



Screening tumori colo-rettali

Raccomandazioni per la definizione di protocolli di intesa con le Farmacie di Comunità nell'ambito del progetto Farmacia dei Servizi

Requisiti per SGQ Laboratori analisi

Stefano Rapi¹, Morena Malaspina², Paola Brusa³, Tiziana Rubeca⁴

1. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche Lucca. USL Toscana Nordovest.
Coordinatore Gruppo di Lavoro I° liv GISCoR.
2. Laboratorio Unico di Screening, Regione Umbria, Usl Umbria1, Perugia.
3. Università di Torino. Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco.
4. Rubeca Tiziana. Ex ISPRO Firenze. Membro Comitato Scientifico GISCoR.

Revisione: **Silvia Deandrea¹, Carlo Senore²**

¹ DG Welfare, Regione Lombardia. Agenzia di tutela della salute (ATS) di Pavia

² SSD Epidemiologia e screening- CPO. AOU Città della Salute e della Scienza, Torino. Presidente GISCoR

Nell'ottica di un efficace utilizzo dell'opportunità offerta dai protocolli di intesa delle strutture del SSN con le farmacie nell'ambito del progetto Farmacia dei Servizi (*Intesa Conferenza Stato Regioni rep. n. 167/CSR del 17 ottobre 2019*) finalizzati a regolare l'attività di consegna e recupero dei dispositivi di campionamento del materiale biologico utile ai programmi di screening colorettaile basati sulla determinazione del sangue occulto fecale con metodi immuno-chimici (FIT-Hb), un gruppo di lavoro multidisciplinare del Gruppo Italiano Screening dei tumori colo-rettali (GISCoR) ha elaborato alcune indicazioni sulle idonee modalità di conservazione ed inoltro dei dispositivi. Queste raccomandazioni sono volte ad assicurare il rispetto degli standard qualitativi relativi alla fase pre-analitica del processo di misurazione secondo modalità consistenti con i requisiti configurati dalla normativa unica EEUU su requisiti di qualità e competenza per i Laboratori di Analisi Mediche (ISO 15189)
Gli standard proposti sono stati scomposti in:

Irrinunciabili: requisiti necessari per il rispetto della norma

Auspiciabili: in grado di disegnare un percorso con minor incidenza di non conformità (NC) e problematiche analitiche all'interno del programma.

È inoltre riportata una lista di NC maggiori (che portano a campioni non analizzabili) utili per monitorare la qualità del percorso.

Requisiti Irrinunciabili

- Identificativo univoco del paziente.
A tale scopo, al fine anche di semplificare la fase di consegna del materiale biologico, è opportuno l'utilizzo di etichetta premarcate con codice a barre.
In base alle esperienze maturate sul territorio nazionale, la strategia più efficace risulta l'invio delle etichette insieme alla lettera di invito.
- Data del campionamento.
Sono stati evidenziati significativi problemi di stabilità del materiale biologico all'interno dei dispositivi di campionamento ed il riferimento temporale alla data di campionamento risulta fondamentale per valutare l'idoneità del campione presentato.
- Verifica data scadenza dispositivo restituito ed eventuale intervento correttivo (consegna nuovo dispositivo e registrazione evento)
- Confezionamento idoneo per l'invio del materiale.
L'invio deve essere eseguito conformemente alle normative atte a ridurre il rischio biologico legato all'invio di materiale (contenitore primario identificato / secondario anti -sversamento / terziario per manipolazione ed invio).
- Data di consegna alla farmacia.
Necessaria per un corretto monitoraggio dei processi di raccolta e trasporto.
- Data consegna al laboratorio (registrata dal laboratorio non dalla farmacia).
Indispensabile per il monitoraggio del tempo complessivo tra campionamento ed esecuzione del test
- Modalità inoltro / gestione di reclami e NC su trasporto e conservazione materiale biologico
- Registrazione delle non conformità evidenziate al momento della consegna, durante la conservazione ed il trasporto del materiale.
Il Centro coordinatore del programma di screening (Centro Screening, UVOS, ASL, ASP, etc.) e il Laboratorio mantengono un registro delle NC che includa almeno le seguenti tipologie (*aggiornato da: Guida per la determinazione del sangue occulto fecale: metodo immuno-chimico (FIT-HB) nei programmi di screening per il carcinoma colo-rettale. E&P 2017; Deandrea S. et al BMJ Open Qual 2018*):

Le farmacie e il laboratorio avranno il compito di proporre e collaborare alle azioni correttive in grado di ridurre la numerosità.

TIPOLOGIA NC	DESCRIZIONE
Contenitore non idoneo o danneggiato	Provetta errata/inquinamento biologico/sversamento materiale/rottura provetta/ provetta scaduta /ogni altro tipo di deterioramento della provetta che ne impedisca la lettura
Errato campionamento	Materiale assente, scarso o in eccesso
Data del prelievo non consistente con le indicazioni di stabilità	Tra la data del prelievo e la data di analisi del campione non vi devono essere più giorni rispetto a quelli indicati dal Laboratorio in funzione delle caratteristiche del test e delle condizioni di trasporto. Si applica la NC anche in caso di data prelievo non riportata
Richiesta errata	L'utente non è eleggibile per lo screening per il Laboratorio che riceve il campione (residente in altro territorio, fuori fascia di età, etc.)
Provetta priva di identificativo	Codice a barre non leggibile, ristampato o rifiutato / dati anagrafici insufficienti
Richiesta incompleta	Assenza della documentazione di accompagnamento prevista (es. consenso o lettera ove richiesti) /dati anagrafici non completi
Richiesta incoerente	Incongruenza tra identificativo della provetta e identificativo del materiale cartaceo (ove presente) che accompagna la provetta
Provetta smarrita	Campione che risulta ritirato dalla farmacia, ma non perviene al Laboratorio

Affinché un corretto percorso di registrazione delle NC e di implementazione delle azioni correttive sia possibile, è necessario che il sistema informativo farmacie-laboratorio-Centro screening sia in grado di tracciare le date chiave per il monitoraggio dei tempi (data consegna kit, data prelievo feci, data ritiro farmacia, data accettazione laboratorio) e la tipologia di NC riscontrata.

Il conteggio dell'attività in base al numero di campioni analizzabili pervenuti ai laboratori e quindi di cittadini correttamente sottoposti a screening dovrebbe essere considerato il criterio guida da utilizzare nella definizione degli accordi tra farmacie e centri screening, da considerare anche ai fini della rendicontazione dell'attività svolta.

A garanzia dell'adeguata valutazione delle criticità e dell'efficacia di azioni di miglioramento organizzativo, è importante che gli aspetti legati alla logistica dei trasferimenti dei campioni di feci, per la tratta dalla Farmacia al Laboratorio, siano curati da chi si occuperà del trasferimento. Si raccomanda prevedere la stesura e l'invio almeno semestrale di un report ai titolari/direttori delle

farmacie della rete territoriale di screening per quanto riportato nel registro delle NC, in modo da condividere il monitoraggio del trend delle diverse tipologie di NC. Il report deve essere curato dal Responsabile del Laboratorio, dove vengono processati i campioni e dal Responsabile del Programma di Screening, che ne garantisce la diffusione sistematica e programmata presso le farmacie e, se del caso, la sede provinciale Federfarma di pertinenza territoriale.

Nella routine di Laboratorio i campioni giudicati non conformi vanno tempestivamente segnalati al Centro Screening, che provvede alle fasi di generazione e spedizione di un altro invito valido per ripetere il campionamento.

Requisiti auspicabili

- *Temperatura e tempi di conservazione del materiale biologico all'interno della farmacia.* Per tempi di permanenza in farmacia maggiori di 3 gg è opportuna la conservazione a 4°C per evitare la degradazione del materiale conservato nei dispositivi.
- *Registrazione modalità trasporto.* È auspicabile l'invio del materiale a temperatura controllata. La registrazione del tempo e della temperatura sono comunque indispensabili per dirimere eventuali incongruenze evidenziate nei campioni pervenuti.
- È auspicabile un controllo del corretto posizionamento dell'etichetta sul dispositivo di campionamento al momento della consegna ed una procedura alternativa di identificazione del materiale per consentire un'azione correttiva presso le farmacie al momento della consegna (stampa nuove etichette, possibilità recuperare identificativo + dal gestionale screening)
- Conservazione a temperatura controllata (4°C)

Indicazioni operative generali

È indispensabile ricordare che la stabilità del materiale biologico nei dispositivi di prelievo è limitata e dipende dal metodo in uso nel programma di screening (dipende dalla capacità di conservanti e stabilizzanti presenti all'interno del dispositivo di campionamento).

L'intervallo massimo tra il campionamento e l'esecuzione del test dovrà quindi essere fornito dal laboratorio che eseguirà il test in funzione del metodo utilizzato nel programma.

Si allegano alcune informazioni tecniche ad uso dei laboratori per la determinazione del tempo massimo utile tra il campionamento e l'esecuzione del test.

1. Le informazioni principali sulla stabilità del metodo sono fornite dai fogli informativi forniti dall'azienda produttrice (tabella 1).

Si consiglia di stimare i tempi medi di riconsegna del materiale biologico alla farmacia considerando conservazione a t ambiente.

2. In assenza di accordi ed informazioni dettagliate con le farmacie coinvolte che assicurino la conservazione a t controllata (4°C) si consiglia di considerare il tempo limite di stabilità del materiale a temperatura ambiente indicato dall'azienda fornitrice.
3. Modalità e tempo di trasporto dalle farmacie al laboratorio. Dovranno essere valutati in base al numero di raccolte settimanali, giorni di raccolta (considerare il fine settimana), tempo complessivo della spedizione, uso di contenitori refrigerati.
4. In assenza di informazioni specifiche considerare conservazione a temperatura ambiente ed un tempo di trasporto di 1gg.
5. Numero di sedute analitiche settimanali eseguite dal singolo laboratorio
6. Cut off in uso nel programma di screening. Si è osservata una diversa risposta in funzione del dispositivo utilizzato al variare della concentrazione di Hb all'interno dei dispositivi di raccolta (tabella 2).
7. Premettendo che non esiste un consenso sul decadimento massimo tollerabile, possiamo costruire un limite 'tollerabile' per analogia coi limiti in uso in altre situazioni analitiche (interferenze sui metodi analitici) definendo:

Accettabile ed Ottimale rispettivamente $\pm 20\%$ e $\pm 10\%$ di scarto medio rispetto al valore atteso.

Riferimenti

- Intesa Conferenza Stato Regioni rep. n. 167/CSR del 17 ottobre 2019
- Rubeca T, Rapi S, Deandrea S, Malaspina M, Passamonti BU, Grassi E, Cioccarelli AM, Marchetti E, Boni M, Cellai F, Pradella M, Gattafoni F, Rotolo S. Guidance for faecal occult blood testing: quantitative immunochemical method (FIT-HB) in colorectal cancer screening programmes. Epidemiol Prev. 2017 Sep-Dec;41(5-6 (Suppl 1)):1-31
- Deandrea S, Tidone E, Bellini A, Bisanti L, Leonardo NG, Silvestri AR, Consonni D. 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 in the Milan colorectal cancer screening programme. BMJ Open Qual. 2018 Mar 22;7(1):e000299
- https://www.faecal-immunochemical-test.co.uk/wp-content/uploads/2018/06/FIT_007-Evaluation-of-Quantitative-Faecal-Immunochemical-Tests-for-Haemoglobin.pdf
- Della Valle PG Deandrea S , Battisti F , Mantovani W , Narne E , Senore C - Gruppo di lavoro ONS "Farmacia dei Servizi". Farmacie di comunità e programmi di screening coloretale: primo rapporto sugli accordi regionali e sub-regionali (2021).
<https://www.osservatorionazionalecreening.it/content/farmacie-di-comunit%C3%A0-e-programmi-di-screening-coloretale>

Tabella 1. Indicazioni sulla stabilità dei metodi in uso

(i valori indicati fanno riferimento alla percentuale di emoglobina non degradata rispetto al valore iniziale +/- 2 DS). Si parla di scarto rispetto valore target

OC Sensor (Heiken) *

95% +/- 14.7	28 gg	2-10°C
96% +/- 20.4	7gg	25°C
93% +/- 23.5	14 gg	25°C
89% +/- 20.5	7 gg	30°C
84% +/- 23.6	14gg	30°C

HM-JACKarc(KyowaMedex)*

Stabilità (tutte le concentrazioni) 120 giorni a 4°C.
14 giorni a 25°C.

SENTiFIT® - FOB Gold® latex Wide * (Sentinel)

Recupero.

103.6% ± 11.4% (2DS)	32 gg a 2-8 °C
95.8% ± 17.4% (2DS)	14 gg a 24-27 °C
92.1% ± 15.8% (2DS)	14 gg a 28-32 °C

NS prime system (Alfresa)

Stabilità	7°C 33gg	25°C 14gg	37°C 7gg
50 ng/mL	>=90%	>=90%	>=90%
169 ng/mL	>=90%	>=90%	>=70%
266 ng/mL	>=90%	>=70%	>=50%
361 ng/mL	>=90%	>=50%	>=30%

*Fogli dati aziende produttrici

Tabella 2. Tempi osservati per una riduzione del 50% della concentrazione*

temperatura	-20°C	4°C	20°C	35 °C			
µg Hb/g feci	Tutte concentrazioni			10	40	80	160
HM-JACKarc	>30gg	>30gg	>30gg	2gg	5gg	10gg	12gg
NS-PLUS C15	>30gg	>30gg	>30gg	19	25	3	3
OC-SENSOR	>30gg	>30gg	>30gg	6	11	18	4
FOB Gold/BioMajesty	>30gg	>30gg	>30gg	>30gg	>30gg	>30gg	>30gg

*adattato da https://www.faecal-immunochemical-test.co.uk/wp-content/uploads/2018/06/FIT_007-Evaluation-of-Quantitative-Faecal-Immunochemical-Tests-for-Haemoglobin.pdf