

 <b>ISPRO</b> Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica	Procedura	 <b>CP006</b> <b>Ed. 3</b> <b>Rev. 1</b>  Pag. 1 di 14
	<b>CONTROLLO DI QUALITA'</b>	
	Settore Biochimica-Settore Biologia Molecolare-Settore Citopatologia e Immunocitochimica	
	S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica	

## INDICE

<b>1. DISTRIBUZIONE .....</b>	<b>2</b>
<b>2. SCOPO.....</b>	<b>2</b>
<b>3. CAMPO DI APPLICAZIONE .....</b>	<b>3</b>
<b>4. TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI .....</b>	<b>3</b>
<b>5. RESPONSABILITÀ .....</b>	<b>4</b>
<b>6. MODALITÀ OPERATIVE .....</b>	<b>5</b>
6.1 CONTROLLO DI QUALITA' INTERNO:.....	5
6.1.1 MODALITÀ OPERATIVE DEL CONTROLLO DI QUALITÀ INTERNO (CQI) DEL SETTORE BIOCHIMICA E BIOLOGIA MOLECOLARE.....	5
6.1.2 MODALITÀ OPERATIVE DEL CONTROLLO DI QUALITÀ INTERNO (CQI) DEL SETTORE DELLA CITOLOGIA E IMMUNOCITOCHIMICA ..	7
6.2 VALUTAZIONE ESTERNA DELLA QUALITÀ' (VEQ) .....	9
6.2.1 MODALITÀ OPERATIVE DELLA VALUTAZIONE ESTERNA DELLA QUALITÀ' (VEQ) DEL SETTORE BIOCHIMICO E DI BIOLOGIA MOLECOLARE	10
6.2.2 MODALITÀ OPERATIVE DI CONTROLLO DI QUALITÀ ESTERNO O INTERLABORATORIO (CQE) E DELLA VALUTAZIONE ESTERNA DELLA QUALITÀ (VEQ) NEL SETTORE DELLA CITOLOGIA E IMMUNOCITOCHIMICA .....	11
<b>7. RIFERIMENTI.....</b>	<b>13</b>
7.1 NORME .....	13
7.2 PROCEDURE DI RIFERIMENTO.....	13
7.3 ISTRUZIONI OPERATIVE .....	14

**Gruppo di redazione:** Cristina Maddau (Biologo Dirigente), Marzia Matucci (Biologo Dirigente); Stefania Cannistrà (Biologo Dirigente); Grazia Maria Troni (Biologo Dirigente); Patricia Turco (Biologo Dirigente); Simonetta Bisanzi (Biologo Dirigente); Cristina Sani (Biologo Dirigente); Elena Burrioni (Biologo Dirigente); Beatrice Fuzzi (Biologo Dirigente); Filippo Cellai (Biologo LP).

	NOME	FUNZIONE	DATA	FIRMA
<b>REDAZIONE</b>	Tiziana Rubeca	Biologo Dirigente	28/12/2018	
<b>VERIFICA</b>	Aurelio Pellirone	Referente Qualità e Accreditamento Istituzionale	02/01/2019	
<b>APPROVAZIONE</b>	Francesca Carozzi	Direttore S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica	07/01/2019	<i>Documento originale conservato presso l'archivio della S.C. Laboratorio R. P. O.</i>

 <b>ISPRO</b> Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica	Procedura	 <b>SST</b> Servizio Sanitario della Toscana
	<b>CONTROLLO DI QUALITA'</b>	
	<b>Settore Biochimica-Settore Biologia Molecolare-Settore Citopatologia e Immunocitochimica</b>	
	S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica	<b>CP006</b> <b>Ed. 3</b> <b>Rev. 1</b>  Pag. 2 di 14

## 1. DISTRIBUZIONE

La presente procedura viene distribuita ai Responsabili delle seguenti Strutture o Centri di Responsabilità o Uffici che, a loro volta, provvedono a diffonderla al personale interessato afferente alla propria struttura tramite i mezzi e strumenti ritenuti maggiormente appropriati (mail, riunioni, ecc.).

		Si/No
Direzione Generale		SI
Direzione Sanitaria		SI
Direzione Amministrativa		SI
Coordinamento Assistenziale e della Prevenzione		
Coordinamento Tecnico Sanitario		SI
Coordinamento Statistico		
S.S. Bilancio, Contabilità e Investimenti		
Ufficio Comunicazione, Attività editoriali e Pianificazione eventi scientifici		
S.S. Centro di Riabilitazione Oncologica (Ce.Ri.On)		
STRUTTURE COMPLESSE	STRUTTURE SEMPLICI COLLEGATE	
Laboratorio Regionale di Prevenzione Oncologica	Laboratorio Regionale HPV e Biologia Molecolare	SI
	Citologia Extra Screening e Sistema Qualità in Citologia	
Senologia Clinica		
Screening e Prevenzione Secondaria	Senologia di Screening	
	CRR Prevenzione Oncologica	
Epidemiologia Clinica	Infrastruttura e Coordinamento Registri	
	Valutazione Screening e Osservatorio Nazionale Screening (O.N.S.)	
Epidemiologia dei Fattori di Rischio e degli Stili di Vita	Epidemiologia dell'Ambiente e del Lavoro	
Biostatistica Applicata all'Oncologia		
Amministrazione, Gestione Risorse, Attività Tecniche e Supporto alla Ricerca		
Ufficio Relazioni con il Pubblico		

## 2. SCOPO

Scopo della presente procedura è quello di:

- stabilire le linee guida generali che i responsabili dei Settori di attività della SC LRPO e SS afferenti devono adottare nella esecuzione dei controlli interni ed esterni per ogni analita e citologia;

 <b>ISPRO</b> Istituito per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica	Procedura	 <b>CP006</b> <b>Ed. 3</b> <b>Rev. 1</b>  Pag. 3 di 14
	<b>CONTROLLO DI QUALITA'</b>	
	<b>Settore Biochimica-Settore Biologia Molecolare-Settore Citopatologia e Immunocitochimica</b>	
	S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica	

- dare indicazioni univoche, modalità di comportamento nella progettazione, esecuzione, registrazione ed elaborazione dei Controlli di Qualità analitica degli esami afferenti ai settori di Biochimica e Biologia molecolare e per la loro frequenza;
- dare indicazioni univoche nella progettazione, esecuzione, elaborazione dei controlli interni del settore di citologia e immunocitochimica;
- definire le modalità per la verifica della regolare esecuzione e registrazione dei dati da parte del personale dedicato alla procedura;
- stabilire le modalità di gestione dei risultati ottenuti dal LRPO nei programmi di Valutazione Esterna della Qualità (VEQ) e modalità di condivisione dei risultati con il personale;
- dare indicazioni per adottare tempestivamente i provvedimenti necessari in caso di non conformità o deviazioni dei controlli interni ed esterni.

### 3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il Controllo di Qualità Analitica interno è obbligatorio per tutti gli analiti e citologie eseguiti nei Settori di Biologia Molecolare, Biochimica, Citologia e Immunocitochimica del LRPO.

Il controllo interno è previsto per tutte le fasi del processo di laboratorio.

L'adesione a programmi di Valutazione Esterna della Qualità (VEQ) è effettuata per tutti gli analiti del settore di Biochimica e Biologia molecolare, e, laddove disponibili, per i settori di Immunocitochimica e Citologia.

### 4. TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

**BIAS** – differenza tra una singola stima di una grandezza e il suo valore assegnato (inesattezza)

**CIN** – cervical intraepithelial neoplasia

**CQE**- Controllo di qualità esterno o interlaboratorio

**CQI** – Controllo di Qualità Interno – l'insieme delle procedure intraprese per il monitoraggio continuo dei risultati delle letture citologiche.

**Cd Q**- Controllo di Qualità

**Elaborazione dati** – è un'elaborazione statistica dei risultati dei controlli di qualità. Viene fatta periodicamente.

**Non Conformità** – nell'ambito di questa procedura, distribuzione anomala dei valori rispetto ai range prestabiliti.

**Intervallo di accettabilità** – l'intervallo di concentrazione dei vari analiti del controllo entro cui può essere accettata l'oscillazione.

**CV%** (Coefficiente di Variazione) – misura dell'imprecisione relativa, calcolata come rapporto tra

 <b>ISPRO</b> Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica	Procedura	 <b>CP006</b> <b>Ed. 3</b> <b>Rev. 1</b> Pag. 4 di 14
	<b>CONTROLLO DI QUALITA'</b> <b>Settore Biochimica-Settore Biologia Molecolare-Settore</b> <b>Citopatologia e Immunocitochimica</b>	
	S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica	

Deviazione Standard e Media delle misure

**DS** (Deviazione Standard) – radice quadrata della Varianza. Rappresenta la stima della dispersione di una serie di misure dello stesso analita sullo stesso campione (imprecisione)

**ET** (Errore Totale) – la formula generale di calcolo è  $ETs = bias + z \cdot DS$ ; di solito viene definito come  $bias + 1,65 \cdot DS$ .

**VEQ** – Valutazione Esterna Qualità

**CRRVEQ** – Centro di Riferimento Regionale per il controllo della qualità

**Personale dedicato alla procedura** – Biologi, TSLB

**TSLB** tecnico sanitario laboratorio biomedico

## 5. RESPONSABILITÀ

Attività \ Operatore	Personale LRPO dedicato alla procedura	Dirigente Biologo responsabile del settore o suo incaricato	Direttore LRPO	Ente/ Ditta fornitrice
6.1.1 e 6.1.2 Pianificazione CQI	I	R	I	
6.1.1 e 6.1.2 Esecuzione CQI	R	R	I	
6.1.1 e 6.1.2 Valutazione CQI	C	R	I	
6.1.1 e 6.1.2 Approvazione CQI	I	R	I	
6.1.1 e 6.1.2 Inserimento e Conservazione dei risultati CQI	C	R	I	
6.1.1 e 6.1.2 Elaborazione dei dati CQI	I	R	I	
6.1.1 e 6.1.2 Analisi delle criticità CQI	I	R	I	
6.1.1 e 6.1.2 Avvio di eventuali azioni correttive CQI	C	R	I	
6.2.1 e 6.2.2. Pianificazione VEQ	I	R	R	
6.2.1 e 6.2.2. Esecuzione VEQ	R	R	I	
6.2.1 e 6.2.2 Valutazione VEQ	C	R	I	
6.2.1 e 6.2.2 Approvazione VEQ	I	R	I	
6.2.1 e 6.2.2 Conservazione dei risultati VEQ	I	R	I	
6.2.1 e 6.2.2 Elaborazione dei dati VEQ	I	I	I	R
6.2.1 e 6.2.2 Analisi delle criticità VEQ	I	R	I	
6.2.1 e 6.2.2 Avvio di eventuali azioni correttive VEQ	I	R	I	

(**R** = Responsabile, **C** = Coinvolto, **I** = Informato)

 <b>ISPRO</b> Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica	Procedura	 <b>CP006</b> <b>Ed. 3</b> <b>Rev. 1</b>  Pag. 5 di 14
	<b>CONTROLLO DI QUALITA'</b> <b>Settore Biochimica-Settore Biologia Molecolare-Settore</b> <b>Citopatologia e Immunocitochimica</b>	
	S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica	

## 6. MODALITÀ OPERATIVE

I CQI sono specifici per ciascun settore del laboratorio (biochimica, biologia molecolare, citologia, immunocitochimica), per tipologia di analita e metodica utilizzata. L'adesione ai cicli di VEQ disponibili per gli analiti, esami molecolari e test citologici effettuati in LRPO e struttura semplici afferenti sono eseguiti regolarmente alla cadenza definita da ciascun programma.

### 6.1 CONTROLLO DI QUALITA' INTERNO:

#### 6.1.1 Modalità operative del controllo di qualità interno (CQI) del settore Biochimica e Biologia molecolare.

Il CQI consente di valutare e controllare le prestazioni analitiche di un sistema e di verificare la stabilità del metodo analitico nel breve, medio e lungo termine. In particolare consente di evidenziare variazioni e fornire allarmi in tempo reale così da attivare immediatamente azioni prima dell'emissione dei referti relativi ai campioni analizzati nel corso della seduta. I materiali di controllo utilizzati in questa fase dovrebbero avere caratteristiche chimico-fisiche il più possibile simili ai campioni dei pazienti e comprendere l'intera fase di processazione. Il laboratorio deve organizzarsi in modo da usare lo stesso lotto di materiale di controllo per un arco di tempo il più lungo possibile. Il cambio di lotto dei controlli deve sempre essere pianificato prevedendo la sovrapposibilità all'ultimo lotto utilizzato.

La Procedura stabilisce le linee generali per la corretta esecuzione del Controllo di Qualità analitica interno a proposito di:

- 1 Pianificazione
- 2 Esecuzione
- 3 Valutazione
- 4 Approvazione
- 5 Inserimento e Conservazione dei risultati
- 6 Elaborazione dei dati
- 7 Analisi delle criticità
- 8 Avvio di eventuali azioni atte a riportare i risultati in linea con i goals analitici

Il Responsabile di Settore ha il compito di determinare per ogni singolo analita di sua competenza il tipo, le modalità e la frequenza dei Controlli di Qualità analitica, in riferimento a:

- Normative nazionali e regionali
- Raccomandazioni di Società Scientifiche
- Buona pratica di laboratorio

I responsabili dei singoli Settori, in base al tipo di attività che svolgono ed alle analisi che eseguono, devono scegliere quali Controlli di Qualità Analitica è opportuno avere per coprire il range analitico.

 <b>ISPRO</b> Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica	Procedura	 Servizio Sanitario della Toscana
	<b>CONTROLLO DI QUALITA'</b>  <b>Settore Biochimica-Settore Biologia Molecolare-Settore          Citopatologia e Immunocitochimica</b>	
	S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica	

**CP006**  
**Ed. 3**  
**Rev. 1**

Pag. 6 di 14

Il Dirigente responsabile del Settore deve stabilire, per ogni analita, i relativi intervalli di accettabilità che potranno essere dedotti dalle certificazioni allegate al controllo o dalla elaborazione statistica dei risultati pregressi ottenuti in laboratorio con il metodo in uso.

Il personale tecnico procederà alla validazione strumentale verificando che il risultato rientri all'interno suggerito e il personale dirigente provvederà alla validazione della serie analitica introducendo un sistema che prevede regole di controllo specifiche in base alle caratteristiche delle singole analisi utilizzando regole singole o multiple ed un numero di misure di controllo sufficienti per garantire la necessaria sensibilità alla procedura di controllo scelta. Il sistema a regole multiple di Westgard è quello più noto ed accreditato.

Devono essere predisposti in una tabella, oppure devono essere riportati sui moduli di registrazione (cartacei o informatici), i vari controlli, i valori attesi e gli intervalli di attendibilità di ogni analita, e devono essere indicate le regole secondo le quali accettare o meno i risultati dei vari controlli usati. Qualora il Controllo di Qualità analitica interno esca dagli intervalli di accettabilità di un analita o non segua le regole prestabilite, devono essere presi i provvedimenti necessari a ripristinare il sistema (controllo dei reagenti e dello strumento, calibrazione, sostituzione del campione di controllo o altro), che devono essere definite in ciascuna procedura specifica.

Il Controllo di Qualità è eseguito dal Personale afferente o assegnato alla S.C. e che esegue routinariamente la procedura secondo le specifiche Istruzioni Operative.

La registrazione dei risultati dei controlli di qualità interni avviene su:

- registro
- report di seduta
- supporto informatico

Sugli strumenti automatizzati la registrazione dei Controlli di Qualità analitica può avvenire direttamente sul programma informatico di gestione CQ dello strumento oppure devono essere registrati su programma informatico creato ad hoc.

Per gli strumenti che prevedono una carta informatizzata, il dato viene salvato e registrato sullo strumento e il risultato tracciato sulla check - list della validazione di seduta.

Per gli esami manuali, una volta eseguito il Controllo si dovranno trascrivere i valori nell'apposito modulo di registrazione che deve contenere: parametri di controllo analizzati, concentrazione e range di accettabilità del controllo, risultati e data di effettuazione del controllo.

Il Personale afferente o assegnato alla S.C. e che esegue routinariamente la procedura deve apporre la firma sul modulo di registrazione o sul report dei risultati della seduta, al fine di garantire la tracciabilità del soggetto che ha eseguito il Controllo.

Il Dirigente che valida i risultati della seduta a sua volta dovrà controfirmare la presa-visione e l'accettabilità dei controlli in base ai valori ottenuti. Qualora durante un processo analitico si ottengano valori di Controllo di Qualità che vadano al di fuori dell'intervallo di accettabilità, il Dirigente che valida i risultati della seduta dovrà indicare nelle Istruzioni di Lavoro o direttamente al personale tecnico

 <b>ISPRO</b> Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica	Procedura	 <b>CP006</b> <b>Ed. 3</b> <b>Rev. 1</b>  Pag. 7 di 14
	<b>CONTROLLO DI QUALITA'</b> <b>Settore Biochimica-Settore Biologia Molecolare-Settore</b> <b>Citopatologia e Immunocitochimica</b>	
	S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica	

(tramite email o nota sul quaderno del passaggio di consegne o foglio di lavoro), le azioni correttive che si rendono necessarie e che potranno essere documentate (ripetizione dell'analisi e del Controllo, verifica dello strumento, nuova calibrazione, eventuale sostituzione di reagenti, verifica del bianco, valutazione di altri controlli di qualità, fattorizzazione, ecc).

I risultati dei CQI riportati giornalmente su registro, modulo o supporto informatico vengono periodicamente elaborati statisticamente per ricavarne informazioni circa la deviazione standard ed il CV% dei singoli test.

Nel caso si verificano scostamenti rispetto agli standard fissati, il Dirigente ha la responsabilità di avviare adeguate azioni correttive.

I risultati dell'elaborazione periodica dei Controlli di Qualità analitica sono resi noti e commentati con gli operatori del Settore e restano comunque a disposizione.

La documentazione cartacea o informatica relativa al Controllo di Qualità analitica interno registrato giornalmente viene conservata in laboratorio.

Nella SS che gestisce gli esami di biologia molecolare afferenti al programma di screening con Test HPV essendo prevista una centralizzazione degli esami da tutta la regione, il controllo interno deve prevedere anche il monitoraggio statistico delle frequenze di positività per ciascuna ex ASL inviante, la valutazione delle specifiche del controllo interno di amplificabilità, le frequenze di positività alla citologia di triage per ciascuna ex ASL.

Le modalità di attuazione di quanto sopra sono riportate nelle specifiche IO di seguito riportate :

- CI\_P2-c Controllo di Qualità Interno nel FOBT
- CI\_P1-c Istruzioni per la preparazione dello strumento miniVidas, CQI e Fase Analitica del CA125
- CI\_P3-f Controllo di qualità nel test HPV HR screening
- CP005 HPV tipizzazione

### 6.1.2 Modalità operative del controllo di qualità interno (CQI) del settore della citologia e immunocitochimica

- Citologia

Le modalità di effettuazione del CdQ interno nel settore citologia dipende principalmente dal volume di attività e dal numero di lettori. Il numero di esami annui letti in un laboratorio rappresenta la base su cui costruire un CdQ. Un volume di attività alto dovrebbe comportare la scelta di monitorare in modo continuo la concordanza interosservatore (lettura collegiale/peer review). Un basso volume di esami annui dovrebbe orientare verso un CdQ interlaboratorio (set standard/riunioni di consenso) in



	Procedura	
	<b>CONTROLLO DI QUALITA'</b> <b>Settore Biochimica-Settore Biologia Molecolare-Settore</b> <b>Citopatologia e Immunocitochimica</b>	
	S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica	
		<b>CP006</b> <b>Ed. 3</b> <b>Rev. 1</b>  Pag. 8 di 14

grado di permettere un training continuo ai lettori sui casi positivi, complessi e rari e di fornire una stima di riproducibilità e di accuratezza.

Tipologia di controllo di qualità interno per la citologia:

1. Monitoraggio statistico delle risposte citologiche
2. Correlazione cito-istologica
3. Predittività delle classi diagnostiche
4. Revisione falsi negativi/falsi positivi
5. Inserimento casi a diagnosi nota
6. Lettura set standard/operativi di vetrini
7. Lettura di immagini digitali
8. Lettura collegiale/peer review

I CdQ interni in citologia non influiscono direttamente sul risultato conseguito ma devono essere in grado di valutare e implementare, in prospettiva, la qualità dell'intero processo di lettura. Tutte le procedure di CdQ devono essere documentate e conservate per i tempi previsti dall'attuale normativa (CdQ interni per 1 anno, CdQ esterni per 3 anni come da DPR 14 gennaio 1997 sui requisiti strutturali tecnologici e organizzativi minimi). I CdQ applicati devono essere in grado di monitorare e migliorare la riproducibilità, intra e interlaboratorio, e il livello di accuratezza in termini di sensibilità, specificità e valore predittivo. Le tipologie di CdQ devono essere complementari fra loro in modo da permettere una stima di tutti questi parametri e idonee alle caratteristiche proprie di ciascun laboratorio. L'analisi delle frequenze delle categorie diagnostiche può evidenziare eccessivi scostamenti dalle medie, che sono indicativi di un utilizzo di criteri diagnostici difformi e richiedono l'adozione di correttivi in grado di migliorare il livello di riproducibilità. La correlazione cito-istologica consente di calcolare la predittività delle categorie diagnostiche citologiche. La revisione di Pap test precedenti (24-36 mesi) dei pazienti con diagnosi citologica di CIN2 o superiore, permette una stima di sensibilità, e può rilevare la presenza di errori di screening (mancata rilevazione, errore di interpretazione, compresa la diagnosi negativa in un prelievo inadeguato).

Per laboratori di medie e grandi dimensioni, come quello di ISPRO, è raccomandata la lettura collegiale o peer review. La circolazione all'interno del laboratorio dei casi consente la definizione di una diagnosi di maggioranza che dovrebbe rappresentare l'eventuale diagnosi di uscita. Quindi, oltre a rappresentare un metodo di valutazione e miglioramento della concordanza, esso assume un significato di controllo di qualità retrospettivo, in quanto incide direttamente sulla diagnosi definitiva. Si basa sulla lettura giornaliera da parte di tutti i citologi presenti in laboratorio di casi di difficile interpretazione e dei casi



	Procedura	
	<b>CONTROLLO DI QUALITA'</b>	
	<b>Settore Biochimica-Settore Biologia Molecolare-Settore Citopatologia e Immunocitochimica</b>	
	S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica	<b>CP006</b> <b>Ed. 3</b> <b>Rev. 1</b>  Pag. 9 di 14

che il lettore ‘iniziale’ definisce ‘positivi per cancro’ o in citologia vaginale di tutti i casi ‘ che determinano l’invio in colposcopia’. E’ una procedura idonea per laboratori con volume di attività medio/alto che richiede la presenza nel laboratorio di un numero minimo di lettori (>3).

Per la citologia vaginale, mammaria, urinaria polmonare ed anale viene seguito giornalmente un controllo di qualità interno che prevede la lettura da parte di tutto il personale presente in laboratorio dei preparati con anormalità o preparati di difficile interpretazione che emergono nella routine quotidiana. La registrazione di questo controllo viene effettuata e documentata su un software dedicato home-made chiamato “Controllo di qualità in citologia (ISPRO)”, presente nelle rete interna, in modo da permettere a tutte le postazioni di lettura di accedere ed interagire in tempo reale. Tutti i citologi inseriscono la propria diagnosi senza poter vedere quella degli altri (lettura in cieco), basandosi su uno specifico protocollo di codifiche di refertazione. A fine giornata, i casi vengono analizzati in seduta collegiale per confrontare le diagnosi di ciascun operatore e registrati nel database. Le specifiche dei controlli di qualità interni della citologia vaginale sono riportate nella CI\_P7-n.

Nella CI\_P7-n.sono descritte anche le modalità di esecuzione del CQI periodico che prevede la rilettura di casi con discordanza cito-istologica e dei falsi negativi.

Annualmente viene effettuata inoltre la valutazione della distribuzione diagnostica, la predittività delle classi diagnostiche e la correlazione cito-istologica per operatore e per laboratorio.

Le specifiche dei controlli di qualità interni della citologia polmonare sono riportate nella CI\_P10-e, quelli della citologia urinaria nella CI\_P8-f, per la citologia mammaria nella CI\_P9-d e per la citologia anale nella CP021.

- Immunocitochimica

Per l'immunocitochimica i controlli di qualità interni sono effettuati ad ogni seduta eseguendo la procedura su casi già noti e le specifiche sono riportate nella procedura CP004.

## 6.2 VALUTAZIONE ESTERNA DELLA QUALITA' (VEQ)

I controlli di qualità interlaboratorio sono un irrinunciabile strumento per promuovere il miglioramento della qualità delle prestazioni del laboratorio, mediante la produzione di dati che principalmente consentono al singolo laboratorio di confrontarsi con gli altri.

	Procedura	
	<b>CONTROLLO DI QUALITA'</b>	
	<b>Settore Biochimica-Settore Biologia Molecolare-Settore Citopatologia e Immunocitochimica</b>	
	S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica	<b>CP006</b> <b>Ed. 3</b> <b>Rev. 1</b>  Pag. 10 di 14

### 6.2.1 Modalità operative della valutazione esterna della qualità' (VEQ) del settore biochimico e di Biologia molecolare

I programmi di VEQ sono basati sulla medesima filosofia dei Controlli di Qualità Interni (CQI), ma sono organizzati da un'Agenzia esterna (Regione, organizzazione professionale, o quant'altro). Scopi fondamentali dei programmi di VEQ sono la valutazione dell'uniformità dei risultati ottenuti in laboratori differenti e la valutazione comparativa di metodi differenti.

Il problema maggiore dei programmi di VEQ è che essi forniscono una valutazione di performance analitica dei metodi applicati all'analisi dei materiali di controllo. Poiché in alcuni metodi tali materiali tendono a comportarsi in maniera diversa rispetto al materiale biologico da paziente, la performance verificata con tali materiali può talora non coincidere con la performance analitica nell'analisi dei campioni da paziente. In ogni caso, i programmi di VEQ rappresentano un indispensabile complemento dei programmi di CQI, poiché forniscono una valutazione comparativa della qualità analitica del singolo rispetto a quella del gruppo dei laboratori partecipanti. E' importante che nel percorso del programma di screening nessun programma di QC può migliorare la qualità analitica del test utilizzato. Tuttavia, un avveduto utilizzo dei risultati di VEQ può condurre ad una selezione di metodi che portino alla uniformità dei risultati ottenuti da un gruppo di laboratori differenti all'interno dei programmi.

Tutti i Settori del Laboratorio eseguono VEQ per ciascun analita.

Il Direttore di LRPO ha la responsabilità di individuare con i Responsabili dei Settori i programmi di controlli VEQ cui aderire: in base anche alle disposizioni regionali.

I campioni di VEQ vengono inviati periodicamente in LRPO dalla ditta fornitrice e vengono conservati fino alla loro processazione secondo le indicazioni della Ente/Ditta fornitrice.

Le modalità relative all'esecuzione e invio dei risultati della VEQ, ai criteri di elaborazione dei dati e alla loro trasmissione sono formalizzate nei documenti specifici redatti dall'Ente/Ditta fornitrice a cui tutto il personale di laboratorio e i responsabili di settore devono attenersi per la loro processazione e valutazione conseguente dei risultati.

Al momento dell'adesione ad un programma di VEQ il Responsabile di Settore compila il questionario previsto per i diversi analiti consultando la guida dei metodi che è specifica per ogni programma. Ogni metodo, strumento, reattivo, deve essere codificato con un codice prestabilito. Il Laboratorio viene identificato da codice attribuito dal centro elaborazioni del programma di VEQ.

Il Responsabile del Settore ha la responsabilità di registrare e segnalare eventuali modifiche intervenute nei metodi di analisi.

Il Personale afferente o assegnato alla S.C. e che esegue routinariamente la procedura secondo le specifiche Istruzioni Operative processa i campioni dei controlli VEQ, con le stesse modalità di esecuzione dei campioni ordinari. Il Dirigente dopo averne verificato la corretta esecuzione, ne cura l'invio nei tempi e con le modalità prestabiliti dal programma.

 <b>ISPRO</b> Istituito per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica	Procedura	 <b>CP006</b> <b>Ed. 3</b> <b>Rev. 1</b>  Pag. 11 di 14
	<b>CONTROLLO DI QUALITA'</b> <b>Settore Biochimica-Settore Biologia Molecolare-Settore</b> <b>Citopatologia e Immunocitochimica</b>	
	S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica	

L'elaborazione dei risultati vengono inviate secondo le modalità previste dall'Ente/Ditta fornitrice al responsabile di Settore, che ne prende visione. Nel caso di risultati fuori dai limiti, il Responsabile di Settore deve analizzare il problema e avviare le necessarie azioni correttive compilando l'Istruttoria per Risultato inaccettabile di VEQ predisposto in ogni Settore.

La copia dei dati inviati e gli elaborati ricevuti in risposta sono raccolti e conservati per 3 anni nel Settore.

Fare riferimento ai seguenti documenti:

- CI\_P2-g Valutazione Esterna Qualità nel Fobt
- CI\_P1-f : Istruzioni per l'esecuzione della VEQ (Valutazione Esterna Qualità) nella procedura del CA 125
- CI\_P3-l VEQ nel test HPV HR screening
- HPV tipizzazione (CP005)

#### **6.2.2 Modalità operative di controllo di qualità esterno o interlaboratorio (CQE) e della valutazione esterna della qualità (VEQ) nel settore della citologia e immunocitochimica**

##### • Citologia

Per il settore della citologia vaginale la tipologia di CQE per i laboratori di medie e grandi dimensioni, come quello di ISPRO, prevede la:

- Lettura set standard/operativi
- Lettura di immagini digitali /vetrini digitalizzati
- Test di profitto
- Programmi di VEQ

L'adozione di controlli di qualità esterni basati sulla circolazione periodica di set di vetrini od immagini digitali permette il monitoraggio della concordanza interlaboratorio sono stati eseguiti negli anni passati ma a causa delle difficoltà riscontrabili nella circolazione dei vetrini fra Laboratori, negli ultimi anni viene privilegiata la "lettura di set di immagini digitali" resi disponibili "online" su siti di Società Scientifiche in modo individuale per singoli lettori e non come CQE interlaboratorio (fare riferimento alla CI\_P7-n). Le stesse modalità vengono eseguite per la citologia mammaria, polmonare, urinaria e anale

Il confronto delle frequenze di classi diagnostiche fra laboratori nasce dall'utilizzo di comuni sistemi di refertazione per tutte le differenti citologie .

Il settore di citologia vaginale e il settore della Immunocitochimica partecipano a programmi di VEQ nazionale e Internazionale.

Per il settore della Citologia vaginale i Biologi del LRPO partecipano, collegialmente, ad un programma di VEQ Nazionale organizzato dalla Regione Toscana in collaborazione con ISPRO specifico per il

 <b>ISPRO</b> Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica	Procedura	 <b>CP006</b> <b>Ed. 3</b> <b>Rev. 1</b>  Pag. 12 di 14
	<b>CONTROLLO DI QUALITA'</b>  <b>Settore Biochimica-Settore Biologia Molecolare-Settore  Citopatologia e Immunocitochimica</b>	
	S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica	

Test HPV-HR effettuato all'interno del programma di screening per la prevenzione del cervico carcinoma che prevede oltre la valutazione di HPV-HR anche la valutazione citologica del Pap Test di triage.

Il Programma di Valutazione Esterna di Qualità è finalizzato a promuovere e supportare il miglioramento delle performance di laboratorio (metodo e sistema diagnostico, strumentazione e personale), con finalità educative e di miglioramento continuo della Qualità. L'obiettivo principale di una VEQ è la valutazione indipendente della qualità delle prestazioni eseguite dal laboratorio. I dati ottenuti dal laboratorio sono confrontati con quelli di altri laboratori omogenei (peer-group) che utilizzano gli stessi protocolli, strumenti e materiali (vedi CI\_P3-l).

Il materiale di controllo viene processato, per il test HPV HR Screening, dal TSLB come un campione incognito utilizzando per ogni fase analitica e preanalitica la procedura del test usato per il dosaggio dei campioni clinici (CI\_P3-d).

Solo se il risultato del test HPV HR Screening è positivo il sistema prevede l'apertura di una finestra specifica per la lettura della citologia di Triage.

Dopo la valutazione del preparato i risultati vengono inviati tramite Internet dal Dirigente Biologo e, dopo la refertazione della citologia, il campione è considerato completato.

Al momento della ricezione dei risultati, il responsabile della Citologia Vaginale, coinvolgendo tutto il personale interessato in quell'attività, deve analizzare i risultati ottenuti e valutare se è necessaria qualche azione correttiva in caso i risultati inviati non siano in linea con i risultati attesi. Per le modalità operative fare riferimento alla CI\_P7-n.

Per il 2019 il Laboratorio si è iscritto al programma sperimentale di VEQ Nazionale organizzato dalla Regione Toscana (Centro Regionale di Riferimento per il Controllo di Qualità), specifico per il Pap Test in fase liquida effettuato all'interno di programmi di screening per la prevenzione del cervico carcinoma a cui potranno aderire laboratori regionali ed extra-regionali. Il Programma è finalizzato alla valutazione della qualità della lettura citologica e prevede invii mensili di un Pap Test per un totale di 12 all'anno. (vedi CI\_P7-n).

- Il settore di Immunocitochimica partecipa a programmi di VEQ specifici disponibili commercialmente (per i dettagli fare riferimento alla CP004)

Per gli altri settori di citologia (mammaria, polmonare, urinaria e anale) al momento non esistono programmi strutturati di VEQ sia a livello nazionale che a livello internazionale.

 <b>ISPRO</b> Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica	Procedura	 <b>CP006</b> <b>Ed. 3</b> <b>Rev. 1</b> Pag. 13 di 14
	<b>CONTROLLO DI QUALITA'</b>	
	<b>Settore Biochimica-Settore Biologia Molecolare-Settore Citopatologia e Immunocitochimica</b>	
	S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica	

## 7. RIFERIMENTI

### 7.1 NORME

- DPR 14 gennaio 1997 Legislazione in materia di accreditamento, Qualità e Autorizzazione all'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private
- Legge Regionale n. 51 del 05 agosto 2009 e s.m.i - Norme in materia di qualità e sicurezza delle strutture sanitarie: procedure e requisiti autorizzativi di esercizio e sistemi di accreditamento.
- Decreto del Presidente della Giunta Regionale n. 79/R del 17 novembre 2016 – Regolamento di attuazione della Legge Regionale n. 51 del 05 agosto 2009 e s.m.i.;
- Norma UNI EN ISO 9001:2015 – Sistemi di gestione per la qualità – Requisiti;
- Carta dei Servizi di ISPRO
- Linee Guida di prevenzione oncologici della Regione Toscana 2015
- Cap.4 delle European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis.
- Guida al FIT-Hb edizione 2017 - GISCoR.
- UNI EN ISO 15189:2012. Laboratori medici - Requisiti particolari riguardanti la Qualità e la competenza.
- Linee Guida SIBIoC per il Controllo di Qualità Interno (Ottomano C Cerotti F et al Bioc Clin 2008, 32 n°2)
- Linee Guida per la gestione dei programmi di Valutazione Esterna di Qualità (Ceriotti F Secchiero S et al Bioc Clin 2011, vol 35 n°2)
- GISCi Raccomandazioni sul TEST HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test (ANNO 2017)
- Carozzi FM et al HPV testing for primary cervical screening: Laboratory issues and evolving requirements for robust quality assurance. J Clin Virol. 2016 Mar;76 Suppl 1:S22-S28.
- Palli D, Confortini M et al A quality control system involving peer review of abnormal cervical smears. Cytopathology. 1993
- Confortini M et al Daily peer review of abnormal cervical smears in the assessment of individual practice as an additional method of internal quality control Cytopathology. 2016 Feb;27(1):35-42. doi: 10.1111/cyt.12195. Epub 2014 Aug 13.
- Confortini M et al Cytopathology. Interlaboratory reproducibility of the immunocytochemical assessment of oestrogen and progesterone receptors and proliferative activity in fine needle aspiration of breast cancer. 2002 Apr;13(2):92-100.
- "Epidemiologia e Prevenzione – Quaderni": Raccomandazioni per il controllo di qualità in citologia cervico-vaginale; 2004; 28(1) suppl.: 1- 16 a cura di Massimo Confortini, Gioia Montanari, Sonia Prandi.

### 7.2 PROCEDURE DI RIFERIMENTO

- CP004 Immunocitochimica
- CP005 HPV tipizzazione
- CP007 Citologia cervico-vaginale
- CP009 Citologia mammaria.

	Procedura	
	<b>CONTROLLO DI QUALITA'</b> <b>Settore Biochimica-Settore Biologia Molecolare-Settore</b> <b>Citopatologia e Immunocitochimica</b>	
	S.C. Laboratorio Regionale Prevenzione Oncologica	

**CP006**  
**Ed. 3**  
**Rev. 1**

Pag. 14 di 14

- CP008 Citologia urinaria
- CP0010 Citologia broncopolmonare, delle cavità sierose e organi profondi
- CP018 Programma di screening con HPV e centralizzazione esami della Regione Toscana presso ISPRO.
- CP021 Citologia anale

### 7.3 ISTRUZIONI OPERATIVE

- CI\_P3-f Controllo di qualità nel test HPV HR screening
- CI\_P3-l VEQ nel test HPV HR screening.
- CI\_P1-c: Istruzioni per la preparazione dello strumento miniVidas, CQI e fase analitica del CA125.
- CI\_P1-f : Istruzioni per l'esecuzione della VEQ (Valutazione Esterna Qualità) nella procedura del CA 125
- CI\_P2-c Controllo di qualità interno nel Fobt.
- CI\_P2-g Valutazione esterna qualità nel Fobt
- CI\_P7-n Controllo di qualità in citologia cervico-vaginale.
- CI\_P8-f Gestione controllo di qualità interno nella citologia urinaria.
- CI\_P9-d Gestione controllo di qualità interno nella citologia mammaria.
- CI\_P10-e Controllo di qualità interno nella citologia broncopolmonare, delle cavità sierose e organi profondi