



Ministero della Salute

Consiglio Superiore di Sanità

Sezione I

Linee Guida

**Tracciabilità, Raccolta, Trasporto, Conservazione e
Archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche
di ANATOMIA PATOLOGICA**



Maggio 2015

Indice

Presentazione	3
Gruppo di Lavoro della Sezione I del Consiglio Superiore di Sanità	5
1. Introduzione	6
2. Definizioni	8
3. Identificazione e tracciabilità del campione per diagnosi anatomico-patologica	
3.1. <u>Identificazione del campione</u>	
3.1.1. Normative e letteratura	12
3.1.2. Normativa sul consenso informato	13
3.1.3. <u>Linee guida: identificazione del paziente e del campione</u>	15
3.2. <u>Tracciabilità del campione</u>	
3.2.1 Definizione.....	18
3.2.2. Normative e letteratura esistente.....	18
3.2.3. <u>Linee guida: tracciabilità del campione</u>	20
4. Raccolta, Trasporto e Conservazione di campioni di cellule e tessuti per diagnosi anatomico-patologica	
4.1. <u>Raccolta, Trasporto e Conservazione del campione</u>	
4.1.1. Normative e letteratura su Formaldeide e rischio chimico.....	21
4.1.2. Normativa e letteratura su raccolta e trasporto di campioni	23
4.1.3. Modalità in uso di raccolta e conservazione di campioni di tessuto.....	24
4.1.4. <u>Linee Guida: Conservazione e raccolta campioni di tessuto</u>	26
4.1.5. <u>Linee Guida: Trasporto di campioni</u>	27
5. Conservazione e Archiviazione del campione in anatomia patologica	
5.1. Materiale di archivio.....	28
5.2. Normativa sul Termine di conservazione.....	29
5.3. Termini minimi di conservazione e archiviazione.....	31
5.3.1. Riserva non campionata.....	31
5.3.2. Materiale campionato.....	32
5.4. Modalità di conservazione.....	36
5.5. Luogo di conservazione.....	38
5.6. <u>Linee Guida: Conservazione e archiviazione del materiale</u>	39
6. Indicazioni bibliografiche	40

PRESENTAZIONE

L' anato patologo è lo specialista medico clinico deputato alla diagnosi di malattia su cellule e tessuti. Il ruolo dell'Anato Patologo è centrale nel percorso diagnostico terapeutico in quanto finalizza con un atto medico, cioè la diagnosi, una sequenza di procedure di tipo tecnico cognitivo deputate all'esame di organi o campioni di organi (cellule e/o tessuti). La Diagnosi anato patologica, che va integrata con il quadro clinico del paziente, è quindi il risultato della interpretazione da parte del medico anato patologo delle caratteristiche morfologiche (macroscopiche, microscopiche) eventualmente integrate dall'analisi di specifiche caratteristiche molecolari, del campione biologico in esame; questo procedimento cognitivo fruisce in minima parte di dati quantitativi generati da strumenti analitici e si basa pressoché esclusivamente sul sapere esperenziale del medico.

L'attività diagnostica dell'anato patologo si esplica in tutti i campi della patologia.

In *campo oncologico* definisce la natura della lesione, identifica fattori prognostici e predittivi di risposta terapeutica, utilizzando tecniche di immuno-fenotipizzazione e molecolari, e fornisce di conseguenza gli elementi fondamentali e indispensabili per una scelta terapeutica mirata. Nell'ambito della prevenzione oncologica il patologo è il medico responsabile della diagnostica cito-istologica dei programmi di screening e produce una diagnosi che condiziona i successivi comportamenti clinico-terapeutici.

Nell'ambito dei *trapianti d'organo* il patologo ha un ruolo nella valutazione della idoneità dell'organo e successivamente monitorizza l'eventuale patologia da rigetto e patologie associate.

Nell'ambito delle *patologie infettive*, il patologo, attraverso la morfologia e tecniche di immunofenotipizzazione e molecolari, contribuisce alla identificazione degli agenti patogeni, segnatamente nelle infezioni opportunistiche in soggetti immunodepressi.

Non meno rilevante è il ruolo del patologo nella definizione diagnostica di un'ampia gamma di patologie *degenerative, dismetaboliche, immunitarie, malformative e infiammatorie*.

Il patologo interviene anche nell'identificazione e caratterizzazione nelle cosiddette "malattie rare".

Tra le indagini diagnostiche svolte dall'anato patologo non occorre dimenticare l'*autopsia* che ha permesso la nascita della medicina moderna e ha costituito il caposaldo dell'accertamento diagnostico clinico quando non erano disponibili indagini strumentali *in vivo*. Con l'evoluzione della diagnostica strumentale si è venuta progressivamente riducendo la necessità di ricorrere al riscontro autoptico per identificare le alterazioni patologiche degli organi interni. Non è venuto meno invece il ruolo del riscontro inteso come accertamento della diagnosi clinica, chiarimento

dei quesiti clinico scientifici e dell'epicrisi anatomico-clinica, nonché della gestione del rischio clinico per garantire la sicurezza del paziente. Un ulteriore importante utilizzo del riscontro autoptico è rappresentato dallo studio delle patologie dello sviluppo fetale con il duplice scopo di documentare e confermare eventuali anomalie di sviluppo e contemporaneamente investigare le cause di patologia perinatale.

L'attività diagnostica svolta nel servizio di anatomia patologica si esplica attraverso l'emissione di un referto che verrà comunicato al richiedente (clinico o paziente) tramite un atto scritto e firmato dal medico anatomico patologo. Gli elementi su cui si fonda la qualità del referto sono rappresentati dall'accuratezza, completezza e tempestività.

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ - SEZIONE I (PRESIDENTE PROF. ROCCO BELLANTONE)

GRUPPO DI LAVORO

“Modalità di tracciabilità, raccolta, trasporto, conservazione e archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche di Anatomia Patologica”

Coordinatore:

Prof.ssa Anna Sapino componente Sezione I CSS, Professore Ordinario Anatomia Patologica, Università di Torino, Direttore Dipartimento Medicina di Laboratorio, Città della Salute e della Scienza di Torino

Segretario tecnico:

Dott. Stefano Moriconi Dirigente medico, Segretario Sezione I del Consiglio Superiore di Sanità

Componenti:

Prof.ssa Roberta Siliquini Presidente del Consiglio Superiore di Sanità
Professore Ordinario in Igiene e medicina Preventiva
Direttore Scuola Spec.ne in Igiene e Medicina Preventiva, Università di Torino

Dott. Andrea Cambieri Direttore sanitario Policlinico “A.Gemelli” Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

Prof. Gaetano De Rosa Professore Ordinario di Anatomia Patologica
Presidente Società Italiana Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC)

Prof. Napoleone Ferrara componente Sezione I CSS, Distinguished Professor of Pathology, Moores Cancer Center, University of California, San Diego, U.S.A.

Prof. Vittorio Fineschi Professore Ordinario di Medicina legale
Direttore Scuola Spec.ne Medicina Legale Università “La Sapienza” Roma

Prof. Andrea Onetti Muda Professore Ordinario Anatomia Patologica
Magnifico Rettore Università Campus Bio-Medico di Roma

Dott. Raffaele Tuccillo componente Sezione I CSS, Referendario TAR Calabria, sede di Catanzaro

Esperti in audizione:

Dott. Oscar Nappi (SIAPEC – Società Italiana Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica)

Dott. Alfredo Fabiano (SIAPEC – Società Italiana Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica)

1. INTRODUZIONE

Le cellule e i tessuti derivati da prelievi per patologie neoplastiche, infiammatorie, degenerative etc. rappresentano campioni biologici sovente irriproducibili, sui quali l'Anatomo Patologo è tenuto a fornire una diagnosi basata su quadri morfologici e/o caratteristiche molecolari. Negli ultimi anni l'anatomia patologica da branca della medicina dedicata allo studio e classificazione delle malattie, esclusivamente dal punto di vista morfologico, aderendo alle richieste dei clinici e dei pazienti si è, di fatto, evoluta in "patologia molecolare" con il compito di fornire i dati su alterazioni geniche o su biomarcatori presenti nei tessuti patologici, che possono essere indispensabili per l'accurata impostazione di terapie mirate a bersaglio molecolare (target therapy). Per fornire una diagnosi accurata e completa il tessuto in esame deve essere conservato in modo ottimale. Tuttavia, dal momento in cui il campione è esciso dal paziente sino al momento in cui è adeguatamente trattato con metodiche di "fissazione o congelamento", sia l'architettura del tessuto (istologia), che le caratteristiche morfologiche (citologia) e biologiche (acidi nucleici e proteine) delle cellule che lo compongono possono andare incontro a *processi di degradazione* e alterazione. Questo processo degradativo se non adeguatamente controllato può limitare o impedire la diagnosi.

La conservazione dei campioni citologici, bioptici e chirurgici diventa quindi prioritaria al fine di garantire una diagnosi corretta e completa, ma altrettanto prioritaria diventa la loro custodia nel tempo per assolvere ad eventuali richieste del paziente che necessita del preparato per ulteriori analisi o per altre esigenze cliniche. A questo fine è importante altresì assicurare *la tracciabilità* del campione dal momento del prelievo e durante il ciclo lavorativo sino all'archiviazione per evitare errori di identificazione o lo smarrimento e la *rintracciabilità*, *conservazione* e *custodia* del materiale di archivio (vetrini, blocchetti di tessuto in paraffina) nell'Anatomia Patologica. Inoltre gli archivi di Anatomia Patologica possono rappresentare una delle maggiori biobanche di tessuto per la ricerca di nuovi biomarcatori e lo sviluppo e validazione di test diagnostici.

I punti critici in questo processo di conservazione e custodia essenzialmente riguardano:

1. *la raccolta e il trasporto del campione*
2. *la tracciabilità del campione*
3. *l'archiviazione del campione*

Il Gruppo di Lavoro, caratterizzato da figure professionali con diverso background culturale-scientifico, ha affrontato la tematica nel suo complesso, tenendo conto dell'assenza di specifici aspetti regolatori del settore, a parte la normativa comunitaria (Reg. UE 895/2014) relativa alla cancerogenicità della formaldeide, e proposto un approccio metodologico innovativo per le indagini diagnostiche di Anatomia patologica.

In particolare, le Linee Guida rappresentano un documento di indirizzo per un'evoluzione tecnica di un settore che investe molteplici interessi scientifici ed economici a carico delle istituzioni pubbliche, proponendo una regolamentazione del settore in tutte le sue componenti funzionali, sia in ambito pubblico che nelle relazioni con il settore sanitario privato.

Il fine principale è stato, infatti, quello di produrre un documento volto a regolamentare tutti gli aspetti sanitari in merito alla garanzia della qualità del materiale da esaminare da parte dell'anatomo patologo e, conseguentemente, alla tutela della salute dei pazienti e delle figure professionali coinvolte nel processo diagnostico e terapeutico.

Le linee guida d'indirizzo derivano dalla revisione dei risultati di evidenze scientifiche e di normative e linee guida nazionali e/o internazionali specifiche per l'Anatomia Patologica.

Protocolli e procedure dettagliate per l'applicazione delle linee di indirizzo, che derivano dal presente documento, dovranno essere fornite dalla Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPEC) per essere adottate a livello delle singole aziende sanitarie/ospedali.

2. DEFINIZIONI

PRELIEVI PER ESAME ISTOPATOLOGICO O ISTOLOGICO

L'**esame istologico** è volto alla definizione della patologia dei tessuti a scopo di diagnosi e cura. L'esecuzione dell'esame istologico impone dei tempi minimi standard per ottenere il prodotto finale (*vetrino istologico*) e può essere necessario ricorrere a tecniche di immunoistochimica o di biologia molecolare per giungere alla diagnosi definitiva o per integrare la stessa al fine di fornire tutti i parametri necessari per la cura della patologia.

Il **materiale** sottoposto ad esame istologico è costituito da frammenti di tessuti (*biopsie*) o da organi o loro parti asportati attraverso un intervento chirurgico (*resezione*).

Le **biopsie** possono essere distinte in: *incisionali* nelle quali si asporta una parte della lesione a solo scopo diagnostico, *escissionali* nelle quali si asporta la totalità di una lesione (ad esempio un tumore cutaneo) con finalità sia diagnostica che terapeutica, *endoscopiche*, effettuate su organi cavi (es. bronchi, stomaco, intestino) ed infine *ago biopsie o core biopsy*, effettuate sotto guida strumentale (es. ecografica o radiologica TAC o RMN) o meno su lesioni a crescita solida o organi solidi (es. fegato, prostata, mammella, tiroide etc).

Le *criticità diagnostiche* possono variare secondo il tipo di biopsia. Per le *agobiopsie* sono importanti la numerosità e le dimensioni dei prelievi, che possono condizionare la rappresentatività della lesione e, quindi, la valenza diagnostica dell'esame istopatologico su esse effettuato. Per le *biopsie endoscopiche* è cruciale il corretto orientamento del prelievo, che deve consentire una valutazione accurata dell'architettura del tessuto, soprattutto in situazioni cliniche nelle quali sia richiesta l'effettuazione di specifiche valutazioni morfometriche, (ad esempio esame dell'altezza e morfologia dei villi intestinali nella diagnostica della malattia celiaca). Le *biopsie escissionali* con finalità terapeutiche, devono essere condotte asportando la lesione in toto e in modo da non pregiudicare la valutazione istopatologica dell'adeguatezza dell'exeresi, che richiede un esame completo dei margini della lesione.

Le **resezioni chirurgiche**, possono essere distinte in resezioni *parziali, totali o allargate* a seconda che riguardino una parte o totalità di un organo o coinvolgano più organi. Contrariamente all'esame istopatologico su biopsie, nelle quali deve essere esaminata al microscopio la totalità del materiale prelevato, su resezioni chirurgiche il patologo deve selezionare l'area da esaminare al microscopio effettuando campionamenti (c.d. "riduzione dei pezzi operatori") secondo precisi protocolli e linee guida che consentano di definire la natura e la estensione delle lesioni riscontrate, nonché l'adeguatezza della exeresi (esame dei margini di resezione) e nel caso di

patologia oncologica la stadiazione della malattia. Per queste operazioni, che fanno parte del cd “esame macroscopico” il patologo può avvalersi di metodi di acquisizione delle immagini che permettono di documentare in modo più chiaro la morfologia e le caratteristiche del pezzo operatorio e dove sono stati eseguiti i campionamenti. Tali campionamenti possono variare in numero e tipologia in dipendenza delle caratteristiche del materiale asportato e dei quesiti clinici connessi. Per fornire una diagnosi accurata occorre che il tessuto resecato sia inviato e conservato in modo adeguato (integro, e se necessario orientato con clip metalliche o punti di sutura). Metodi di esame.

Prelievi per esame istologico eseguiti in corso di **riscontro diagnostico** (autopsia).

PRELIEVI PER CONSULENZA INTRAOPERATORIA

La *consulenza intraoperatoria*, comunemente detta “*estemporanea*” è un esame in urgenza e come tale deve essere richiesto solo se il risultato incide sull’intervento chirurgico e se il quesito non può essere risolto preventivamente all’intervento. La consulenza intraoperatoria può essere richiesta per definire la natura di un tessuto patologico, l’estensione di una lesione, la stadiazione di un tumore, l’adeguatezza della exeresi, etc. Il tessuto da esaminare deve essere inviato “fresco” ossia non fissato in formalina. Per rispondere ai quesiti posti dal chirurgo il patologo si può avvalere dell’esame macroscopico del materiale asportato, integrato dalla esecuzione di sezioni istologiche al criostato di tecniche citologiche, immunoistochimiche o molecolari se necessarie e validate. Per quanto possibile l’esame intraoperatorio non deve compromettere la “diagnosi definitiva” che sarà effettuata sullo stesso tessuto o sul tessuto residuo dopo le procedure standard di fissazione e inclusione in paraffina.

PRELIEVI PER ESAME CITOLOGICO

L’esame citologico è volto alla definizione della natura delle cellule prelevate a scopo di diagnosi e cura. Il materiale sottoposto a esame citologico è costituito da cellule esfoliate, agoaspirate o asportate per abrasione da tessuti di organi o cavità.

Gli esami citologici possono essere eseguiti su:

cellule da liquido biologico ossia cellule esfoliate spontaneamente in qualsiasi liquido libero in cavità preformate (es. versamenti pleurici, peritoneali, urine etc.) o in liquidi di accumulo in cavità neoformate (es. cisti etc.);

cellule ottenute da agoaspirato ossia prelevate con ago sottile sotto aspirazione da organo o tessuto;

cellule da spazzolato o brushing raccolte con manovre di delicata abrasione utilizzando i c.d. citobrush (es. spazzolato vie respiratorie, spazzolato cervico-vaginale); cellule da liquido di lavaggio raccolte da esfoliazione prodotta con lavaggio di cavità preformate o neoformate. L'invio delle cellule o dei vetrini su cui le cellule sono strisciate o apposte deve avvenire con metodiche che ne garantiscano la conservazione adeguata (es. in fissativo, a secco) e la tracciabilità.

ALTRI ESAMI

Esami *ultrastrutturali, immunoistochimici, molecolari e di citometria a flusso* sono applicati sui campioni sopra descritti e possono essere parte integrante del percorso diagnostico cito-istologico o rappresentare esami specifici necessari per dirimere un dubbio diagnostico o essere richiesti per la diagnosi e cura di patologie, previa definizione dell'idoneità citomorfologica o istomorfologica del campione.

L'**esame ultrastrutturale** o di microscopia elettronica trova indicazione per patologie specifiche (es. patologie renali come glomerulonefriti) in cui può essere necessario l'esame morfologico di fini strutture all'interno di cellule o tessuti.

L'**esame immunoistochimico o immunocitochimico** consiste in una serie di procedure che attraverso la reazione antigene/anticorpo permette di individuare al microscopio la sede di espressione (presenza in specifiche cellule o tessuti), la sovraespressione (eccesso) o l'assenza di espressione di antigeni tissutali e/o cellulari (biomarcatori). Può essere necessario a scopo diagnostico per qualsiasi tipo di patologia per definirne l'origine o per diagnosi differenziale e a scopo prognostico e/o predittivo specialmente in campo oncologico.

L'esame con **citometria a flusso** è una tecnica applicata alle cellule in sospensione e permette di valutare in modo quali-quantitativo proteine presenti sulla superficie o all'interno della cellula, consentendo un'identificazione precisa del tipo cellulare in esame. E' ampiamente impiegato per la diagnostica ematopatologica.

Esami molecolari applicati a cellule e/o tessuti permettono di valutare alterazioni degli acidi nucleici (DNA e RNA) (amplificazioni, delezioni, mutazioni etc.) che possono avere un impatto sulla diagnosi, prognosi e trattamento di una malattia.

FISSAZIONE E INCLUSIONE IN PARAFFINA

Si intendono le procedure che permettono di ottenere le sezioni di tessuto opportunamente colorate per la visione al microscopio e di mantenere le caratteristiche istologiche, citologiche e biologiche del tessuto archiviato a lungo termine (anni).

3. IDENTIFICAZIONE E TRACCIABILITÀ DEL CAMPIONE PER DIAGNOSI ANATOMO PATOLOGICA

3.1. IDENTIFICAZIONE DEL CAMPIONE

3.1.1. NORMATIVA E LETTERATURA

Numerosi lavori riferiscono la possibilità di errore nella fase d'identificazione del campione nel centro in cui viene eseguito il prelievo o nella sala operatoria (1). In uno studio condotto dal dipartimento di Chirurgia della John Hopkins University di Baltimora (2) è stato dimostrato che errori di identificazione in sala operatoria hanno una frequenza di 4.3/1000 campioni chirurgici. Le linee guida del College of American Pathologist (CAP) e della National Society for Histotechnology (NSH) elencano le procedure da seguire per la corretta identificazione dei campioni chirurgici e bioptici (3, 4).

Il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali ha prodotto nel 2009 il *“Manuale per la Sicurezza in sala operatoria: Raccomandazioni e Checklist”* dove, nell'Obiettivo 3. *“Identificare in modo corretto i campioni chirurgici”*, viene sottolineato che *“La non corretta identificazione dei campioni chirurgici può causare gravi conseguenze ai pazienti e la prevenzione di tali errori è fondamentale per la sicurezza dei pazienti”* (5).

Per i campioni ottenuti da biopsie “non” chirurgiche o da agoaspirazioni eseguite in ambiente ambulatoriale (endoscopia, day-surgery, etc) non esistono, al momento, raccomandazioni specifiche.

Le raccomandazioni prodotte dal Ministero per le sale operatorie con le integrazioni di aggiornamento del presente documento dovranno essere applicate anche per gli ambulatori in cui si eseguono prelievi bioptici e/o citologici.

La check-list ministeriale *Manuale per la Sicurezza in sala operatoria* (5) prevede, al fine di evitare errori d'identificazione del campione, che *“Ogni campione chirurgico (o campioni multipli dello stesso paziente) deve essere accompagnato da un'apposita richiesta di esame”*.

L'équipe operatoria deve verificare, per ogni richiesta di esame, la corretta compilazione della richiesta e la corretta etichettatura (sulle pareti e non sul coperchio) del contenitore con le seguenti informazioni da riportare su entrambi:

1. *Identificazione del paziente* (nome, cognome, data di nascita, sesso)

2. *Identificazione del richiedente* (unità operativa, nome, cognome e firma del richiedente)
3. *Identificazione del materiale*, specificando data del prelievo, tipo di prelievo, localizzazione topografica e lateralità del prelievo (es. prostata lobo destro, rene destro, cute braccio destro, lobo superiore del polmone sinistro, etc.)
4. *...omissis...*
5. *Numero di contenitori*; in caso di prelievi multipli differenziati deve essere riportato il numero arabo identificativo del campione, corrispondente a quanto riportato sulla richiesta; sul contenitore deve essere riportata l'eventualità di rischio biologico nel caso di materiali provenienti da pazienti con patologie infettive rilevanti.

In letteratura uno degli errori più comuni riportati per il punto 5 è l'indicazione del solo nome del paziente o l'identificazione del solo numero anziché entrambi (6).

Altrettanto fondamentali risultano essere tre ulteriori indicazioni, non presenti nella check-list, al fine di una corretta diagnosi di anatomia patologica e per l'efficienza del risultato analitico. Questi sono:

- i. le **notizie cliniche utili** per la diagnosi (es. patologie pregresse correlabili all'intervento o prelievo, pregresse diagnosi anatomo patologiche per neoplasie o correlabili alla patologia in atto, risultati di esami di imaging, terapie in corso o pregresse). L'assenza di notizie cliniche rappresenta il 40% delle omissioni osservate sulle richieste di esame anatomo patologico, come dimostrato da un'analisi condotta su 5594 casi. Nel 6.1% dei casi la successiva integrazione con le notizie cliniche ha portato a una revisione della precedente diagnosi (7).
- ii. il **tempo di intervento chirurgico** noto come "*tempo di ischemia calda*" può influire sulla preservazione dell'integrità di molecole (8, 9) e sul profilo metabolico (10) attraverso processi di acidosi e di degradazione enzimatica. Le linee guida dell'Association of Clinical Oncologist (ASCO) e del CAP (11) indicano la necessità di monitorare il tempo d'intervento per una migliore conservazione di antigeni tissutali. Linee guida sulla Qualità in anatomia patologica (3, 12) raccomandano di inserire nella richiesta inviata per esame istologico del campione chirurgico l'orario di somministrazione dell'anestesia, di legatura dei vasi maggiori, di rimozione del pezzo chirurgico dal paziente. Analogamente è raccomandato indicare l'orario dell'effettuazione di prelievi bioptici.

- iii. Il tempo che intercorre tra l'escissione e la fissazione del tessuto è indicato come "**tempo di ischemia fredda**", viene segnalato per gli effetti deleteri sulla preservazione di antigeni e acidi nucleici. Le linee guida americane del CAP/NSH (3) elencano il tempo di ischemia fredda come campo obbligatorio nella check-list della richiesta di esame istologico così come le linee guida l'ASCO/CAP per l'esecuzione di analisi immunocitochimiche a scopo predittivo nel carcinoma della mammella (11). Recenti linee guida Europee per indagini molecolari su tessuti sottolineano l'importanza del tempo di ischemia fredda sull'esito dell'analisi (13).

3.1.2. NORMATIVA SUL CONSENSO INFORMATO

Il consenso informato per esami di anatomia patologica è inserito nei percorsi di diagnosi e cura delle singole istituzioni. La Joint Commission International on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) in tema ai diritti del paziente e suoi familiari esplicita: "L'organizzazione redige un elenco delle categorie o delle tipologie di trattamenti e procedure che richiedono un consenso informato specifico". *L'azienda deve redigere un elenco di queste procedure e trattamenti e deve educare il personale al fine di garantire l'uniformità del processo di acquisizione del consenso informato. L'elenco deve **comprendere le procedure e i trattamenti erogati sia in regime ambulatoriale sia in regime di ricovero.***

Le eccezioni alla rilevazione del consenso informato sono regolamentate da "Autorizzazione n. 9/2013 - Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica" (Gazzetta Ufficiale n. 302 del 27 dicembre 2013).

3.1.3. LINEE GUIDA: IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE E DEL CAMPIONE

La richiesta di esame per l'anatomia patologica deve essere eseguita con procedura informatica.

Copia cartacea della stessa deve accompagnare i prelievi chirurgici/biopsici/citologici.

Sulla richiesta di esame isto-patologico devono essere riportati obbligatoriamente:

- 1. *Identificazione del paziente*** (nome, cognome, data di nascita, sesso **o sistemi di identificazione mediante codice a barre o similari nel rispetto della normativa a tutela della riservatezza dei dati**)²
- 2. *Identificazione del richiedente*** (unità operativa, nome, cognome e firma del richiedente)²
- 3. *Identificazione del materiale***, specificando data del prelievo, tipo di prelievo, localizzazione topografica e lateralità del prelievo (es. prostata lobo destro, rene destro, cute braccio destro, lobo superiore del polmone sinistro, etc.)
- 4. *Numero di contenitori***; in caso di prelievi multipli differenziati deve essere riportato il numero arabo identificativo del campione, specificando quanto riportato nel punto 3.
- 5. *Notizie cliniche pertinenti***
 - patologie pregresse correlabili all'intervento o prelievo,
 - pregresse diagnosi anatomo patologiche per neoplasie o correlabili alla patologia in atto,
 - risultati di esami di imaging,
 - terapie in corso o progressse
 - altro
- 6. *Notifica di rischio biologico***: patologie infettive per cui esiste un richiamo normativo specifico.
- 7. *Tempo di intervento*** dall'incisione cutanea alla escissione chirurgica (ora inizio/fine intervento).
- 8. *Orario di inserimento del campione tissutale nel mezzo di conservazione/trasporto.***

Sul contenitore devono essere riportati obbligatoriamente:

1. *Identificazione del paziente* (nome e cognome, data di nascita **o sistemi di identificazione mediante codice a barre o similari nel rispetto della normativa a tutela della riservatezza dei dati**)
2. *In caso di prelievi multipli differenziati deve essere riportato:*
 - nome e cognome del paziente, data di nascita **o sistemi di identificazione mediante codice a barre o similari nel rispetto della normativa a tutela della riservatezza dei dati**)
 - numero arabo identificativo del campione, corrispondente a quanto riportato sulla richiesta **o sistemi di identificazione mediante codice a barre o similari**
 - tipo di prelievo
 - localizzazione topografica e lateralità del prelievo
3. **Notifica di rischio biologico:** patologie infettive per cui esiste un richiamo normativo specifico.

Le procedure descritte, sia con riferimento alla richiesta che al contenitore, devono essere indicate come obbligatorie per gli operatori e le strutture sanitarie al fine di garantire una corretta identificazione della provenienza del campione e di ridurre al minimo rischi di smarrimento dello stesso. L'utilizzo di sistemi di tracciabilità deve essere reso obbligatorio per poter identificare correttamente il campione dal momento del prelievo.

Gli errori d'identificazione possono essere causa di gravi problemi per il paziente, cui può essere assegnata una diagnosi non compatibile con la sua patologia e una cura non idonea.

La maggior parte dei campioni inviati per esami isto-citopatologici sono **irriproducibili** e, pertanto, è necessario attivare tutte le procedure a tutela del paziente che permettano la processazione del tessuto e la successiva diagnosi.

Per procedere all'esecuzione dell'esame richiesto **in caso di errore di identificazione occorre:**

- i. generare procedure scritte di notifica di errori o incongruenze (non conformità) tra i dati riportati sulla richiesta di esame e quelli riportati sul campione;

- ii. valutare i rischi di una correzione sulla richiesta o di una nuova etichettatura del materiale, se si procede in tal senso occorre specificarne la causa sul referto da consegnare al paziente.

A seguito di quanto sopra riportato risulta pertanto **inderogabile l'applicazione di sistemi di tracciabilità**. Tali sistemi sono usualmente applicati nei laboratori di biochimica clinica, di microbiologia etc., a garanzia del monitoraggio della qualità dei processi di analisi e per evitare errori come la perdita del campione, lo scambio di campioni, etc.

3.2. TRACCIABILITÀ DEL CAMPIONE

3.2.1. DEFINIZIONE

I termini “tracciabilità” e “rintracciabilità” vengono spesso utilizzati come sinonimi. In realtà, identificano due processi speculari; non a caso gli anglosassoni utilizzano il termine *tracking* per la tracciabilità e *tracing* per la rintracciabilità.

La ***tracciabilità/tracking*** è il processo che segue il prodotto da monte a valle della filiera di produzione e fa in modo che, ad ogni stadio attraverso cui passa, vengano lasciate opportune tracce (informazioni).

La ***rintracciabilità/tracing*** è il processo inverso che deve essere in grado di raccogliere le informazioni precedentemente rilasciate.

Nel primo caso, il compito principale è quello di stabilire quali procedure e quali informazioni debbano “lasciare traccia”; nel secondo, si tratta principalmente di evidenziare lo strumento tecnico più idoneo a rintracciare queste “tracce”. E' superfluo sottolineare, che i due processi sono fortemente interconnessi e basati su un sistema che, in assenza di specifici riferimenti, saranno unificati nel termine “tracciabilità”.

3.2.2. NORMATIVE E LETTERATURA

Secondo la *International Organization for Standardization* UNI EN ISO 9000:2005: "Sistemi Di Gestione per la Qualità: Fondamenti E Vocabolario", per tracciabilità si intende “*la capacità di risalire alla storia e all'uso o alla localizzazione di una entità mediante identificazioni registrate*”.

Tali norme non sono state fino ad ora rese obbligatorie nei servizi di anatomia patologica. Va segnalato che in anatomia patologica l'applicazione di procedure di tracciabilità, rispetto ad un laboratorio di biochimica clinica, è più complessa, poiché il processo di lavoro non è completamente automatizzato. Un'analisi multi-istituzionale ha dimostrato che gli errori di identificazione dei campioni nei laboratori di anatomia patologica hanno per lo più la stessa frequenza in tutte le fasi dall'accettazione, alla processazione e taglio del blocchetto di paraffina

contenente il tessuto (identificazione inesatta dei blocchetti in paraffina 0.17% e dei vetrini lo 0.11% degli errori di identificazione) (14).

Negli USA, le linee guida del CAP (4, 14-16) hanno definito di normative per la tracciabilità dei campioni cito-istologici durante tutte fasi pre-analitiche (prelievo, raccolta e trasporto, accettazione, procedure per la produzione di preparati attraverso fissazione e inclusione in paraffina, taglio delle sezioni, colorazione e/o altre analisi di immunoistochimica e/o molecolari), analitiche e di archiviazione dei blocchetti di tessuto in paraffina.

Alcune raccomandazioni, riconoscendo la possibilità di perdita del campione chirurgico, indicano le strategie necessarie a evitare l'evento (16-19).

3.2.3. LINEE GUIDA: TRACCIABILITÀ

In considerazione dell'elevato numero di campioni e dei numerosi passaggi che possono interessare il materiale stesso, dalla sua escissione/prelievo fino all'archiviazione – considerando, anche, eventuali utilizzi successivi all'archiviazione (consulenza, revisione, inserimento in casistiche a scopo di ricerca), **è reso obbligatorio garantire da parte della struttura aziendale la tracciabilità del materiale che deve interessare, analiticamente e tassativamente, tutte le fasi della filiera** (sale prelievo - ambulatori, sale chirurgiche, etc., trasporto e percorso di lavorazione e archiviazione).

Le **procedure di tracciabilità** del materiale prelevato per esami di anatomia patologica devono essere **informatizzate all'interno della stessa azienda prevedendo l'utilizzo di sistemi tipo codice a barre (20, 21), dispositivi di radiofrequenza (22) o similari.**

Per quanto concerne il **materiale proveniente da istituzioni esterne**, ove non vi sia la condivisione del sistema informatico, occorre **provvedere alla definizione di procedure specifiche per la tracciabilità dei campioni**, come sopra riportato, anche ai fini della tutela del paziente.

Anche con riferimento alla determinazione dei **criteri d'identificazione del materiale e delle modalità di trasporto**, pertanto, occorre vincolare le strutture aziendali ad **attenersi alle norme e ai requisiti indicati dal CAP, Laboratory Accreditation Manual 2013 Edition** (in particolare, pag. 41 ss.)(23), cui si rinvia, come periodicamente aggiornate, salva espressa indicazione di diverse o ulteriori procedure da parte dell'ordinamento giuridico interno.

La perdita di un campione in anatomia patologica è da considerare come evenienza grave essendo spesso il campione irriproducibile. Occorre pertanto mettere in atto tutte le procedure che elidano tale rischio ponendo in atto una **catena di custodia adeguata** con l'**individuazione di soggetti responsabili della procedura.**

Qualora il paziente richieda il **materiale per consulto o ulteriori indagini al di fuori delle strutture custodi**, l'azienda deve predisporre apposita modulistica che disciplini le modalità di conservazione (vetrino e/o blocchetto) e restituzione da parte del paziente.

4. RACCOLTA, CONSERVAZIONE E TRASPORTO DI CAMPIONI DI CELLULE E TESSUTI PER DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA

Le modalità di raccolta e il trasporto di campioni al servizio di Anatomia Patologica sono fondamentali per garantire la stabilità delle componenti strutturali e biologiche del tessuto asportato. Come indicato da numerosi studi, il tempo di ischemia (8-10), le modalità di conservazione durante la raccolta e il trasporto possono deteriorare irrimediabilmente le caratteristiche molecolari del tessuto (24).

4.1. RACCOLTA, CONSERVAZIONE E TRASPORTO DEL CAMPIONE

4.1.1. NORMATIVE E LETTERATURA SU FORMALDEIDE E RISCHIO CHIMICO

La formaldeide o aldeide formica, gas di odore pungente e irritante, viene prodotta e commercializzata normalmente sotto forma di soluzione acquosa, con il nome di formalina. Nelle strutture sanitarie la formalina può essere utilizzata per:

- ✓ la raccolta e come mezzo di trasporto di tessuti derivati da interventi chirurgici e biopsie nelle sale operatorie e negli ambulatori di prelievo bioptico (endoscopico, radiologico etc)
- ✓ la fissazione di tessuti in anatomia patologica. La formalina è il fissativo per eccellenza dei tessuti prelevati per diagnosi anatomopatologica, poiché mantiene inalterata la morfologia cellulare e l'architettura del tessuto, inoltre la maggior parte degli anticorpi in commercio per indagini immunocitochimiche su tessuto sono prodotti per riconoscere siti antigenici la cui conformazione è modificata dalla fissazione in formalina. Linee guida nazionali e internazionali (11, 13, 25), raccomandano l'utilizzo di formalina tamponata sia per esami istologici che immunoistochimici e molecolari (mutazioni geniche). **Ad oggi non è ancora disponibile una valida alternativa alla formaldeide come fissativo dei tessuti nei servizi di anatomia patologica, risultandone indispensabile l'utilizzo ferma restando l'applicabilità obbligatoria delle procedure preventive a tutela della salute dei soggetti esposti.**
- ✓ la conservazione del materiale tissutale residuo alle fase di campionamento (riduzione dei tessuti per preparazioni istologiche) da eliminare conclusa la diagnosi.

La Formaldeide nei laboratori di Anatomia Patologica è usata come Formalina Neutra Tamponata per prevenirne l'acidificazione dovuta alla tendenza ad essere ossidata ad acido formico. La soluzione tamponata aumenta la formazione di formalina monomeric (glicole di

metilene) come reagente di fissazione. La formaldeide, essendo una molecola piccola e leggera, può evaporare facilmente. La cinetica di evaporazione dipende dalla temperatura, umidità e ricambio di aria. L'emivita nell'ambiente della formaldeide è molto breve, poiché in aria è rapidamente rimossa da processi fotochimici, precipitazione ed è velocemente biodegradabile.

La formaldeide ha una penetrazione nei tessuti di circa 1mm/ora (dovuta al glicole metelinico) e produce una lenta fissazione (dovuta a un legame covalente dei gruppi carbossilici della formalina con proteine, glicoproteine, acidi nucleici e altre molecole). Questa proprietà chimica, che risulta essere un limite per l'attività di fissazione dei campioni tissutali chirurgici di grosse dimensioni, ne circoscrive i danni in vivo, perché facilita l'eliminazione per via respiratoria prima che vi sia il danno delle vie aeree. Tuttavia, l'alta solubilità in acqua determina un alto assorbimento da parte del muco del tratto respiratorio e delle prime vie aeree, particolarmente il naso e i seni nasali. Evidenze scientifiche sufficienti hanno definito una presunta azione come cancerogeno naso-faringeo, dei seni paranasali e in modo controverso con leucemie mieloidi (26).

Con Regolamento UE N. 895/2014 della commissione del 14 agosto 2014, recante modifica dell'allegato XIV del Regolamento CE N. 1907/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH) è stato precisato (primo considerando) che la formaldeide risponde ai criteri di classificazione come sostanza cancerogena (categoria 1B) (secondo il regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio) e soddisfa pertanto i criteri per l'inclusione nell'allegato 14 del Regolamento CE N. 1907/2006 di cui all'articolo 57 lettera A di tale regolamento. La nuova classificazione, operativa dal 1 aprile 2015, comporta la necessità di considerare il rischio cancerogeno ai fini della gestione della salute e sicurezza anche con riferimento all'esposizione alla formaldeide e comporta l'applicabilità anche per le lavorazioni che implicano l'utilizzo della formaldeide del D.Lgs. 9 aprile 2008 N. 81 (protezione da agenti cancerogeni e mutageni). Anche negli USA il Department of Health and Human Service, Public Health Service nel National Toxicology Program Report elenca la formaldeide come carcinogeno (27). Dopo che la I.A.R.C. ha sancito le proprietà carcinogene della formaldeide nel 2006 (28, 29). L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha fissato un limite di qualità dell'aria per la formaldeide di 0,1 mg/m³ su 30 minuti di prelievo. In Italia con la Circolare del Ministero della Sanità n° 57 del 22/6/1983 si è posta da tempo la problematica legata al sospetto potere cancerogeno di questa

sostanza. Nel Piano di Prevenzione e Promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro 2005-2007 della regione Veneto (30), vengono elencate le esposizioni ambientali nelle sale operatorie durante le fasi di riempimento dei contenitori per campioni biologici con formalina al 4% e in anatomia patologica durante le diverse fasi di manipolazione del tessuto. Considerate le piccole quantità utilizzate, il rischio da esposizione in tutte queste realtà è di solito “moderato” e pertanto tali attività, così come qualsiasi manipolazione della formalina, devono essere svolte sotto cappa o adeguato sistema aspirante.

Studi sui livelli di formalina nelle sale riduzione (sale di manipolazione e taglio dei campioni biotipici e chirurgici) dei laboratori di anatomia patologica ha dimostrato una più elevata esposizione rispetto ad altre mansioni e quindi la necessità di un’adeguata tecnologia (cappe da ventilazione, adozione di cappe e banchi aspiranti) e di dotazione dei lavoratori di opportuni mezzi di protezione individuali, e di prevenzione secondaria con aumento della periodicità della sorveglianza sanitaria (31, 32). Altri autori hanno dimostrato che l’esposizione in sala riduzione è dovuta alla manipolazione di campioni chirurgici immersi in formalina ed è maggiore per campioni complessi e di grandi dimensioni (33) e che i livelli di formalina valutati con sistemi di rilevazione su singolo operatore a parità di condizioni sono variabili da operatore a operatore (34).

4.1.2. NORMATIVA E LETTERATURA SU RACCOLTA E TRASPORTO DI CAMPIONI

Non sono state reperite normative istituzionali specifiche a livello nazionale sulle modalità di raccolta e sul trasporto di tessuto dalle sale prelievo all’Anatomia patologica. Nel “Manuale per la Sicurezza in sala operatoria: Raccomandazioni e Checklist” prodotto nel 2009 dal Ministero della Salute viene citato “Modalità di conservazione del campione (senza fissativo “a fresco” o se in liquido fissativo)” (Obiettivo 3. Identificare in modo corretto i campioni chirurgici punto 4) (5). Le stesse Linee guida raccomandano che “le singole direzioni aziendali ospedaliere elaborino una procedura scritta per la corretta modalità di trasporto intra- ed extraospedaliero del materiale biologico dalla sala operatoria al servizio di anatomia patologica o ad altro servizio diagnostico, indicando la responsabilità e la tracciabilità del processo”.

Negli US sono state prodotte linee guida della College of American Pathologists (CAP) (23) che danno indicazioni chiare sulle modalità di raccolta e trasporto del campione di tessuto. **E’ indispensabile che la Società di Italiana di Anatomia Patologica e Citologia (SIAPEC) provveda alla stesura di procedure univoche che garantiscano l’applicazione delle raccomandazioni previste dal presente documento.**

4.1.3. MODALITÀ IN USO DI RACCOLTA E CONSERVAZIONE DI CAMPIONI DI TESSUTO

Vengono di seguito riportate le principali modalità attualmente in uso per la raccolta, la conservazione e il trasporto dei campioni biotici e chirurgici:

➤ **a FRESCO**

Questa modalità di conservazione è obbligatoria per le consulenze intraoperatorie, ma può essere utilizzata in altri casi se le condizioni logistiche e organizzative permettono un immediato trasferimento dei campioni in Anatomia Patologica e un immediato inizio dei processi di preparazione dei campioni per le indagini diagnostiche (riduzione, fissazione etc). Materiali essiccati o esposti a qualsiasi fissativo non possono essere sottoposti all'esame estemporaneo al congelatore.

➤ **SOTTOVUOTO a 4°C**

L'utilizzo del sottovuoto in sala operatoria per la conservazione e trasporto dei campioni chirurgici permette l'eliminazione della formalina dall'ambiente (35, 36). Il metodo sottovuoto può essere utilizzato per l'invio immediato del campione per esame estemporaneo intraoperatorio o per qualsiasi altro esame istologico di dimensioni uguali o maggiori a circa 1 cm. La conservazione dei campioni chirurgici freschi sottovuoto si basa sul principio della rimozione di ossigeno che limita la crescita della flora aerobica e permette la conservazione per un tempo 6 volte superiore a quello della conservazione non sottovuoto. La procedura prevede che il campione asportato sia immediatamente sottoposto alla procedura sottovuoto in strumento dedicato, stoccato a 4°C e preservato a 4°C anche durante il trasporto. Lavori scientifici dimostrano che con tale procedura è possibile conservare il tessuto in modo ottimale sino a 24 ore (36, 37). Un tempo di sottovuoto di 48 ore a 4°C garantisce ancora una buona vitalità delle cellule (38) e conservazione delle caratteristiche istologiche e biologiche del tessuto (36, 37). Tempi più lunghi non sono raccomandabili. Linee guida Europee per i laboratori che svolgono indagini molecolari su tessuti propongono l'utilizzo del metodo di conservazione sottovuoto a freddo come soluzione per il monitoraggio del tempo di ischemia (13), dell'inizio della fissazione e di conseguenza del tempo di fissazione (39).

➤ **IMMERSO IN FORMALINA**

Il liquido di formalina come mezzo di conservazione e trasporto è **raccomandato per le piccole biopsie**.

L'immersione in formalina è una delle modalità di raccolta e trasporto dei **campioni chirurgici**. Per i pezzi operatori esistono tuttavia alcuni limiti per la conservazione e trasporto in formalina:

- ✓ durante le fasi di riempimento dei contenitori vi è la possibilità di dispersione nell'ambiente di vapori di formalina, pertanto tale attività deve essere svolta sotto cappa e con tutte le precauzioni necessarie ad evitare dispersione dei vapori nell'ambiente;
- ✓ la formalina ha un potere di penetrazione di circa 1mm/ora a cui deve seguire la fase di fissazione che richiede tempi ancor maggiori, di conseguenza l'immersione in formalina di campioni chirurgici in toto non garantisce una conservazione ottimale del tessuto;
- ✓ il tessuto in formalina non completamente fissato può essere potenzialmente infetto.

4.1.4. LINEE GUIDA: CONSERVAZIONE E RACCOLTA CAMPIONI DI TESSUTO

❖ PICCOLE BIOPSIE

- ✓ utilizzare sistema/contenitore precaricato con formalina tamponata secondo la normativa vigente.
- ✓ se l'invio del campione bioptico in formalina ai laboratori di Anatomia Patologica è dilazionato, lo **stoccaggio** nei locali dove si svolge l'attività di prelievo deve assicurare il mantenimento della qualità tenendo il campione lontano da fonti di calore e la tracciabilità del materiale.

L'utilizzo di fissativi diversi dalla formalina tamponata presenta severi limiti nel garantire la totalità delle indagini speciali da applicare su tessuti.

❖ CAMPIONI CHIRURGICI

- ✓ per esame intraoperatorio: invio immediato a fresco in contenitori per materiale biologico o sottovuoto a 4°C.
- ✓ per esame istologico definitivo: invio immediato a fresco o se l'invio non è immediato conservazione sottovuoto a 4°C.

Si rappresenta la necessità di limitare l'esposizione alla formalina in sala operatoria fino a raggiungere l'impiego esclusivo di procedure alternative validate scientificamente entro un periodo di tempo non superiore ai 3 anni.

4.1.5. LINEE GUIDA: TRASPORTO CAMPIONI

Le modalità di trasporto devono garantire la tracciabilità del campione (es. tempi di trasporto) e la sua adeguata conservazione. Il trasporto del campione tissutale sottovuoto deve garantire il mantenimento della temperatura a 4°C.

Le **Direzioni aziendali**, anche sulla base della Circolare del Ministero della Salute “Raccomandazioni per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e di campioni diagnostici” n. 3 dell’ 8 maggio 2003 (40), **devono elaborare ed implementare una procedura scritta per la corretta modalità di trasporto**, intra ed extra-ospedaliero, **del materiale biologico dalla sala operatoria e/o ambulatori al servizio di anatomia patologica o altro servizio diagnostico**, indicando le responsabilità del personale che se ne fa carico e la tracciabilità del processo.

Per il trasporto di materiale biologico occorre applicare le normative esistenti sulla sicurezza (41).

5. CONSERVAZIONE E ARCHIVIAZIONE DEL CAMPIONE IN ANATOMIA PATOLOGICA

5.1. MATERIALE DI ARCHIVIO

Il riferimento al **materiale di archivio** deve intendersi come comprensivo dell'insieme dei tessuti e delle cellule che sono prelevati secondo le varie funzioni descritte al par. 2 una volta che gli stessi abbiano svolto, in via immediata, la funzione per la quale sono stati prelevati ovvero debbano svolgerla in un momento successivo.

Il riferimento all'archiviazione del materiale, *rectius*, "materiale da archivio" evoca una distinzione di carattere temporale e teleologica, che prescinde dalla tipologia di indagine da svolgere o svolta. Pertanto, l'enunciato linguistico *materiale* attiene, in via generica, all'insieme degli oggetti dei prelievi descritti dal citato paragrafo 2, nonché alle descrizioni contenute all'art. 3, lett. a), b) del d.lgs. 191 del 2007¹. L'enunciato linguistico *archivio* consente di riferirsi al deposito del materiale in un luogo di conservazione, per un termine non determinato e a prescindere dalla sua funzione.

Da tale definizione preliminare occorre procedere a una prima distinzione tra il **materiale processato ai fini della campionatura** e il **materiale non processato, cosiddetta "riserva non campionata"**. Mentre per la prima categoria di materiale si pone un problema di archiviazione di lungo periodo, per la seconda categoria le esigenze sottese alla relativa conservazione sono limitate e circostanziate temporalmente e funzionalmente.

Pur senza esprimersi sul delicato tema del diritto di proprietà del materiale in oggetto (25, 42-44), l'art. 22, rubricato "*utilizzo di una parte del corpo umano prelevato*", della Convenzione di Oviedo del 4 aprile 1997, Convenzione per la protezione dei Diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti delle applicazioni della biologia e della medicina: Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina, prevede che "*allorquando una parte del corpo umano è stata prelevata nel corso di un intervento, questa non può essere conservata e utilizzata per scopo*

¹ Il Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191, "Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione delle norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani", pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 261 del 9 novembre 2007 - Suppl. Ordinario n. 228, all'art. 3, rubricato "definizioni", intende per "a) «cellule»: le cellule umane singole o un insieme di cellule umane non collegate da alcuna forma di tessuto connettivo; b) «tessuto»: tutte le parti costituenti del corpo umano formate da cellule".

diverso da quello per cui è stata prelevata in conformità alle procedure di informazione e di consenso appropriate". Da tale disposizione sembra, pertanto, emergere un vincolo funzionale sulle modalità e sui fini per i quali i campioni possono essere utilizzati; vincolo funzionale che deve esistere tra lo scopo del prelievo e la funzione dello stesso, ferma la possibilità di un consenso del paziente esteso anche ad ambiti e settori differenti (ad esempio, per finalità di studio o di ricerca).

5.2. NORMATIVA SUL TERMINE DI CONSERVAZIONE

Per quanto riguarda il termine di conservazione del materiale in questione si pone l'esigenza di temperare una pluralità di interessi, pubblici e privati, non sempre coincidenti. Occorre muovere da una premessa, **la fissazione di un termine minimo di conservazione interessa le finalità diagnostiche e medico legali del materiale**. Sono, quindi, **da escludersi eventuali finalità di studio e di ricerca estranee all'oggetto del presente lavoro e soggette a un diverso consenso al trattamento dei dati da parte del paziente**, in coerenza con il nesso di causalità, richiesto dalla citata Convenzione di Oviedo², tra il prelievo del materiale e la sua conservazione o la sua utilizzazione(45).

Nell'ordinamento giuridico non è dato riscontrare una disciplina positiva dei termini di conservazione del materiale archiviato(46). Gli atti della SIAPEC e del Ministero dei Beni Culturali e Ambientali si limitano a definire il periodo di conservazione del materiale diagnostico istologico, considerandolo parte integrante della restante documentazione diagnostica da conservare obbligatoriamente per venti anni, mentre permangono i cinque anni per i preparati citologici. In particolare, nella circolare n. 61 del 19 dicembre 1986 N. 900.2/ AG. 464/260, avente a oggetto *"periodo di conservazione della documentazione sanitaria presso le istituzioni sanitarie pubbliche e private di ricovero e cura"*, si precisa che le cartelle cliniche (il fascicolo sanitario che contiene al suo interno tutti i 'documenti', i.e. referti diagnostici, diario clinico, annotazioni consulenziali, verbali operatori, ecc., utili a descrivere il percorso diagnostico-terapeutico di un paziente trattato in regime di ricovero ospedaliero, sia d'urgenza che ordinario che di D.H/D.Surgery), unitamente ai relativi referti, vanno conservate illimitatamente poiché rappresentano un atto ufficiale indispensabile a garantire la certezza del diritto, oltre a costituire preziosa fonte documentaria per le ricerche di carattere storico sanitario.

² Ne deriva, come evidenziato, che per le finalità di studio sembra necessario un diverso consenso da parte del paziente e un diverso trattamento giuridico delle vicende che possono interessare il materiale stesso.

Con riferimento alle radiografie, non rivestendo esse il carattere di atti ufficiali, si ritiene che sotto il profilo medico, medico-legale, amministrativo e scientifico possa essere sufficiente un periodo di venti anni. Tale indicazione si riferisce al periodo minimo di conservazione, essendo consentito, agli enti che lo ritengano necessario, un tempo di conservazione più lungo. Secondo la citata circolare *“In analogia a quanto stabilito per le radiografie è stato ritenuto che alla restante documentazione diagnostica possa essere applicato lo stesso periodo di conservazione di venti anni finché non intervengano eventuali disposizioni dirette a modificare il limite predetto”*.

In data 14 ottobre 1987 la terza sezione del Consiglio Superiore della Sanità è intervenuta sul rapporto intercorrente tra la “restante documentazione diagnostica” e il materiale diagnostico costituito dai vetrini citologici e istologici e dalle inclusioni in paraffina, precisando che soltanto il materiale diagnostico istologico (costituito dal preparato e dalla relativa inclusione), indipendentemente dalla positività o negatività del referto, venga considerato parte integrante della “restante documentazione diagnostica” di cui alla circolare del 19 dicembre 1986 n. 61, relativa al periodo di conservazione della documentazione sanitaria presso le istituzioni pubbliche e private di ricovero e cura e, quindi, debba essere conservato per venti anni. Ha, ancora, precisato che le direttive espresse nella circolare n. 61 sono da estendersi alle disposizioni contenute nel D.P.C.M. del 10 febbraio 1984 soltanto per i preparati istologici e per le relative inclusioni, fermo restando in ogni caso che i preparati citologici vanno conservati per un periodo di cinque anni.

Dall'esame delle disposizioni e dei pareri indicati non risulta che il materiale di archivio oggetto del presente studio possa essere assimilato a quello descritto nella circolare n. 61 del 19 dicembre 1986, anche in considerazione della differenza ontologica tra il materiale in questione, non rappresentato né descritto in un documento in senso tecnico, e la “restante documentazione diagnostica”. **Il materiale da archivio, inoltre, non costituisce un atto pubblico e la disciplina della sua conservazione non risponde, pertanto, alle medesime finalità cui è sottesa la conservazione delle cartelle cliniche.**

Ne deriva la **necessità di regolamentare la conservazione** del materiale in oggetto. Occorre premettere che **il termine che si intende fissare è un termine minimo** con la conseguenza che la

struttura che si trova nella disponibilità del materiale ben può scegliere di conservare il materiale per un termine superiore a quello fissato.

5.3. TERMINI MINIMI DI CONSERVAZIONE E ARCHIVIAZIONE

5.3.1. RISERVA NON CAMPIONATA

Più agevole risulta la determinazione del termine per quanto riguarda la “riserva non campionata”, cioè il materiale che residua da pezzi operatori dopo aver prelevato i campioni necessari ai fini diagnostici. L’esigenza di conservazione, in tale ipotesi, è limitata nel tempo ed è da raccordarsi alla funzione svolta dallo stesso materiale, ossia dalla necessità di integrare con ulteriori campioni quello già campionato, in caso di insufficienza o di inidoneità per la diagnosi.

La riserva non campionata, inoltre, è ingombrante e deperibile. I costi per una conservazione, secondo normativa, possono risultare, pertanto, elevati e il rinvenimento di locali adatti risulta alquanto complesso.

Nel caso di specie, pertanto, **la conservazione del materiale deve essere garantita fino alla formulazione della diagnosi**, momento a decorrere dal quale lo stesso non presenta più una particolare utilità diagnostica o medico legale.

Ne deriva che per la conservazione del materiale costituente la cosiddetta “riserva non campionata” appare adeguato e coerente con le finalità diagnostiche e medico legali, la previsione di un **obbligo di conservazione di 15 giorni, decorrente dalla data della validazione del referto diagnostico**.

Per quanto concerne la conservazione della “riserva non campionata” occorre che avvenga in ambienti idonei e con sistemi adatti a garantirne la sicurezza, la tracciabilità e la conservazione idonea a garantire un eventuale utilizzo per ulteriori indagini. Si auspica, in particolare, la conservazione del materiale con sistemi sottovuoto. Si rinvia su tali profili a quanto indicato nei successivi paragrafi 5.4 e 5.5, da ritenersi applicabili anche alla “riserva non campionata” i paragrafi su luogo di conservazione che rinviano al Manuale del College of American Pathologist (23).

5.3.2. MATERIALE CAMPIONATO

Per quanto concerne il materiale campionato (blocchetti in paraffina e vetrini), la previsione di un termine minimo di conservazione appare più complessa e richiede, almeno in astratto, di esaminare una pluralità di fattori concorrenti.

Ciò premesso e come già precisato, **la fissazione di un termine di durata minimo comporta che alla sua scadenza non si riscontra alcun obbligo di distruzione o di smaltimento del materiale**, ma la sola estinzione dell'obbligazione avente a oggetto la conservazione del materiale. La struttura sanitaria potrà, pertanto, continuare a detenere il materiale per un periodo più lungo rispetto a quello indicato.

L'esigenza di disciplinare l'ipotesi deriva, come precisato, dalla mancanza di una normativa applicabile e dalle differenze ontologiche e teleologiche che caratterizzano il materiale da archivio rispetto alle cartelle cliniche e all'altra documentazione medica. Sembra opportuno precisare che, a differenza del materiale in esame, la cartella clinica costituisce un atto pubblico, espressione del potere certificativo, e partecipa alla natura pubblica dell'attività sanitaria cui si riferisce³. Ne deriva che le esigenze connesse alla conservazione della stessa solo in parte possono essere assimilate a quelle connesse alla conservazione del materiale da archivio, che non ne condividono la natura di atto pubblico.

L'obbligo di conservazione del materiale da archivio, gravante sulla struttura sanitaria, diviene tanto più oneroso e di difficile attuazione con il decorso del tempo e con l'aumento progressivo del numero dei campioni che la medesima struttura è tenuta a conservare. La gravosità, anche economica, dell'obbligo risalta ulteriormente se correlata con le peculiari modalità di conservazione e archiviazione dei campioni (47). Sembra opportuno, sul punto, valutare anche la possibilità di un'esternalizzazione dell'obbligo di conservazione in favore di strutture che rispettino i requisiti previsti per la conservazione del materiale in oggetto.

³ In questo senso Cass., Sez. 3, 30 novembre 2011, n. 20547, in *Ced Cassazione*.

A tali conclusioni si perviene dall'esame della stessa Circolare n. 61 del 19 dicembre 1986 del Ministero della Sanità, Direzione Generale Ospedali, div. II, dove si precisa che "le cartelle cliniche, unitamente ai relativi referti, vanno conservate illimitatamente poiché rappresentano un atto ufficiale indispensabile a garantire la certezza del diritto, oltre a costituire preziosa fonte documentaria per le ricerche di carattere storico sanitario".

Posta pertanto la necessità di porre un **termine minimo di durata dell'obbligo di conservazione**, segnalandosi l'esigenza di un intervento normativo sul punto, si ritiene che tale termine possa, congruamente, **essere determinato in dieci anni**.

In questo senso depone, anzitutto, l'esigenza di introdurre un limite temporale a un'obbligazione di conservazione che, in mancanza, avrebbe durata illimitata. Esigenze di certezza del diritto e delle situazioni di fatto richiedono, infatti, di fissare un termine finale alla durata delle obbligazioni.

Il termine di 10 anni risulta idoneo a tutelare adeguatamente il paziente per quanto riguarda le esigenze diagnostiche sottese alla conservazione del materiale e a salvaguardare il bene salute di cui è titolare.

Per quanto concerne le esigenze medico legali e l'eventuale difesa della struttura sanitaria ovvero del medico nel corso di un eventuale giudizio civile o penale (48), occorre sottolineare che il termine in esame comporta solo la cessazione di un obbligo di conservazione del materiale, permanendo, come già precisato, il diritto della struttura a detenere il materiale per un periodo più lungo (ad esempio in tutte le ipotesi in cui sia pendente una controversia con un paziente o con un suo avente causa). In ipotesi di durata indeterminata dell'obbligo, la struttura è tenuta a conservare e consegnare il campione in qualsiasi momento all'autorità giudiziaria civile e la mancata consegna dello stesso può rilevare ai sensi dell'art. 116 c.p.c. Con la fissazione di un termine di durata, l'eventuale mancata consegna del materiale (in caso di distruzione o smarrimento) successivamente alla scadenza del termine stesso, non può rilevare ai sensi dell'art. 116 c.p.c.

Non sembrano emergere ulteriori modifiche rispetto al regime vigente con riferimento al riparto dell'onere di allegazione e prova tra le parti di un giudizio civile. Nel caso in cui la documentazione venga richiesta in ambito giudiziario dopo il termine di 10 anni (circostanza non da escludere sia per l'interpretazione giurisprudenziale del *dies a quo* del termine di decorrenza del termine di prescrizione, sia per l'esistenza dei danni cosiddetti lungo latenti, sia, ancora, in considerazione dell'eventuale necessità del materiale solo in corso di giudizio ovvero nel corso dell'eventuale azione di regresso proposta dalla struttura sanitaria nei confronti del medico),

permane il problema della ripartizione dell'onere della prova, in quanto recenti applicazioni giurisprudenziali continuano a far gravare sul debitore (struttura sanitaria o medico) il rischio derivante dall'incertezza sull'esistenza del nesso di causalità tra condotta del medico e danno⁴. Il numero limitato, tuttavia, di controversie che, dopo il decorso di tale termine, possono interessare le strutture sanitarie e la possibile accortezza di evitare la distruzione del materiale campionato nelle ipotesi in cui sia pendente un giudizio civile o penale nei confronti della struttura sanitaria o del medico costituiscono adeguati argomenti per ritenere preferibile la fissazione di un termine per la conservazione del materiale in questione, in senso conforme a quanto previsto per altri rapporti privatistici (ad esempio, obbligo di conservazione delle scritture contabili, come previsto dall'art. 2220 cod. civ.). Le esigenze di tutela del paziente, in questo caso, non sono differenti da quelle emergenti per altri rapporti privatistici.

Un interesse alla conservazione del materiale sembra permanere nelle ipotesi in cui sia introdotto un giudizio dopo il decorso del termine in questione e il materiale sia stato *medio tempore* distrutto, ma si tratta di un'ipotesi di difficile realizzazione e non sembra che un'eventuale soccombenza in un giudizio civile sia prevalente rispetto all'interesse al contenimento delle spese da sostenere per la conservazione del medesimo materiale in modo adeguato.

Da ultimo, si consideri che con l'aumentare della quantità di campioni detenuti dalla struttura sanitaria, sia materiale che in formato digitale, aumentano ugualmente i rischi connessi a un eventuale smarrimento(46), nel qual caso, in presenza dell'obbligo di conservazione, sarebbe più agevole trarre argomenti di prova a sfavore della struttura sanitaria e del medico in sede di giudizio civile ai sensi dell'art. 116 cod. proc. civ.

⁴ Da ultimo Cass., Sez. 3, 30 settembre 2014, n. 20547, in *Ced Cassazione*, secondo cui nel giudizio di risarcimento del danno conseguente ad attività medico chirurgica, l'attore danneggiato ha l'onere di provare l'esistenza del contratto (o il contatto sociale) e l'insorgenza (o l'aggravamento) della patologia e di allegare l'inadempimento qualificato del debitore, astrattamente idoneo a provocare il danno lamentato, restando, invece, a carico del medico e/o della struttura sanitaria la dimostrazione che tale inadempimento non si sia verificato, ovvero che esso non sia stato causa del danno. Ne consegue che qualora, all'esito del giudizio, permanga incertezza sull'esistenza del nesso causale fra condotta del medico e danno, questa ricade sul debitore. (Nella specie, la S.C. ha cassato la sentenza di merito che, escludendo il nesso di causalità, aveva rigettato la domanda risarcitoria avanzata dai familiari di una paziente deceduta, in quanto la consulenza tecnica d'ufficio aveva assegnato un identico grado di possibilità alle due cause di morte tecnicamente ipotizzabili, una sola delle quali ascrivibile alla condotta del sanitario, con conseguente stallo in tema di accertamento del nesso causale).

Il problema si pone ugualmente per la determinazione dell'elemento soggettivo.

Si precisa che, ai sensi dell'art. 3, primo comma, let. h), della l. 30 marzo 2001 n. 130 *“Disposizioni in materia di cremazione e dispersione delle ceneri”*, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 91 del 19 aprile 2001, rubricato *“Modifiche al regolamento di polizia mortuaria, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 10 settembre 1990, n. 285”*, non attuata⁵, l'obbligo per il medico necroscopo di raccogliere dal cadavere e conservare campioni di liquidi biologici ed annessi cutanei, a prescindere dalla pratica funeraria prescelta, per eventuali indagini per causa di giustizia, è determinato nella durata minima di dieci anni.

La previsione di un termine di dieci anni appare, quindi, congrua e adeguata in relazione alle finalità dell'archiviazione e della conservazione del materiale in oggetto.

Per quanto concerne il *dies a quo*, appare opportuno fissarlo con decorrenza dal momento in cui lo stesso inizia a svolgere le funzioni per il quale è stato raccolto e conservato. Pertanto, **la decorrenza del termine di dieci anni deve essere determinata con riferimento alla data della validazione del referto diagnostico (45). Questo termine è confortato anche da linee guida del CAP (23).**

Il termine di dieci anni è un termine minimo, alla scadenza del quale si estingue l'obbligo di conservazione per la struttura che lo detiene. In ogni caso, qualora siano in corso giudizi civili o penali, la struttura sanitaria, sentito il medico autore della condotta, è tenuta a valutare l'opportunità di conservazione del materiale anche oltre il termine decennale, in considerazione del contenzioso in corso, ferma la discrezionalità della stessa sul punto e l'estinzione dell'obbligo di conservazione citato.

⁵ La prima parte del primo comma della disposizione recita “Entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, con regolamento adottato ai sensi dell'articolo 17, comma 1, della legge 23 agosto 1988, n. 400, e successive modificazioni, su proposta del Ministro della sanità, sentiti il Ministro dell'interno e il Ministro della giustizia, previo parere delle competenti Commissioni parlamentari, si provvede alla modifica del regolamento di polizia mortuaria, approvato con decreto del Presidente della Repubblica 10 settembre 1990, n. 285, sulla base dei seguenti principi”.

5.4. MODALITÀ DI CONSERVAZIONE

I campioni fissati e inclusi in paraffina (blocchetti in paraffina) sono materiale deperibile se non conservati in idonei spazi come rappresentato nel paragrafo sotto riportato (par. 5.4.). Inoltre devono essere rispettate tutte le normative sulla tracciabilità e rintracciabilità come riportato nel paragrafo 3.2. e successivi 3.2.1. e 3.2.2. del presente documento.

Per quanto concerne le modalità di conservazione del materiale da archivio deve ritenersi che, per quanto riguarda i **vetrini**, lo stesso possa essere **archiviato anche in forma digitale**, mediante tecniche che consentano di mantenere inalterate le caratteristiche del materiale e le esigenze diagnostiche e medico legali, cui è sottesa la relativa archiviazione. Si rinvia per quanto concerne le modalità di dematerializzazione della documentazione clinica all' Intesa ai sensi dell'articolo 8 comma 6 della legge 5 giugno 2003 N.131, tra il governo, le regioni e le provincie autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Linee guida per la dematerializzazione della documentazione clinica in diagnostica per immagini-normative e prassi" Rep. Atti N. 81 del 4 aprile 2012 (49).

Sul punto, si precisa che, con riferimento alle cartelle cliniche, è espressamente previsto che la conservazione delle stesse possa essere effettuata, senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica, anche solo in forma digitale, nel rispetto del decreto legislativo 7 marzo 2005, n. 82, e del decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196. Allo stesso modo, per quanto concerne i vetrini e purché ne rimanga inalterata la funzione, devono ritenersi sussistenti adeguati elementi per consentire l'archiviazione e la conservazione del campione anche in forma differente, purché la forma di conservazione non incida sulla funzione del materiale.

Il problema per molte strutture sanitarie di dotarsi di ambienti di archiviazione sufficientemente spaziosi per contenere migliaia di reperti catalogati richiede di temperare sia le imprescindibili esigenze di tutela del valore probatorio e patrimoniale dei dati contenuti all'interno di un preparato istologico sia le innegabili necessità di bilancio (economico e strutturale) delle organizzazioni sanitarie chiamate ad assicurare la conservazione dei dati istologici. I recenti progressi della tecnologia informatica consentono, oggi, di performare la cd. digitalizzazione dell'esame istologico, di qualsiasi tipo: citologico, bioptico, istologico post-operatorio o da cadavere. Grazie alla digitalizzazione, infatti, è possibile procedere ad una

sostanziale scannerizzazione di ciò che viene visualizzato sul vetrino, ai diversi ingrandimenti ed alle diverse colorazioni: ciò consente da un lato di archiviare in maniera sostanzialmente illimitata il dato ‘testimoniale’ della ‘visione’ del reperto istologico, congelato in formato elettronico in maniera tale da poter essere ‘rivisto’ anche da altri ‘occhi’ e dall’altro di liberare le strutture dall’onere di archiviare per tempi lunghi migliaia di vetrini occupanti spazio(44). La digitalizzazione di fatto potrebbe permettere alle strutture che se ne dotassero di archiviare i vetrini di preparati istologici e citologici secondo tale modalità.

L’obbligo di conservazione può essere adeguatamente assolto, nelle ipotesi in cui è possibile e non incida sulla funzionalità del materiale – quindi per i vetrini – mediante l’utilizzazione della forma digitale. **Per i vetrini, pertanto, la conservazione in forma digitale o materiale può essere intesa come una modalità alternativa, rimessa alla discrezionalità della struttura.**

CONSERVAZIONE DEL MATERIALE DA ARCHIVIO

OGGETTO	TERMINE	DECORRENZA	MODALITÀ
1) “riserva non campionata”	15 giorni	validazione del referto diagnostico	materiale
2) materiale campionato:			
a) blocchetti	10 anni	validazione del referto diagnostico	materiale
b) vetrini	10 anni	“	materiale o digitale

5.5. LUOGO DI CONSERVAZIONE

In relazione ai luoghi di archiviazione del **campione fissato e incluso in paraffina** emergono delle specifiche problematiche connesse, tra l'altro, alla sicurezza delle strutture e delle persone e alla qualità della conservazione. Ne deriva che le strutture nelle quali è possibile procedere all'archiviazione del materiale devono rispettare i requisiti indicati dal *College of American Pathologist, Laboratory Accreditation Manual 2013 Edition* (in particolare pag. 41 ss.)(23), cui si rinvia, come periodicamente aggiornate, salva espressa indicazione di diverse o ulteriori procedure da parte dell'ordinamento giuridico interno.

CRITERI E MODALITÀ DI CONSERVAZIONE DEL MATERIALE

LUOGO: *College of American Pathologist, Laboratory Accreditation Manual 2013 Edition* (in particolare pag. 41 ss.)(23), come periodicamente aggiornate, salva espressa indicazione di diverse o ulteriori procedure da parte dell'ordinamento giuridico interno;

TRACCIABILITÀ E TRASPORTO: *College of American Pathologist, Laboratory Accreditation Manual 2013 Edition* (in particolare pag. 41 ss.)(23), come periodicamente aggiornate, salva espressa indicazione di diverse o ulteriori procedure da parte dell'ordinamento giuridico interno.

	TEMPERATURA	UMIDITÀ	PARASSITI	ALLAGAMENTO
Min. Beni Cult. e Amb. UNI 10829	19-24°C	40-60%		
Muller J CompPath 2011	22°C	30-50%		
NCI Biorepository 2011	<27°C	controllata	controllo	
CLIA	ambiente fresco	asciutto		
Farmacopea USA	<25°C			
BIG - IBCSG	<26°C	>30 e <70%	controllo	controllo

5.6. LINEE GUIDA: CONSERVAZIONE E ARCHIVIAZIONE DEL MATERIALE

❖ RISERVA NON CAMPIONATA

- Tempo:** 15 giorni, decorrenti dalla data della validazione del referto diagnostico
- Modalità:** conservazione del materiale con sistemi sottovuoto o similari al fine di evitare dispersione ambientale di vapori di formalina (Regolamento UE 895/2014 recante modifica dell'allegato XIV del Regolamento CE 1907/2006).
- Luogo:** ambienti e/o sistemi adatti a garantirne la sicurezza, la tracciabilità e la conservazione idonea per eventuale utilizzo per ulteriori indagini.

❖ RISERVA CAMPIONATA

BLOCCHETTI

- Tempo:** 10 anni, decorrenti dalla data della validazione del referto diagnostico
- Modalità:** la conservazione del materiale deve essere attuata con garanzia della tracciabilità.
- Luogo:** ambienti a temperatura (<27°C) e umidità controllata (>30% e <70%), con sistemi di controllo per l'infestazione da parassiti.

VETRINI

- Tempo:** 10 anni, decorrenti dalla data della validazione del referto diagnostico
- Modalità:** la conservazione del materiale deve essere attuata con garanzia della tracciabilità, si auspica la possibilità di inserire sistemi di conservazione digitale
- Luogo:** ambienti e/o sistemi adatti a garantirne la sicurezza, la tracciabilità e la conservazione idonea per eventuale revisione.

6. INDICAZIONI BIBLIOGRAFICHE:

- 1 Valenstein PN, Sirota RL. Identification errors in pathology and laboratory medicine. *Clin Lab Med* 2004; 24(4):979-996, vii.
- 2 Makary MA, Epstein J, Pronovost PJ, *et al.* Surgical specimen identification errors: a new measure of quality in surgical care. *Surgery* 2007; 141(4):450-455.
- 3 Lott R, Tunnicliffe J, Sheppard E, *et al.* Pre-Microscopic Examination Specimen Handling Guidelines in the Surgical Pathology Laboratory. *College of American Pathologists (CAP) and National Society for Histotechnology Published by HISTOQIP* 2014:1-49.
- 4 National Institutes of Health. Biospecimen Working Group. Guidelines for Human Biospecimen Storage and Tracking within the NIH. Intramural Research Program. 2013; Available from: <http://sourcebook.od.nih.gov/oversight/BiospecimenGuidelines.pdf>
- 5 Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali - Dipartimento Della Qualità Direzione Generale Della Programmazione Sanitaria, Dei Livelli Di Assistenza E Dei Principi Etici Di Sistema - Ufficio III. Manuale per la Sicurezza in sala operatoria: Raccomandazioni e Checklist. Ottobre 2009:1-62.
- 6 Nakhleh RE, Zarbo RJ. Surgical pathology specimen identification and accessioning: A College of American Pathologists Q-Probes Study of 1 004 115 cases from 417 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120(3):227-233.
- 7 Nakhleh RE, Gephardt G, Zarbo RJ. Necessity of clinical information in surgical pathology. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123(7):615-619.
- 8 Dash A, Maine IP, Varambally S, *et al.* Changes in differential gene expression because of warm ischemia time of radical prostatectomy specimens. *Am J Pathol* 2002; 161(5):1743-1748.
- 9 Freidin MB, Bhudia N, Lim E, *et al.* Impact of collection and storage of lung tumor tissue on whole genome expression profiling. *J Mol Diagn* 2012; 14(2):140-148.
- 10 Cacciatore S, Hu X, Viertler C, *et al.* Effects of intra- and post-operative ischemia on the metabolic profile of clinical liver tissue specimens monitored by NMR. *J Proteome Res* 2013; 12(12):5723-5729.
- 11 Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, *et al.* American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(16):2784-2795.
- 12 Betigeri A. *Quality Design In Anatomical Pathology*, Internet Medical Publishing, 2011.
- 13 Cree IA, Deans Z, Ligtenberg MJ, *et al.* Guidance for laboratories performing molecular pathology for cancer patients. *J Clin Pathol* 2014; 67(11):923-931.

- 14 Nakhleh RE, Idowu MO, Souers RJ, *et al.* Mislabeling of cases, specimens, blocks, and slides: a college of american pathologists study of 136 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135(8):969-974.
- 15 The problem of mislabeled specimens. February 23, 2010; Available from: [http://www.cap.org/apps/portlets/contentViewer/show.do?printFriendly=true&contentReference=practice management%2Fdirectips%2Fmislabeled specimens.html#](http://www.cap.org/apps/portlets/contentViewer/show.do?printFriendly=true&contentReference=practice%20management%2Fdirectips%2Fmislabeled%20specimens.html#)
- 16 Messinger B, Ahlin P. Patient Safety Focus: Lost Versus Misplaced Samples. Improving Lab Quality with Pull Measures. *Clinical Laboratory News* 2010; 36(1): January 2010.
- 17 Patient Safety Advisory Produced by ECRI & ISMP under contract to the Pennsylvania Patient Safety Authority. "Lost Surgical Specimens, Lost Opportunities". Vol. 2, No. 3—Sept. 2005; Available from: <http://patientsafetyauthority.org/ADVISORIES/AdvisoryLibrary/2005/sep2%283%29/documents/01b.pdf>
- 18 Slavin L, Best MA, Aron DC. Gone but not forgotten: the search for the lost surgical specimens: application of quality improvement techniques in reducing medical error. *Qual Manag Health Care* 2001; 10(1):45-53.
- 19 Novis DA. Detecting and preventing the occurrence of errors in the practices of laboratory medicine and anatomic pathology: 15 years' experience with the College of American Pathologists' Q-PROBES and Q-TRACKS programs. *Clin Lab Med* 2004; 24(4):965-978.
- 20 Snyder SR, Favoretto AM, Derzon JH, *et al.* Effectiveness of barcoding for reducing patient specimen and laboratory testing identification errors: a Laboratory Medicine Best Practices systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem* 2012; 45(13-14):988-998.
- 21 Zarbo RJ, Tuthill JM, D'Angelo R, *et al.* The Henry Ford Production System: reduction of surgical pathology in-process misidentification defects by bar code-specified work process standardization. *Am J Clin Pathol* 2009; 131(4):468-477.
- 22 Francis DL, Prabhakar S, Sanderson SO. A quality initiative to decrease pathology specimen-labeling errors using radiofrequency identification in a high-volume endoscopy center. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(4):972-975.
- 23 College of American Pathologist, Laboratory Accreditation Manual 2013 Edition.
- 24 Dash RC, Robb JA, Booker DL, *et al.* Biospecimens and biorepositories for the community pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136(6):668-678.
- 25 Raccomandazioni Gruppo Italiano di studio di Patologia Mammaria (GIPaM) Available from: <http://www.siapec.it/index.php?Mod=Pagina&Pagina=2956>
- 26 Baan R, Grosse Y, Straif K, *et al.* A review of human carcinogens--Part F: chemical agents and related occupations. *Lancet Oncol* 2009; 10(12):1143-1144.

- 27 Review of the Formaldehyde Assessment in the National Toxicology Program 12th Report on Carcinogens. Board on Environmental Studies and Toxicology, Division on Earth and Life Sciences -Copyright 2014 National Academy of Sciences. 2014; PMID: 25340250.
- 28 Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxypropan-2-ol. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2006; 88:39–325.
- 29 A Review of Human Carcinogens: Chemical Agents and Related Occupations. International Agency For Research On Cancer (IARC) Monographs. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012; 100F.
- 30 Piano di Prevenzione e Promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro 2005-2007. Area Progetti Ricerca e sviluppo. Progetto Strutture Sanitarie Coordinamento Regionale RSPP Aziende Sanitarie Pubbliche. "Valutazione del rischio tossicologico da uso di agenti chimici pericolosi". Available from: http://intranet.safetynet.it/webeditor/3/1/intranet/r_s/Val.%20R.%20Tossicologico.pdf
- 31 Proietti L, Sandonà PB, Longo B, *et al.* Esposizione occupazionale a formaldeide in un servizio di anatomia patologica. *G Ital Med Lav Erg* 2002; 24(1):32-34.
- 32 Romanazzi V, Pirro V, Bellisario V, *et al.* 15-F(2)t isoprostane as biomarker of oxidative stress induced by tobacco smoke and occupational exposure to formaldehyde in workers of plastic laminates. *Sci Total Environ* 2013; 442:20-25.
- 33 Ohmichi K, Komiyama M, Matsuno Y, *et al.* Formaldehyde exposure in a gross anatomy laboratory--personal exposure level is higher than indoor concentration. *Environ Sci Pollut Res Int* 2006; 13(2):120-124.
- 34 Bono R, Romanazzi V, Munnia A, *et al.* Malondialdehyde-deoxyguanosine adduct formation in workers of pathology wards: the role of air formaldehyde exposure. *Chem Res Toxicol* 2010; 23(8):1342-1348.
- 35 Di Novi C, Minniti D, Barbaro S, *et al.* Vacuum-based preservation of surgical specimens: an environmentally-safe step towards a formalin-free hospital. *Sci Total Environ* 2010; 408(16):3092-3095.
- 36 Zarbo RJ. Histologic validation of vacuum sealed, formalin-free tissue preservation, and transport system. *Recent Results Cancer Res* 2015; 199:15-26.
- 37 Comanescu M, Annaratone L, D'Armento G, *et al.* Critical steps in tissue processing in histopathology. *Recent Pat DNA Gene Seq* 2012; 6(1):22-32.
- 38 Annaratone L, Marchio C, Russo R, *et al.* A collection of primary tissue cultures of tumors from vacuum packed and cooled surgical specimens: a feasibility study. *PLoS One* 2013; 8(9):e75193.

- 39 Start RD, Cross SS, Smith JH. Assessment of specimen fixation in a surgical pathology service. *J Clin Pathol* 1992; 45(6):546-547.
- 40 Circolare n. 3 dell'8 maggio 2003. Raccomandazioni per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e di campioni diagnostici. Available from: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_394_allegato.pdf
- 41 Spedizione di materiale biologico o altro materiale rilevante per la ricerca scientifica. Istituto Superiore di Sanità ISPGMBGE01.001_REV.1. Available from: http://www.iss.it/binary/prev/cont/ISPGMBGE01_001_Spedizione_materiali_biologici.pdf
- 42 Tallacchini M. Il corpo e le sue parti. *Medicina e morale* 1998; 3:499 ss.
- 43 Santosuosso A. Cellule e persone: nobili problemi e problemi dimenticati. *Il governo della scienza, Roma - Bari* 2003.
- 44 Del Bò C. Siamo proprietari dei nostri organi? *Bioetica* 2003; 3:47 ss.
- 45 Casonato C, Piciocchi C, Veronesi P. *Forum Biodiritto 2009: i dati genetici nel Biodiritto*, CEDAM: Torino, 2011.
- 46 Negrini G, La Pietra L. Campioni biologici conservati nelle strutture sanitarie: interrogativi e problemi aperti, in *Professione. Cultura e pratica del medico d'oggi*. 2005; 1:34 ss.
- 47 Morandini M. Criteri di qualità per l'accettabilità dei campioni. *Riv Med Leg* 2006; 2:32 ss.
- 48 Musolino G. *Il contratto d'opera professionale: artt. 2229-2238*: Milano, 2014.
- 49 Intesa ai sensi dell'articolo 8 comma 6 della legge 5 giugno 2003 N.131, tra il governo, le regioni e le provincie autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Linee guida per la dematerializzazione della documentazione clinica in diagnostica per immagini-normative e prassi" Rep. Atti N. 81 del 4 aprile 2012.