

IL TEST GENETICO, UN TEST DI QUALITÀ: DALLE LINEE GUIDA AI CONTROLLI, L'ESPERIENZA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



Federica Censi, Fabrizio Tosto, Marco Salvatore, Patrizia Fabiano e Domenica Taruscio
Centro Nazionale Malattie Rare, ISS

RIASSUNTO - I test genetici sono analisi di laboratorio uniche nel loro genere in quanto il risultato non cambia nel corso della vita, influenzando su scelte di vita e percorsi terapeutici del probando (paziente che si sottopone alla consulenza genetica) e dei consanguinei. È pertanto necessario che i sistemi sanitari ne garantiscano la qualità; ciò è possibile verificando la performance dei laboratori attraverso i programmi di Controllo Esterno di Qualità (CEQ). La partecipazione al CEQ, facoltativa, è indicata in linee guida e norme ISO di riferimento per laboratori medici (ad esempio, ISO 15189:2013). In Italia, il CEQ è affidato all'Istituto Superiore di Sanità e coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare.

Parole chiave: Controllo Esterno di Qualità; test genetici; malattie rare

SUMMARY (*Genetic test, a quality test: from guidelines to assessment, the experience of the Italian National Institute of Health*) - Comparing genetic tests with other laboratory tests reveals how they may be unique since they do not change during a person's life. Wrong results may have consequences on clinical/therapeutic choices and can also influence parents' and relatives' reproductive decisions. It is therefore necessary for any National Health System to ensure the quality of genetic testing. The External Quality Assessment (EQA) is the best system to objectively assess the laboratory performance. Participation is voluntary, but recommended by guidelines and international standards (for example, ISO 15189:2013). The EQA is provided in Italy by the National Centre of Rare Diseases at the Italian National Institute of Health.

Key words: External Quality Assessment; genetic testing; rare diseases

testgene@iss.it

I test genetici sono analisi che, prima o dopo la nascita, indagano il nostro patrimonio genetico, studiando variazioni in geni, cromosomi e proteine. Hanno molteplici applicazioni, soprattutto a livello medico, e contribuiscono a: diagnosi e prognosi di malattie ereditarie, predizione del rischio di malattia, identificazione dei portatori sani, risposta ad alcuni farmaci. Sono da considerare anche le applicazioni a livello legale e a scopo di ricerca.

A oggi sono in uso più di mille test genetici, molti dei quali ancora in fase di sviluppo. I test genetici rappresentano un tipo di analisi di laboratorio unico nel suo genere poiché il risultato non cambia nel corso della vita e coinvolge direttamente non solo chi si

sottopone al test, ma anche i consanguinei, influenzando le scelte riguardanti la vita privata, lavorativa o i percorsi diagnostici. Un errore in un test genetico può avere gravi conseguenze. È quindi fondamentale che il risultato e la sua interpretazione siano corretti, completi e accurati.

I test genetici in Italia: linee guida e standard di qualità

In Italia ogni anno vengono effettuati circa 580.000 test tra analisi di genetica molecolare, citogenetica e immunogenetica, in 372 differenti laboratori distribuiti sul territorio nazionale (1). ►



A un così grande impiego di test genetici deve seguire un'importante azione di controllo della qualità da parte delle istituzioni per garantire l'affidabilità dei risultati.

La qualità e la gestione del test genetico sono da sempre considerati un punto cardine delle linee guida nazionali e internazionali e delle norme ISO che i laboratori sono tenuti a seguire. Le prime linee guida nazionali sono state elaborate nel 1998 a opera di un gruppo di lavoro coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (2). Questo documento ha costituito, in Italia, un punto di riferimento importante in un contesto in rapida evoluzione, in cui i test genetici stavano prendendo sempre più spazio nei laboratori di diagnosi, seppure ancora in assenza di criteri chiari e condivisi, propri dei sistemi di qualità. In Europa, il primo documento di riferimento è stato pubblicato solo nel 1997 (3). Negli anni successivi, nel nostro Paese, sono state elaborate le *Linee guida per le attività di genetica medica* (4), un documento condiviso che meglio definisce i criteri di certificazione e accreditamento.

Questi documenti nazionali sono ancora oggi di grande importanza. In essi è ribadita la natura del test genetico, che va inteso non solo come un esame di laboratorio, ma come un servizio integrato, e l'attenzione è focalizzata sulla gestione in qualità del test. Tuttavia, per lavorare con standard di qualità elevati, riconosciuti a livelli internazionali, oggi i laboratori che seguono test genetici a scopo diagnostico, oltre a seguire le linee guida nazionali e internazionali, devono lavorare secondo determinati standard internazionali descritti dalle norme ISO. Queste norme rappre-

sentano gli standard per la certificazione di qualità: quella riconosciuta per la certificazione dei laboratori medici è la ISO 15189:2013. L'applicazione di questa norma assicura gli utenti che accedono al servizio su aspetti rilevanti per un laboratorio, quali il possesso di competenze specifiche nell'esecuzione dei test offerti e la garanzia di produrre risultati tecnicamente validi con metodologie diagnostiche appropriate e competenza del personale; più in generale, garantiscono la qualità dei risultati delle analisi rafforzando la "credibilità" dei servizi offerti.

Il Controllo Esterno di Qualità (CEQ): uno strumento per la qualità

La norma ISO 15189:2013 favorisce un approccio uniforme, a livello nazionale e internazionale, nella gestione in qualità dei laboratori di analisi mediche. Le procedure di laboratorio a cui si applica rappresentano un sistema complesso che riguarda tutte le fasi di lavoro del test: fase pre-analitica, analitica, post-analitica. Un errore in qualunque parte può produrre un risultato inesatto o non affidabile. Per assicurare che ogni parte del sistema sia svolta accuratamente, deve essere applicato un sistema di qualità a tutte le fasi delle attività di laboratorio. Inoltre, per garantire la qualità del dato emesso dal laboratorio è necessaria la "vigilanza" sulla qualità del dato. Il CEQ rappresenta un sistema di vigilanza e deve essere parte integrante del "sistema qualità" (WHO - Overview of External Quality Assessment) (5), intendendolo come uno strumento complementare all'accreditamento necessario per garantire la qualità dei test offerti.



Il CEQ è il principale strumento che il laboratorio ha a disposizione per valutare i suoi risultati e per aumentare il suo standard di qualità. In tutti i documenti che trattano la qualità e la gestione dei test genetici è fortemente raccomandata l'adesione al CEQ; per l'accreditamento con la norma ISO 15189, la partecipazione, con esito positivo, è indispensabile.

In Europa, ci sono diversi provider che operano a livello internazionale e coprono ambiti differenti. Alcuni esempi sono: CF Network (CEQ per la Fibrosi Cistica); EMQN (CEQ per la genetica molecolare), CEQAS (CEQ di citogenetica convenzionale e molecolare). Molti Paesi, come l'Italia, hanno anche provider nazionali.

Il Controllo Esterno di Qualità dell'ISS

In Italia il CEQ nazionale, operativo dal 2001, è affidato all'ISS ed è coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare. Dal 2009 tale attività è inserita nel tariffario conto terzi dell'ISS pubblicato in *Gazzetta Ufficiale* (6, 7).

Ogni ciclo di CEQ ha cadenza annuale e, a oggi, ne sono stati conclusi 16 con il monitoraggio di oltre 300 laboratori sul territorio nazionale, appartenenti prevalentemente a strutture ospedaliere (Figura). L'ISS offre nove programmi di CEQ (schemi), divisi in tre macroaree: genetica molecolare (Fibrosi Cistica, Beta Talassemia, Sindrome dell'X-Fragile); citogenetica convenzionale (Costituzionale prenatale e postnatale e Oncoematologica) e genetica oncologica (Poliposi Adenomatosa Familiare del Colon, Tumore

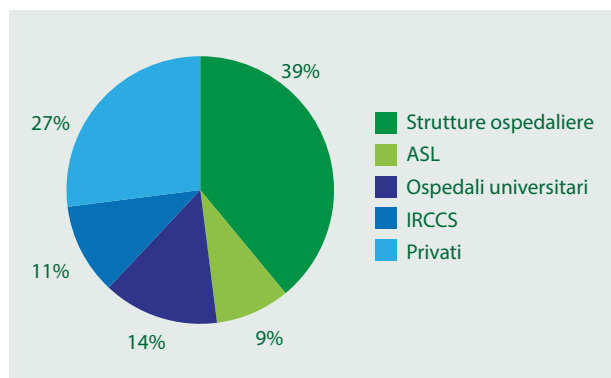


Figura - Tipologia di strutture di appartenenza dei laboratori partecipanti al CEQ

Come partecipare al CEQ-ISS

La richiesta di partecipazione va inviata all'indirizzo testgene@iss.it, indicando:

- nome del responsabile del laboratorio e di un referente con relativi contatti;
- nome e indirizzo del laboratorio;
- schemi per i quali si chiede di partecipare.

Il laboratorio sarà inserito in un indirizzario e verrà inviata comunicazione all'apertura delle registrazioni. Le registrazioni sono aperte in primavera, per gli schemi di genetica molecolare e citogenetica, e nei mesi di novembre/dicembre per gli schemi di genetica molecolare oncologica.

La partecipazione è a pagamento.

Informazioni dettagliate sono disponibili al sito

www.ceqtestgenetici.it/

nella pagina contatti e modalità di partecipazione.

Ereditario della Mammella e dell'Ovaio, Sindrome di Lynch). La partecipazione dei laboratori è su base volontaria ed è previsto il pagamento di una quota di partecipazione.

Tutte le strategie scientifiche e operative, le decisioni riguardanti le azioni educative e lo svolgimento del CEQ sono concordati dall'ISS con il gruppo di esperti nazionali che collaborano allo svolgimento dell'attività, con particolare attenzione alla valutazione dei dati inviati dai laboratori. Tutti i dati sono condivisi, visualizzati e archiviati attraverso una piattaforma informatica elaborata per semplificare la comunicazione e la condivisione dei dati tra ISS, laboratori e il gruppo di esperti nazionali che accedono in qualità di valutatori. Nella piattaforma si entra, mediante codice identificativo e password, dal sito pubblico del CEQ www.ceqtestgenetici.it/

Tutti i dati sono anonimi e i laboratori vengono identificati attraverso un codice alfanumerico. Cinque differenti gruppi di esperti si occupano della valutazione dei singoli schemi. Le valutazioni vengono svolte in accordo con criteri di valutazione, elaborati sulla base delle linee guida nazionali e internazionali e pubblicati contestualmente all'apertura degli schemi. Al termine di ogni ciclo viene elaborato un report di valutazione individuale per ciascun laboratorio, in cui sono visualizzati i punteggi e il giudizio di performance, oltre a eventuali suggerimenti o commenti. Ciascun laboratorio riceve, inoltre, un report in cui sono riportati i risultati generali di tutti i laboratori (anonimi) e sono descritte le maggiori difficoltà incontrate dai partecipanti. ►



Il giudizio di performance, sufficiente o insufficiente, è assegnato dal 2013 ai laboratori ogni volta che viene individuato un errore critico, sia nel genotipo che nell'interpretazione o, per la citogenetica, nella formulazione della diagnosi o nella formula del cariotipo scritta secondo la nomenclatura internazionale (ISCN). Gli errori critici sono definiti come errori che possono avere delle conseguenze cliniche serie, come: un errore nel rilevamento del genotipo, un'interpretazione fuorviante, oppure informazioni fondamentali carenti, assenti o errate (8, 9).

Al termine di ogni ciclo, l'ISS organizza un workshop nazionale per dibattere dei risultati dell'anno, con particolare attenzione alla discussione degli errori critici e delle carenze più comuni.

Nel corso degli anni è stato osservato che, in media, più dell'80% dei laboratori partecipanti ottiene un giudizio di performance sufficiente; in alcuni schemi il numero di laboratori con giudizio sufficiente è vicino al 100%. Dei laboratori che ottengono un giudizio insufficiente, circa il 10% non si registra al ciclo successivo, mentre più dell'80% ottiene un giudizio sufficiente nell'anno successivo; solo una piccola percentuale di laboratori ottiene un giudizio insufficiente anche nel ciclo successivo. Nei casi in cui il laboratorio ottenga un giudizio insufficiente per due anni consecutivi, il responsabile del laboratorio viene invitato, tramite lettera, a verificare le procedure seguendo suggerimenti specifici. Inoltre, i gruppi di esperti sono a disposizione, se necessario, per ulteriori informazioni, spiegazioni e consigli.

La nostra esperienza a livello nazionale conferma che la partecipazione al CEQ porta a un miglioramento concreto della qualità dei risultati dei laboratori, in accordo con quanto descritto nella letteratura internazionale (9, 10). ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Giardino D, Mingarelli R, Lauretti T, et al. Survey of medical genetic services in Italy: year 2011. *BMC Health Services Research* 2016;16:96.
2. Comitato nazionale per la biosicurezza e le biotecnologie, Istituto Superiore di Sanità. *Linee guida per test genetici. Rapporto del Gruppo di lavoro 19 maggio 1998.* http://cnbbsv.palazzo.chigi.it/media/1664/1998-19-maggio-linee_guida_test_genetici.pdf
3. Jansen RT, Blaton V, Burnett D, et al. Essential criteria for quality systems in medical laboratories. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35(2):121-2.
4. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano. Accordo 15 luglio 2004. Accordo, tra il Ministro della salute, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano, sul documento recante: Linee-guida per le attività di genetica medica. (Accordo ai sensi dell'art. 4, DLvo 28 agosto 1997, n. 281). *Gazzetta Ufficiale* n. 224, 23 settembre 2004.
5. www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/10_b_eqa_contents.pdf
6. Istituto Superiore di Sanità. Modifiche ed integrazioni del tariffario dei servizi resi a pagamento (09A10345). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 199, 28 agosto 2009
7. Istituto Superiore di Sanità. Comunicato relativo al nuovo tariffario dei servizi a pagamento resi dall'Istituto Superiore di Sanità (15A02089). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 82, 9 aprile 2015.
8. Censi F, Tosto F, Florida G, et al. The Italian National External Quality Assessment Program in molecular genetic testing: results of the VII round (2010-2011). *BioMed Res Int* 2013;2013:739010.
9. de Stefano MC, Florida G, Censi F, et al. The Italian National External Quality Assessment Program in Cytogenetics: 4 years of activity (2013-2016) following the introduction of poor performance criteria. *Ann Ist Super Sanità* 2018;54(2):109-16.
10. Berwouts S, Girodon E, Schwarz M, et al. Improvement of interpretation in cystic fibrosis clinical laboratory reports: longitudinal analysis of external quality assessment data. *Eur J Hum Genet* 2012;20(12):1209-15.