaglio i fattori organizzativi, strumentali e procedurali ritenuti più critici nelle diverse fasi del processo analitico.

Il monitoraggio delle non conformità, definite «mancato soddisfacimento di un requisito» (ove per requisito si intende «esigenza o aspettativa che può essere espressa, generalmente implicita o cogente» – ISO 9000:2005)\*, è uno strumento imprescindibile alla costruzione di indicatori di monitoraggio del processo analitico.

Sulla base dei dati raccolti dai laboratori già attivi nella lettura dei test immunologici del sangue occulto nelle feci in programmi di popolazione<sup>30</sup> si possono configurare varie tipologie di non conformità:

### Non conformità della fase pre-analitica

Sono da considerare tutte quelle situazioni per cui il campione non è idoneo per eseguire l'esame:

- 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;
- codice a barre non leggibile (ristampato/rifutato);
- richiesta errata o incompleta (l'utente non è eligibile per lo screening/assenza di consenso informato/dati anagrafici non completi o non corretti);
- errato campionamento (materiale scarso o in eccesso).

### Non conformità della fase analitica

Sono da considerare tutte quelle situazioni nelle quali il processo analitico programmato viene interrotto:

- mancata lettura del codice identificativo del campione;
- mancata o parziale aspirazione del campione (dispositivo troppo pieno/vuoto/la strumentazione non riesce a prelevare materiale dal dispositivo);
- rottura del dispositivo di campionamento/fermo accidentale della strumentazione;
- blocchi informatici del sistema analitico.

### Non conformità della fase post-analitica

Sono da considerare tutte quelle situazioni per le quali la trasmissione del dato non avviene regolarmente:

- mancato trasferimento nel sistema informatico del laboratorio;

---

\* Le non conformità possono essere classificate, in funzione della loro criticità e dell'impatto che possono avere sui processi, in «critiche» e «non critiche» oppure in «maggiori» e «minori». Le prime possono mettere in dubbio la capacità dell'organizzazione di svolgere il proprio ruolo, le seconde possono mettere in dubbio la capacità di gestire un singolo processo o una singola attività (non critici).

## Guida per la determinazione del sangue occulto fecale

- ritardi nella comunicazione dei risultati dallo strumento analitico o nella produzione dei documenti digitali con i risultati;
- referti non idonei per errori di stampa;
- referti inviati alla persona sbagliata per errore informatico.

Le non conformità si possono ulteriormente classificare in:

- non conformità minori (che vengono risolte durante il processo operativo);
- non conformità maggiori (che non vengono risolte e quindi necessitano di un altro campione da parte dell'utente).

**Il gruppo di lavoro propone come indicatore per il monitoraggio le sole non conformità MAGGIORI per tutte e tre le fasi (pre-analitica, analitica e post-analitica).**

### Tipologia delle non conformità maggiori

- contenitore non idoneo;
- provetta errata;
- inquinamento biologico;
- sversamento del materiale/rottura;
- provetta scaduta;
- data del prelievo non consistente con indicazioni stabilità indicate dal produttore;
- errato campionamento (materiale insufficiente/eccesso);
- errata identificazione del campione;
- assenza del consenso informato.

Restano non conformità minori e non oggetto dell'indicatore:

- codice a barre non leggibile (ristampato/rifutato);
- richiesta errata (l'utente non ha diritto al test);
- mancata lettura del codice identificativo del campione;
- mancata o parziale aspirazione del materiale (dispositivo troppo pieno/vuoto/strumentazione non riesce a forare il dispositivo);
- rottura del dispositivo di campionamento;
- fermi/rotture della strumentazione;
- blocchi informatici del sistema operativo;
- mancato trasferimento informatico del dato;
- ritardi della stampa referto;
- referti non idonei (errori di stampa/referti consegnati senza firma);
- referti non consegnati secondo le modalità e i tempi previsti.

Per le non conformità maggiori il laboratorio verificherà la propria collocazione in termini di percentuale di eventi negativi e quindi intraprenderà azioni di miglioramento in base ai criteri riportati nello [schema 1](#).

**Schema 1.** Percentuale di non conformità maggiori sul totale dei test ricevuti dal laboratorio nel periodo di tempo considerato.

% di non conformità desiderabile:	<0,1
% di non conformità buona:	$0,1 \leq n \leq 0,5$
% di non conformità accettabile:	$0,5 \leq n \leq 1$

Poiché le raccomandazioni delle linee guida<sup>6</sup> sui valori accettabili e desiderabili per i test inadeguati si basano su dati di performance del test al guaiaco, il gruppo di lavoro ha rielaborato i dati raccolti dai laboratori partecipanti al fine di proporre criteri di valutazione più significativi per la realtà dei laboratori di screening attuali. I criteri proposti sono più restrittivi rispetto a quelli riportati dalle linee guida (<3% accettabile e <1% desiderabile)<sup>6</sup> e in linea con l'indicatore GISCoR<sup>31</sup> già in uso per gli inadeguati (accettabile <1%); va comunque tenuto conto del fatto che l'indicatore che misura i "test inadeguati" per il programma di screening nel suo complesso e quello che misura le "non conformità maggiori" dal punto di vista del laboratorio possono misurare fenomeni che non sono del tutto sovrapponibili.

Si consiglia la registrazione delle non conformità a ogni seduta analitica e una rielaborazione trimestrale.

### VERIFICA DELLE PRESTAZIONI DEL LABORATORIO MEDIANTE I CICLI DI VALUTAZIONE ESTERNA DELLA QUALITÀ (VEQ)

La VEQ ha il fine di verificare e attestare l'affidabilità del laboratorio da terza parte indipendente, e di segnalare un eventuale scostamento delle prestazioni dai valori attesi.

Il laboratorio dovrà definire le opportune azioni correttive in caso di scarti significativi dai risultati previsti in termini di z-score o di differenza percentuale, analizzare e tenere traccia della valutazione dei singoli rapporti indagando in dettaglio sulle eventuali cause di non accettabilità.

È interesse del laboratorio valutare il metodo in uso in base alle risposte complessive fornite nei cicli di VEQ dai partecipanti con il suo stesso metodo/sistema e utilizzare i rapporti periodici in fase di assegnazione dei punteggi qualitativi nei capitolati di gara, ai fini dell'acquisizione di nuova strumentazione.

### CONTROLLO PERIODICO DEGLI INDICATORI EPIDEMIOLOGICI

Nella [tabella 5](#) sono riportati gli indicatori epidemiologici generali sulle prestazioni dei FIT-Hb raccomandati dal GISCoR.<sup>31</sup> Questi indicatori sono generalmente monitorati a livello di programma di screening sulla scorta dei dati raccolti dal laboratorio, dai centri di endoscopia, dai servizi di anatomia patologica ecc. Si tratta dunque di parametri che offrono una valutazione generale della performance del programma e che possono essere influenzati da tutti gli attori appena citati; tuttavia, la qualità del test di primo livello, a partire dalla scelta del test, gioca un ruolo fondamentale nel raggiungimento degli obiettivi attesi. Viceversa, i risultati di un programma valutati attraverso gli indicatori epidemiologici possono dare indicazione sulla qualità e sull'adeguatezza delle procedure analitiche del primo livello.

Per completezza di informazione, in tabella sono riportati anche gli standard relativi al tasso di adesione all'approfondimento, che non rientra tra i parametri di competenza del laboratorio.

Valutando i risultati dei programmi di screening italiani, così come raccolti dalla survey GISCoR, si vede come il dato globale sul rispetto degli indicatori nell'anno 2011-2012 riportasse una media italiana del tasso di positivi compreso tra lo standard accettabile e quello desiderabile.<sup>20</sup> I dati complessivi risultavano omogenei e gli *outlier* erano rappresentati quasi esclusivamente da programmi di piccole dimensioni o di recente attivazione. La media dei tassi di identificazione si situava tra il livello accettabile e quello desiderabile per i tumori, e al di sopra del livello desiderabile per gli adenomi avanzati, sia per i primi esami sia per gli esami successivi. Per quanto riguarda il valore predittivo positivo, infine, i risultati dei programmi di screening italiani risultavano ben al di sopra dello standard desiderabile impostato per entrambe le lesioni di interesse, sia ai primi esami sia agli esami successivi.

Considerando l'incidenza della variabilità legata alla fase pre-analitica, la mancanza di commutabilità dell'esame e l'impatto sociale ed economico derivanti dall'uso di metodiche con indicatori

**Tabella 5.** Indicatori epidemiologici del test del sangue occulto.

	STANDARD	
	accettabile	desiderabile
FIT + 1° esame	<6%	<5%
FIT + esami successivi	<4,5%	<3,5%
Adesione all'approfondimento	>85%	>90%
VPP+ alla coloscopia per adenoma avanzato o carcinoma	1° esame: >25% esami successivi: >15%	>30% >20%
Tasso di identificazione per carcinoma	1° esame: >2‰ esami successivi: >1‰	>2,5‰ >1,5‰
Tasso di identificazione per adenoma avanzato	1° esame: >7,5‰ esami successivi: >5‰	>10‰ >7,5‰

epidemiologici inadeguati risulta indispensabile il riferimento agli indicatori epidemiologici nel momento della scelta del FIT-Hb da utilizzare nel proprio programma di screening. I dati delle survey GISCoR presentati suggeriscono che i test e i cut-off utilizzati dalla maggioranza dei programmi negli anni esaminati possano garantire una performance adeguata del primo livello dello screening coloretale, fatti salvi tutti gli altri fattori non misurati dalle survey GISCoR e che non consentono di fare inferenza a partire dai dati osservazionali oggetto della survey.

Per quanto riguarda il peso dei differenti tipi di test nell'influencare gli indicatori di performance, si rimanda, a titolo di riferimento, ai risultati di una metanalisi condotta dai gruppi di lavoro GISCoR del primo livello e del livello organizzazione (Convegno nazionale GISCoR, Firenze 2016<sup>32</sup>), che ha rielaborato i dati di letteratura relativi a studi condotti in programmi di screening e che consente una valutazione dei metodi FIT-Hb quantitativi.<sup>33-35</sup>

### RACCOMANDAZIONI SUGLI INDICATORI PRESTAZIONALI DELL'ESAME

Si raccomanda:

- il monitoraggio trimestrale del tasso di non conformità maggiori;
- la verifica delle prestazioni del laboratorio mediante i cicli della VEQ;
- nel momento della scelta del metodo FIT-Hb quantitativo si raccomanda l'utilizzo di studi pilota,<sup>6</sup> integrati tra i laboratori utilizzatori e i servizi di epidemiologia, per definire in dettaglio le prestazioni e ottimizzare i valori decisionali (cut-off).<sup>33-35</sup> In fase di valutazione economica dei metodi, al momento della selezione delle metodiche analitiche è fortemente consigliata una valutazione dell'intero processo in termini di rapporto costi/benefici, con una valutazione dettagliata dei parametri epidemiologici attesi;
- di condividere i valori relativi agli indicatori, in particolare i dati sulle non conformità e i risultati della valutazione di qualità interna ed esterna, con il team responsabile dell'assicurazione qualità del programma di screening nella sua globalità: personale medico, biologo, tecnico, infermieristico e ausiliario coinvolto nell'intero percorso.<sup>6</sup>

## APPENDICE I

### METODI PER LO SVILUPPO DELLA GUIDA

Il gruppo di lavoro del 1° livello del GISCoR sul test del sangue occulto fecale ha sviluppato queste raccomandazioni sulla base del documento pubblicato nel 2009<sup>1</sup> attraverso un processo di revisione per consenso all'interno del gruppo di lavoro utilizzando le seguenti fonti di informazioni:

- il feedback ottenuto dagli operatori che hanno applicato le raccomandazioni 2009, ottenuto attraverso le regolari riunioni del gruppo di lavoro del 1° livello del GISCoR in occasione dei convegni nazionali;
- dati di performance dei test del sangue occulto, come riportati nel questionario annuale dell'Osservatorio nazionale screening;<sup>36</sup>
- una revisione sistematica condotta dal gruppo di lavoro 1° e 2° livello del GISCoR sulla performance in letteratura dei diversi tipi di test immunochimici (PROSPERO record: CRD42015017128);
- il capitolo 4 delle Linee guida europee: Fecal Occult Blood Testing;<sup>6</sup>
- le raccomandazioni emesse dal gruppo FIT della World Endoscopy Organisation;<sup>7</sup>
- le raccomandazioni riportate in linee guida e rilevanti per la pratica di laboratorio, selezionate attraverso la banca dati National Clearinghouse e i siti web dei programmi di screening canadesi, australiani ed europei;<sup>14-16</sup>
- i contenuti dello standard ISO 15189:2012 per l'accreditamento dei laboratori medici.<sup>5</sup>

In particolare, per gli aspetti specifici legati all'accreditamento ISO 15189 e alla certificazione ISO 9001 0 EN 15224, si fa riferimento anche ai documenti internazionali/europei/nazionali:

- ILAC G18:04/2010 *Guideline for the Formulation of Scopes of Accreditation for Laboratories*
- ILAC G26:07/2012 *Guidance for the Implementation of a Medical Laboratory Accreditation System*
- ILAC P9:06/2014 *ILAC Policy for Participation in Proficiency Testing Activities*
- ILAC P10:01/2013 *ILAC Policy on Traceability of Measurement Results*
- ILAC P14:01/2013 *ILAC Policy for Uncertainty in Calibration*
- EA-2/15 M (July 2008) *EA requirements for the accreditation of flexible scopes*
- ACCREDIA RT-26 rev. 05 *Prescrizioni per l'accreditamento con campo di accreditamento flessibile*
- ACCREDIA RT-04 rev. 03 *Prescrizioni per l'accreditamento degli Organismi operanti la valutazione e certificazione dei sistemi di gestione per la qualità nel settore EA 38 "Sanità e altri servizi sociali"*
- ACCREDIA RT-35 rev. 00 *Prescrizioni per l'accreditamento dei laboratori medici*
- ACCREDIA RT-24 rev. 02 *Prove valutative*

Il gruppo di lavoro si è riunito tre volte per discutere il materiale raccolto. In seguito, la prima bozza del nuovo manuale, proposta dal coordinatore, è stata discussa durante altri due incontri e via e-mail.

È stata effettuata anche una giornata di formazione specifica presso ACCREDIA, con l'intervento di specialisti del settore sanitario, specifico per il processo in esame, sulle norme di accreditamento e di certificazione applicabili al settore.

Infine, dopo l'approvazione della prima versione delle raccomandazioni in occasione del Convegno GISCoR 2016 di Firenze, il manuale è stato peer-reviewed, per gli aspetti legati ai processi

## Guida per la determinazione del sangue occulto fecale

analitici, dal professor Marco Pradella, dall'ingegner Franco Gattafoni e dalla dottoressa Sabrina Rotolo, ispettori e specialisti di strutture sanitarie di ACCREDIA, esperti in materia di processi di accreditamento e certificazione nel settore sanitario.

La versione definitiva delle raccomandazioni è stata presentata il 23 gennaio 2017.

Le giornate di lavoro di Silvia Deandrea per questa attività e il costo per la traduzione in inglese della Guida sono stati finanziati dall'Administrative arrangement 17.030600/12//SI2.635313 e 17.030100/16//SI2.746515 tra European Commission Directorate-General Health and Food Safety e Directorate-General Joint Research Centre.

## APPENDICE II

### LA CERTIFICAZIONE DEL PROCESSO DI SCREENING

Il processo di screening e diagnosi è composto sostanzialmente da due sotto-processi:

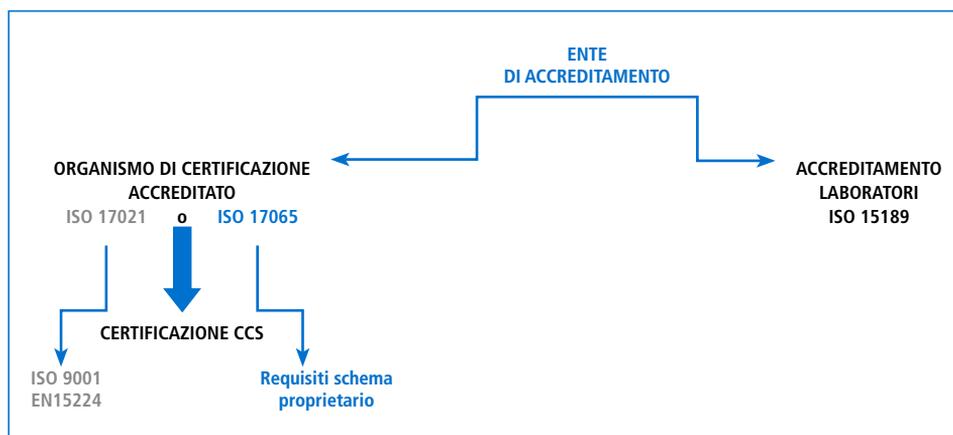
- servizi collegati all'avvio e al termine del processo;
- servizi di medicina di laboratorio.

Poiché strettamente correlati, ai fini della qualità complessiva del macro-processo entrambi dovrebbero essere sottoposti a valutazione da una terza parte indipendente.

Non essendoci norme di accreditamento per la valutazione del primo processo, esso dovrà essere sottoposto a una certificazione di tipo generale secondo i requisiti generali già fissati dalle normative ISO 9001 o EN 15224 – specifica per il settore sanitario che ricade nei requisiti di accreditamento ISO 17021, oppure, in modo più specifico, potrà essere sottoposto a certificazione di “processo”/“servizio”, accreditata secondo la norma ISO 17065, con requisiti fissati direttamente dal “proprietario” dello schema.

Il secondo ricade sotto la norma di accreditamento ISO 15189, ove lo stesso “proprietario” dello schema potrà fissare requisiti specifici per i processi/le discipline oggetto di accreditamento.

Figura 1. Schema dei riconoscimenti di terza parte indipendente.



### BIBLIOGRAFIA

1. Gruppo di lavoro del 1° livello GISCoR. Raccomandazioni per la determinazione del sangue occulto fecale (SOF) nei programmi di screening per il carcinoma coloretale-Metodo immunologico. *Epidemiol Prev* 2009;33(4-5) Suppl 3:1-16.
2. Council of the European Union (2003/878/EC). Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. OJ L 327, 16.12.2003: p. 34.
3. Arbyn M, Van Oyen H, Lynge E, Micksche M, Favre J, Jordan J. European Commission's proposal for a council recommendation on cancer screening. *BMJ*;327(7409):289-90.
4. 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. *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*. Disponibile all'indirizzo: [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_publicazioni\\_774\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_774_allegato.pdf)
5. UNI EN ISO 15189: 2013 Laboratori medici - Requisiti riguardanti la qualità e la competenza. Disponibile all'indirizzo: [http://www.accredia.it/news\\_detail.jsp?ID\\_NEWS=1928&areaNews=&GTemplate=news.jsp](http://www.accredia.it/news_detail.jsp?ID_NEWS=1928&areaNews=&GTemplate=news.jsp)
6. Von Karsa L, Patrick J, Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. 1st edition. 2010. Luxembourg, Publication Office of the European Union, 2010.
7. Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, Young GP. Expert Working Group on Fecal Immunochemical Tests for Hemoglobin, Colorectal Cancer Screening Committee, World Endoscopy Organization. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. *JNCI* 2012;104:810-14.
8. Rapi S, Fraser CG, Cellai F, Berardi M, Rubeca T. Valutazioni preliminari per La proposta di un unico dispositivo di campionamento per la ricerca dell'emoglobina su materiale fecale. (Preliminary assessments for a standard sampling device for fecal hemoglobin detection). *Biochimica Clinica* 2015;30(6):559-62.
9. Carroll MRR, Piggott C, Pearson S, Seaman HE, Halloran SP. Evaluation of quantitative faecal immunochemical tests for haemoglobin. Guildford Medical Device Evaluation Centre (GMEC), Guildford, UK, 2013.
10. [http://194.97.148.137/assets/downloads/pdf/resources/ccsc/2012/02\\_StephenHalloran\\_FITforSceneing.pdf](http://194.97.148.137/assets/downloads/pdf/resources/ccsc/2012/02_StephenHalloran_FITforSceneing.pdf)
11. Grazzini G, Ventura L, Rubeca T et al. Impact of a new sampling buffer on faecal haemoglobin stability in a colorectal cancer screening programme by faecal immunochemical test (FIT). *Eur J Cancer Prev* 2017;26(4):285-91.
12. Grazzini G, Ventura L, Zappa M et al. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut* 2010;59(11):1511-15.
13. Fraser CG, Rapi S, Rubeca T. RE: A proposal to Standardize Reporting Units for Fecal Immunochemical Tests for Hemoglobin. *JNCI* 2015;108(1). doi:10.1093/jnci/djv312
14. Alberta Colorectal Cancer Screening Program. Standards and Guidelines. Version 4.0. Disponibile all'indirizzo: <http://screening-forlife.ca/wp/wp-content/uploads/2016/09/ACRCSP-Standards-and-Guidelines-Part-1.pdf>
15. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F et al., The FIT Guidelines Expert Panel Fecal Immunochemical Tests Compared With Guaiac Faecal Occult Blood. Tests for Population-Based Colorectal Cancer Screening. Evidence-Based Series 15-8: Section 1. Report Date: November 8, 2011. Disponibile all'indirizzo: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=125432>
16. Publication of the Superior Health Council No. 8901. Immunochemical Faecal Occult Blood Tests for Colorectal Cancer Screening. 8 may 2013. Disponibile all'indirizzo: [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/19087170/Immunochemical%20Faecal%20Occult%20Blood%20Tests%20for%20Colorectal%20Cancer%20Screening%20%28May%202013%29%20%28SHC%208901%29.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/19087170/Immunochemical%20Faecal%20Occult%20Blood%20Tests%20for%20Colorectal%20Cancer%20Screening%20%28May%202013%29%20%28SHC%208901%29.pdf)
17. Fraser C, Halloran SP, Allison JE, Young GP. Making colorectal cancer screening FITTER for purpose with quantitative faecal immunochemical tests for haemoglobin (FIT). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2013;51(11):2065-67.
18. Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer. *British Journal of Cancer* 2009;100:259-65.
19. ISPO. I programmi di screening della Regione Toscana. 15° Rapporto – I risultati 2013. Editing Scientific Press. Disponibile all'indirizzo: [http://www.ispo.toscana.it/sites/default/files/Documenti/monografie/15%C2%B0%20Rapporto%20Annuale%20Programmi%20Screening\\_2014.pdf](http://www.ispo.toscana.it/sites/default/files/Documenti/monografie/15%C2%B0%20Rapporto%20Annuale%20Programmi%20Screening_2014.pdf)
20. Zorzi M, Da Re F, Mantellini P et al. Screening for colorectal cancer in Italy: 2011-2012 survey. *Epidemiol Prev* 2015;39(3) Suppl: 93-106.
21. I programmi di screening della regione Emilia Romagna. Report 2013 - ISSN 2464-9252 n°90-2016. Disponibile all'indirizzo: <http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/rapporti/contributi/contributi-n-90-2016-i-programmi-di-screening-oncologici-report-al-2013/view>
22. <https://www.ats-brescia.it/media/documenti/comunicazione/convegni%202016/ farmacisti/CEREDA.pdf>
23. Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Chapter 4: Quality Indicators and Benchmarks for Guideline-Recommended Faecal Occult Blood Tests. *Colorectal Cancer Screening Quality and Benchmarks*. Editors: A. Shaukat and J. Allen (2015). Disponibile all'indirizzo: [https://rd.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4939-2333-5\\_4](https://rd.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4939-2333-5_4)

## Guida per la determinazione del sangue occulto fecale

24. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). C24-Ed4 Statistical Quality. Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions, 4th Edition. Wayne, Pennsylvania, 2016. Wayne, Pennsylvania, CLSI, 2016.
25. <http://www.giscor.it/convegni/giscor2014/20141114/sessione-2/corradini-giscor-20141114.pdf>
26. [www.aou-careggi.toscana.it/crrveq](http://www.aou-careggi.toscana.it/crrveq)
27. [www.centroricercabiomedica.net/](http://www.centroricercabiomedica.net/)
28. <http://www.weqas.com/services/eqa/fob-fit/>
29. Rapi S, Berardi M, Cellai F et al. Effects of faecal sampling on pre-analytical and analytical phases in quantitative faecal immunological tests for haemoglobin (FIT-Hb). *IJBM* 2017. *Complecare Int J Biol Markers* 2017;32(3):e261-e266. doi: 10.5301/ijbm.5000265.
30. Deandrea S, Tidone E, Bellini A et al. Implementation of failure mode and effects analysis to the specimens' flow in a population-based colorectal cancer screening programme using immunochemical faecal occult blood tests. A quality improvement project from Milano colorectal cancer screening programme. Submitted.
31. Zorzi M, de' Bianchi PS, Grazzini G, Senore C. Gruppo di lavoro sugli indicatori del GISCoR. [Quality indicators for the evaluation of colorectal cancer screening programmes]. *Epidemiol Prev* 2007;31(6) Suppl 1:6-56.
32. [http://www.giscor.it/convegni/giscor-2016/20161111/deandrea\\_giscor\\_20161111.pdf](http://www.giscor.it/convegni/giscor-2016/20161111/deandrea_giscor_20161111.pdf)
33. Passamonti B, Malaspina M, Fraser CG et al. A comparative effectiveness trial of two faecal immunochemical tests for haemoglobin (FIT). Assessment of test performance and adherence in a single round of a population-based screening programme for colorectal cancer. *Gut* 2016. Published online first: 14 December 2016. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312716.
34. Rubeca T, Rapi S, Confortini M et al. Evaluation of diagnostic accuracy of screening by fecal occult blood testing (FOBT). Comparison of FOB Gold and OC Sensor assays in a consecutive prospective screening series. *Int J Biol Markers* 2006;21(3):157-61. Erratum in: *Int J Biol Markers* 2007;22(1):86.
35. Rubeca T, Peruzzi B, Confortini M, Rapi S. Overall evaluation of an immunological latex agglutination system for fecal occult blood testing in the colorectal cancer screening program of Florence. *Int J Biol Marker* 2012;27(3):e195-202.
36. <http://www.osservatorionazionale screening.it/>

## Curricula del Gruppo di lavoro



**Tiziana Rubeca**, nata a Firenze il 14 aprile 1956.

Laureata in biologia presso l'Università degli studi di Firenze il 18/02/1980.

A ruolo dal 1991 come dirigente biologo di I livello presso il Laboratorio regionale prevenzione oncologica, prima come CSPO e ora come ISPO (Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica) di Firenze.

Svolge il ruolo di responsabile del settore delle indagini biochimiche presso la propria struttura e di responsabile del test di 1° livello (test quantitativo per la ricerca dell'emoglobina fecale; FIT-Hb) nello screening del carcinoma coloretta della ex ASL10 di Firenze.

Ha iniziato a lavorare dal 1995 sull'utilizzo del test del sangue occulto nelle feci, come test di 1° livello nello screening di popolazione, occupandosi prima delle risposte fornite dal test al guaiaco e poi dei metodi immunologici. Nell'ambito della propria attività professionale ha avuto modo di mettere a frutto l'esperienza maturata svolgendo opera di formazione e consulenza presso i centri italiani che intendevano avviare la propria attività nel settore della prevenzione del carcinoma coloretta.

È stata tra i membri fondatori del Gruppo italiano per lo screening del colon retto (GISCoR) e dal 2005 a oggi ha ricoperto vari incarichi (vicepresidente, coordinatore del 1° livello e tesoriere). Dal 2006 col gruppo di lavoro ha svolto opera di sensibilizzazione dei provider dei programmi di VEQ per l'avvio di program-

mi specifici per i FIT-Hb e oggi tutti i laboratori italiani di screening risultano coinvolti in programmi organizzati di VEQ.

Nell'arco della sua attività ha avuto modo di pubblicare numerosi studi sulle performance cliniche dei test nei programmi di screening e sulle loro caratteristiche tecnico-analitiche, contribuendo a definire gli indicatori di performance per il monitoraggio della qualità delle prestazioni fornite. Dall'ottobre 2012 è membro attivo del gruppo di studio della Società italiana di biochimica clinica e biologia molecolare (SIBioC) sui marcatori tumorali.

Nel 2014 ha fatto parte del gruppo di lavoro della Regione Toscana per la stesura delle Linee guida di prevenzione oncologica. Percorsi organizzativi e diagnostici.

Dal 2014 collabora al gruppo di lavoro inter societario SIBioC-GISCoR per la «Standardizzazione dei dispositivi di prelievo del materiale fecale».

Dichiara di non avere legami di carattere istituzionale ed economico che possono avere avuto un'influenza sulla preparazione della *Guida per la determinazione del sangue occulto fecale – metodo immunologico quantitativo (FIT-Hb) – nei programmi di screening per il carcinoma coloretta*.



**Stefano Rapi**, nato a Firenze il 5 novembre 1956.

Laurea in chimica (Università degli studi di Firenze). Specializzazione in biochimica clinica (Università degli studi di Firenze). Corso di

specializzazione in preparazione e uso di radiofarmaci (Università degli studi di Bologna). A ruolo come dirigente chimico di I livello presso il laboratorio generale dell'AOU Careggi di Firenze dal 1991. Nel corso della propria attività ha avuto modo di occuparsi della valutazione di strumenti di misura e di metodiche analitiche. Ha collaborato a progetti di studio nazionali e internazionali come responsabile della strumentazione analitica utilizzata.

Nel 2006 ha iniziato a occuparsi in dettaglio delle metodiche per la determinazione quantitativa dell'emoglobina fecale collaborando con l'ISPO di Firenze alla valutazione delle performance analitiche ed epidemiologiche di un test FIT-Hb in corso di introduzione in Italia. Dopo il coinvolgimento iniziale ha continuato a occuparsi delle peculiarità analitiche presentate dalle indagini su materiale fecale collaborando a numerosi studi sulle prestazioni dei FIT-Hb. Nel 2008-09 ha partecipato al GdL GISCoR per la stesura della *Raccomandazioni per la determinazione del sangue occulto fecale (SOF) nei programmi di screening*.

Nel 2014, nell'ambito del progetto sull'armonizzazione della fase pre-analitica, della Società italiana di biochimica clinica e biologia molecolare clinica (SIBioC): ha vinto un finanziamento per uno studio su «standardizzazione dei dispositivi di prelievo del materiale fecale», teso al contenimento dell'errore pre-analitico dei test su feci, cofinanziato dal GISCoR nel corso del 2015.

Nel 2014 ha fatto parte del gruppo di studio della Regione Toscana per la stesura delle *Linee guida di prevenzione oncologica. Percorsi organizzativi e diagnostici*.

Ha avuto modo di tenere numerose relazioni sui test FIT-Hb e sugli aspetti pre-analitici dei test in corsi di aggiornamento, convegni e congressi scientifici sia nazionali che internazionali.

Su mandato della propria azienda ha avuto modo di partecipare alla stesura e alla valutazione dei capitolati di gara della Regione Toscana per l'acquisizione della strumentazione FIT-Hb.

Dall'ottobre 2012 è membro attivo del gruppo di studio della Società italiana di biochimica clinica e microbiologia clinica (SIBioC) sui marcatori tumorali e ha avuto modo di collaborare alla *Guida all'uso clinico dei marcatori circolanti*.

Dichiara di non avere legami di carattere istituzionale ed economico che possono avere avuto un'influenza sulla preparazione della *Guida per la determinazione del sangue occulto fecale – metodo immunologico quantitativo (FIT-Hb) – nei programmi di screening per il carcinoma coloretta*.



**Silvia Deandrea**, nata a Pavia il 13 aprile 1978.

Laureata in medicina e chirurgia e specializzata in igiene e medicina preventiva presso l'Università degli studi di Pavia. Dottore di ricerca in statistica biomedica presso l'Università degli studi di Milano.

Ha cominciato a occuparsi di qualità come junior consultant per la Joint Commission International. Una volta assunta come dirigente medico presso la ASL di Milano, è stata responsabile del monitoraggio epidemiologico e della gestione della qualità per i programmi di screening per il cancro della mammella e del colon-retto; in particolare, durante la sua esperienza nello screening coloretta le ha moderato un gruppo di lavoro che ha effettuato una Failure Mode Effect Analysis (FMEA) sul percorso della provetta dalla fornitura alle farmacie fino alla processazione del test in laboratorio, e ha collaborato alle analisi sulla performance del FIT con il metodo oro-colloidale.

Dal 2012 lavora al Joint Research Centre di Ispra (Commissione europea) per l'European Commission Initiative on Breast Cancer, con particolare attenzione allo sviluppo dello schema europeo di certificazione dei servizi di diagnosi e cura per il cancro della mammella. Ha continuato a occuparsi di screening coloretale collaborando con i gruppi GISCoR primo livello e organizzazione su una metanalisi che confronta le performance delle varie tipologie di FIT nei programmi di popolazione.

Dichiara di non avere legami di carattere istituzionale ed economico che possono avere avuto una influenza sulla preparazione della *Guida per la determinazione del sangue occulto fecale – metodo immunologico quantitativo (FIT-Hb) – nei programmi di screening per il carcinoma coloretale*.



**Basilio Passamonti** (detto **Ubaldo**), nato a Rieti il 11 giugno 1953.

Laureato in scienze biologiche presso l'Università degli studi di Perugia il 23 luglio 1977, specializzato in biochimica e microbiologia presso l'Università degli studi di Camerino il 5 luglio 1985.

Dal 01/05/1979 dipendente dell'AUSL Umbria1 come dirigente sanitario e dal 2005 responsabile organizzativo aziendale per lo screening del carcinoma del colon retto e direttore della Unità operativa complessa di diagnostica di laboratorio aziendale e laboratorio unico regionale per gli screening. Nell'ambito dello screening regionale fa parte del Tavolo regionale di coordinamento degli screening; svolge inoltre attività di ricerca,

progettazione e organizzazione di studi HTA (B. Passamonti, PhD, M. Malaspina, PhD, et al. A comparative effectiveness trial of two faecal immunochemical tests for haemoglobin (FIT). Assessment of test performance and adherence in a single round of a population-based screening programme for colorectal cancer. Gut in press (2016)).

Dall'anno 2005 ha tenuto corsi di formazione rivolti ai medici di medicina generale, agli operatori dei distretti, laboratori dell'USL UMBRIA1 e UMBRIA 2.

Dal 2005 a oggi ha fatto parte del gruppo organizzativo e di valutazione nazionale all'interno del GISCoR, attualmente partecipa al gruppo di laboratorio e partecipa a studi multicentrici; ha contribuito alla stesura del *Manuale degli indicatori per lo screening del carcinoma del colon retto* pubblicato da Epidemiologia & Prevenzione nel 2007. Dal 2013 partecipa allo studio multicentrico FL-DNA organizzato dall'Istituto scientifico romagnolo per lo studio e la cura dei tumori che ha l'obiettivo di valutare nei campioni positivi al sangue occulto nelle feci l'amplificazione del DNA derivato da cellule tumorali esfoliate dalle feci.

Collabora con il Registro tumori umbro per la valutazione di risultato dello screening coloretale e partecipa a studi nazionali per migliorare l'attività di laboratorio (studio IMPATTO, studi HTA nello screening coloretale).

È inserito nel gruppo regionale "Progettazione partecipata" per la revisione dei percorsi diagnostico-terapeutici dello screening del carcinoma del colon-retto insieme a tutti i professionisti dei diversi livelli dello screening. Dichiara di non avere legami di carattere istituzionale ed economico che possono avere avuto una influenza sulla preparazione della *Guida per la determinazione del sangue occulto fecale – metodo immunologico (FIT-Hb) – nei programmi di screening per il carcinoma coloretale*.





**Enrico Marchetti**, nato a Terni il 6 novembre 1947.

Laureato in biologia presso l'Università degli studi di Perugia il 22 luglio 1977.

A ruolo dal 2000 come dirigente biologo presso il laboratorio della Clinica medica 2 dell'Azienda ospedaliera di Perugia.

Dal 2002 dirigente biologo responsabile del laboratorio del Centro di citologia, sede di Terni (Servizio per lo studio e la prevenzione oncologica) della ex ASL 4 di Terni.

Dal 2009 svolge il ruolo di responsabile del settore delle indagini biochimiche presso la propria struttura e di responsabile del test di 1° livello (test quantitativo per la ricerca dell'emoglobina fecale – FIT-Hb) nello screening del carcinoma coloretale della ex ASL 4 di Terni.

Nell'arco della sua attività ha pubblicato alcuni lavori sullo screening del colon retto.

È stato membro del Gruppo di lavoro GISCoR per la stesura del *Manuale sulla rilevazione dei canceri di intervallo* (2013).

Dichiara di non avere legami di carattere istituzionale ed economico che possono aver avuto una influenza sulla preparazione della *Guida per la determinazione del sangue occulto fecale – metodo immunologico quantitativo (FIT-Hb) – nei programmi di screening per il carcinoma coloretale*.



**Morena Malaspina**, nata a Terni il 23 maggio 1961.

Laureata in scienze biologiche presso l'Università degli studi di Perugia il 09 luglio 1990, specializzata in biochimica e chimica clinica presso l'Università degli studi di Camerino il 05/11/1998.

Dal 01/01/2007 dipendente dell'AUSL Umbria1 come Dirigente sanitario referente del laboratorio regionale per lo screening del carcinoma del colon retto con incarico professionale "Gestione e sviluppo del laboratorio per lo screening del colon retto". Nell'ambito dello screening regionale gestisce la routine di laboratorio in termini di organizzazione del lavoro e valutazione dei risultati, dei controlli di qualità interni ed esterni; svolge inoltre attività di ricerca, progettazione e organizzazione di studi HTA (B. Passamonti, PhD, M. Malaspina, PhD, et al. A comparative effectiveness trial of two faecal immunochemical tests for haemoglobin (FIT). Assessment of test performance and adherence in a single round of a population-based screening programme for colorectal cancer. Gut in press (2016).

Nell'anno 2015 ha tenuto corsi di formazione rivolti a tutti gli operatori dei laboratori dell'USL UMBRIA1 dal titolo "Screening carcinoma del colon retto: organizzazione, laboratorio e risultati".

Dal 2006 al 2012 ha fatto parte del gruppo organizzativo e di valutazione nazionale all'interno del GISCoR, attualmente è nel gruppo di laboratorio e partecipa a studi multicentrici; ha contribuito alla stesura del *Manuale degli indicatori per lo screening del carcinoma del colon retto* pubblicato da Epidemiologia & Prevenzione nel 2007.



## Guida per la determinazione del sangue occulto fecale

Dal 2013 partecipa allo studio multicentrico FL-DNA organizzato dall'Istituto scientifico romagnolo per lo studio e la cura dei tumori che ha l'obiettivo di valutare nei campioni positivi al sangue occulto nelle feci l'amplificazione del DNA derivato da cellule tumorali esfoliate dalle feci.

Collabora con il Registro tumori umbro per la valutazione del risultato dello screening coloretale e partecipa a studi nazionali per migliorare l'attività di laboratorio (studio IMPATTO, studi HTA nello screening coloretale).

È inserita nel gruppo regionale "Progettazione partecipata" per la revisione dei percorsi diagnostico-terapeutici dello screening del carcinoma del colon-retto insieme a tutti i professionisti dei diversi livelli dello screening.

Dichiara di non avere legami di carattere istituzionale ed economico che possono avere avuto una influenza sulla preparazione della *Guida per la determinazione del sangue occulto fecale – metodo immunologico (FIT-Hb) – nei programmi di screening per il carcinoma coloretale*.



**Elena Grassi**, nata a Brescia il 28 giugno 1960.

Laureata in medicina e chirurgia presso l'Università di Brescia il 4 novembre 1986 e specializzata presso la stessa università in biochimica clinica il 16 luglio 1990

Medico dirigente a tempo pieno presso il Laboratorio di sanità pubblica della ATS di Brescia (ex ASL Brescia) dal 16 febbraio 1993.

Dal 2005 si occupa del test di 1° livello (ricerca del sangue occulto fecale) nell'ambito del

programma di screening per il carcinoma coloretale della Provincia di Brescia.

Sull'argomento ha presentato poster a vari congressi nazionali (SIBioC e GISCoR), pubblicato alcuni articoli ed è stata relatrice/moderatrice in alcuni convegni.

Dal 2015 è membro attivo del gruppo di lavoro 1° livello del GISCoR.

Dichiara di non avere legami di carattere istituzionale ed economico che possano aver avuto una influenza sulla preparazione della *Guida per la determinazione del sangue occulto fecale – metodo immunologico quantitativo (FIT-Hb) – nei programmi di screening per carcinoma coloretale*.



**Anna Maria Cioccarelli**, nata a Sondrio il 12 luglio 1959.

Laureata in medicina e chirurgia presso l'Università degli studi di Milano nel novembre 1986.

Specializzata in patologia diagnostica di laboratorio presso l'Università degli studi di Pavia. Assunta come dirigente medico a tempo interminato dalla ATS della Montagna, sede di Sondrio, dal luglio 1989, svolge il ruolo di responsabile del Laboratorio di prevenzione dell'ATS della Montagna.

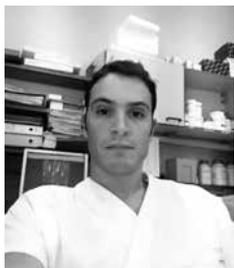
Ha iniziato a lavorare dal 2005 sull'utilizzo del test del sangue occulto nelle feci come test di primo livello nello screening del carcinoma del colon retto.

Dal 2005 a oggi ha partecipato a incontri e gruppi di lavoro presso Regione Lombardia, Direzione generale sanità, occupandosi di stesura di protocolli e linee guida riguar-

## Guida per la determinazione del sangue occulto fecale

danti la gestione dello screening del carcinoma coloretta.

Dichiara di non avere legami di carattere istituzionale ed economico che possono aver avuto influenza sulla preparazione della *Guida per la determinazione del sangue occulto fecale – metodo immunologico quantitativo (FIT-Hb) – nei programmi di screening per il carcinoma colon rettale*.



**Filippo Cellai** è nato a Livorno il 14/06/1985.

Laureato in scienze biologiche e specializzato in patologia clinica presso l'Università di Pisa, lavora presso ISPO come biologo collaboratore.

Nel corso degli anni ha maturato esperienza nella ricerca applicata allo screening oncologico. Presso il Laboratorio regionale di prevenzione oncologica ha partecipato a diversi progetti in ambito di screening coloretta e test per la ricerca del sangue occulto fecale. In particolare, ha collaborato a studi finalizzati alla valutazione analitica di nuovi sistemi analitici per la ricerca del sangue occulto fecale con metodo immunochimico, confronto tra metodi analitici, standardizzazione dei dispositivi di campionamento in matrice fecale e armonizzazione della fase pre-analitica dei test FIT-Hb.

Ha contribuito alla stesura di pubblicazioni scientifiche, report e poster presentati a convegni nazionali e internazionali.

È membro di SIBioC – Medicina di laboratorio dal 2013, con cui collabora insieme al GISCOR al progetto "Standardizzazione dei dispositivi di prelievo di materiale fecale". Attualmente ricopre un incarico di collabo-

ratore presso il Laboratorio "fattori di rischio oncogeno" di ISPO dove si occupa dello studio di biomarcatori, danno genotossico e fattori di rischio oncogeno.

Dichiara di non avere legami di carattere istituzionale ed economico che possono avere avuto una influenza sulla preparazione della *Guida per la determinazione del sangue occulto fecale – metodo immunologico quantitativo (FIT-Hb) – nei programmi di screening per il carcinoma coloretta*.



**Michela Boni**, nata a Ferrara l'11 maggio 1975.

Ha conseguito la laurea in scienze biologiche l'8 marzo 2000 e la specializzazione in patologia clinica il 24 ottobre 2005, presso l'Università degli studi di Ferrara.

Dal 2006 è stata titolare di diversi incarichi e borse di studio presso il Laboratorio analisi unico provinciale – LUP di Ferrara (Laboratorio analisi dell'Ospedale del Delta, Lagosanto e laboratorio analisi chimico-cliniche e microbiologia dell'Arcispedale Sant'Anna, Cona).

È stata assunta di ruolo a tempo indeterminato in qualità di dirigente biologo presso il LUP di Ferrara (sede Cona) nel settembre 2016, con assegnazione presso la struttura semplice dipartimentale di specialistica e informatizzazione.

In questi anni si è occupata principalmente di autoimmunità, allergologia, biologia molecolare e ha partecipato a un progetto interaziendale tra l'AUSL e l'AOU di Ferrara per la messa a punto di un *decision support system* finalizzato alla corretta ripetizione degli esami di laboratorio.

## Guida per la determinazione del sangue occulto fecale

Dal 2009 ha iniziato a occuparsi anche dell'attività laboratoristica legata al test di 1° livello (FIT-Hb) nell'ambito dello screening per la prevenzione dei tumori del colon-retto, di cui è referente all'interno del laboratorio con impegno di supervisione del percorso analitico, monitoraggio degli indicatori di qualità e delle non conformità.

Dal 2010 è membro del Gruppo di lavoro per l'area laboratoristica della Regione Emilia Romagna per il programma di screening coloretto, con partecipazione a incontri periodici accreditati di aggiornamento e confronto professionale.

Come membro del Gruppo di lavoro regionale ha partecipato alla revisione del capitolo relativo al 1° livello del protocollo diagnostico-terapeutico dello screening per la diagnosi precoce del tumore del colon-retto nella Regione Emilia Romagna (II edizione – 2012), è stata sia coautrice di poster presentati a

convegni nazionali che relatrice ad alcuni incontri regionali, in cui sono state presentate esperienze di condivisione e confronto tra la rete di laboratori della Regione Emilia Romagna impegnati nello screening dei tumori del colon-retto, al fine di raggiungere standard di qualità comuni.

Ha partecipato come relatore a corsi interni di formazione inerenti l'attività di 1° livello nel percorso di screening presso l'azienda di appartenenza.

È membro attivo del gruppo di lavoro 1° livello del Gruppo italiano screening colonretto (GISCoR).

Dichiara di non avere legami di carattere istituzionale ed economico che possono aver avuto una influenza sulla preparazione della *Guida per la determinazione del sangue occulto fecale – metodo immunologico quantitativo (FIT-Hb) – nei programmi di screening per il carcinoma coloretto*.





# ABBONAMENTI 2017

## A CIASCUNO IL SUO

	E&P on-line + Supplementi on-line	E&P on-line + E&P carta + Supplementi on-line	E&P on-line + E&P carta + Supplementi on-line
<b>PRIVATI ITALIA</b>			
1 anno	72 euro	80 euro	95 euro
2 anni	135 euro	150 euro	180 euro
3 anni	190 euro	210 euro	250 euro
<b>ENTI ITALIA AD ACCESSO UNICO</b>		<b>ENTI ITALIA AD ACCESSO MULTIPLO: ABBONAMENTI DA CONCORDARE CON L'EDITORE</b>	
1 anno	148 euro	155 euro	170 euro
2 anni	275 euro	290 euro	320 euro
3 anni	390 euro	410 euro	450 euro
<b>ENTI ESTERO</b>			
1 anno	165 euro	180 euro	210 euro
2 anni	310 euro	335 euro	395 euro
3 anni	425 euro	475 euro	555 euro
<b>PRIVATI ESTERO</b>			
1 anno	85 euro	100 euro	130 euro
2 anni	160 euro	190 euro	245 euro
3 anni	225 euro	265 euro	350 euro

### PROMOZIONI 2017

**PER GIOVANI EPIDEMIOLOGI:** abbonamento on line a **45 euro** per gli under 30.

**PER GENEROSI EPIDEMIOLOGI GIÀ ABBONATI A E&P:** regala un abbonamento a E&P per il 2017. Costa solo **50 euro** per l'edizione on line e **60 euro** per avere anche il cartaceo. Ovviamente, l'abbonamento sarà accompagnato da un biglietto che svelerà l'identità del donatore per fare una gran bella figura e nello stesso tempo aiutare E&P.

**PER EPIDEMIOLOGI "CONTAGIOSI":** se ti piace E&P e fai sottoscrivere due nuovi abbonamenti a chi non conosce la rivista o non è più abbonato da almeno due anni, il tuo abbonamento o il tuo **rinnovo è gratuito**.

## EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE Modalità di abbonamento per il 2017

Abbonamento annuo a partire dal primo numero raggiungibile

DATA	TIPO DI ABBONAMENTO	EURO
<b>MODALITÀ DI PAGAMENTO</b>		
<input type="checkbox"/> <b>VERSAMENTO</b> a mezzo conto corrente postale n. 55195440 intestato a Inferenze scarl, via Ricciarelli 29, 20148 Milano (allegare la ricevuta di versamento)		
<input type="checkbox"/> <b>PAYPAL:</b> sul sito <a href="http://www.epiprev.it">www.epiprev.it</a>		
<input type="checkbox"/> <b>BONIFICO BANCARIO:</b> UNIPOL BANCA, P.za Wagner 8, 20145 Milano - IBAN IT 53 P 03127 01600 0000 0000 3681 intestato a Inferenze scarl, via Ricciarelli 29, 20148 Milano (allegare la contabile)		
<input type="checkbox"/> <b>CARTA DI CREDITO:</b> <input type="checkbox"/> American Express <input type="checkbox"/> Carta Si <input type="checkbox"/> Master Card <input type="checkbox"/> Eurocard <input type="checkbox"/> VISA		
COGNOME E NOME		
AZIENDA		
INDIRIZZO		
CAP / LOCALITÀ / PROVINCIA		
TEL. / FAX	E-MAIL	
NUMERO	SCADENZA	COD.CV2 (ULTIME TRE CIFRE STAMPATE SUL RETRO DELLA CARTA)
FIRMA		



**Epidemiologia&Prevenzione**  
in versione "classica"  
di 64 pagine, con peer-review,  
indicizzazione in medline  
e impact factor è quella che trovate  
integralmente on-line  
Da questa versione vengono estratte  
circa 32 pagine a stampa  
(per gli affezionati della carta)



**EPdiMezzo**  
è la nuova parte di EP dedicata  
ai dibattiti, esce a cavallo  
tra un numero e l'altro di E&P,  
viene pubblicata solo on-line,  
non è impaginata (non trovate  
i PDF), non è sottoposta  
a peer-review e non viene  
indicizzata, ma avvia i dibattiti  
che poi troveranno posto  
anche su E&P, vi permette di lasciare  
commenti in tempo reale e favorisce  
il dialogo anche con soggetti  
diversi dagli epidemiologi



**EP Channel**

eip

euro 7,50