

CONTROLLO ESTERNO DI QUALITÀ DEI TEST GENETICI GENETICA MOLECOLARE ONCOLOGICA – X TURNO CRITERI GENERALI DI VALUTAZIONE – 2025-2026

La valutazione si basa sulla verifica della completezza e correttezza dei parametri di genotipizzazione, interpretazione e refertazione dei casi ricevuti per la parte retrospettiva dello schema e la correttezza e completezza delle risposte per gli esercizi inviati.

Criteri di valutazione - Parte retrospettiva (Massimo punteggio ottenibile: 10 punti)

Il punteggio risultante dalla valutazione sarà calcolato per sottrazione dal punteggio massimo attribuito ad ogni parametro (genotipizzazione 4 punti, interpretazione 5 punti, refertazione 1 punto).

In ogni caso, non si procede alla valutazione con attribuzione di punteggio e viene assegnato un giudizio di *performance* insufficiente al laboratorio quando, anche per un solo caso, si verifica una delle seguenti condizioni (errori critici):

1. **Genotipo non corretto, per non corrispondenza con il dato grezzo o annotazione della variante ambigua, ovvero che non consente di definirne l'esatta natura.**
2. **Dati grezzi assenti o di scarsa qualità (non interpretabili)**
3. **Interpretazione del risultato in riferimento all'indicazione clinica assente o classificazione errata della/e variante/i identificata/e:**
 - Variante patogenetica (C5) classificata come a significato incerto (VUS = C3) o neutra/probabilmente neutra (C1, C2)
 - Variante probabilmente patogenetica (C4) classificata come neutra/probabilmente neutra (C1, C2)
 - VUS (C3) classificata come patogenetica/probabilmente patogenetica (C5, C4)
 - Variante neutra/probabilmente neutra (C1, C2) classificata come patogenetica/probabilmente patogenetica (C5, C4)

(Qualora la classificazione della variante fosse variata nel periodo compreso tra la data di refertazione e la data di inserimento dei casi nella piattaforma del CEQ, è necessario allegare anche il referto rettificato)

La *performance* di un laboratorio sarà ritenuta insufficiente anche quando, pur non verificandosi nessuna delle situazioni su menzionate, la qualità generale dei referti è tale per cui non si raggiunge nella somma dei punteggi assegnati un punteggio minimo di 5/10

Non saranno attribuiti punteggi di valutazione e giudizio di *performance* ai laboratori che:

- non invieranno tutti i referti e immagini richiesti per lo schema;
- invieranno referti di anni differenti da quello richiesto (precedenti o successivi);
- invieranno referti relativi ad analisi sui collaterali, ovvero test per l'accertamento di varianti note

N.B. I laboratori partecipanti dovranno riferirsi **esclusivamente** alle linee guida "*ClinGen Expert Panel Specifications to the ACMG/AMP Variant Interpretation Guidelines*" sia per la stesura dei referti che per lo svolgimento degli

esercizi relativi ai geni per i quali questi criteri siano disponibili dal 2024 o dagli anni precedenti (Criteria Specification Registry, <https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/>).

Pertanto, viene richiesto l'utilizzo delle seguenti linee guida **sia per i casi che per gli esercizi**:

1. Schema Tumore ereditario della mammella e dell' ovaio: "ClinGen ENIGMA BRCA1 and BRCA2 Expert Panel Specifications to the ACMG/AMP Variant Interpretation Guidelines" (<https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN092>;) (<https://clinicalgenome.org/affiliation/50087>) (<https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN097>);
2. Schema Sindrome di Lynch: "ClinGen InSiGHT Hereditary Colorectal Cancer/Polypsis Expert Panel specifications to the ACMG/AMP Variant Interpretation Guidelines" (<https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN115>; <https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN137>; <https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN138>).
3. Schema Poliposi adenomatosa del colon: ClinGen Expert Panel Specifications to the ACMG/AMP Variant Interpretation Guidelines for APC (Criteria Specification Registry, <https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN089>).

VALUTAZIONE DEGLI ERRORI NON CRITICI

GENOTIPIZZAZIONE (max 4 punti)

	Punteggio (sottrarre)
Segnalazione assente di eventuali varianti (esclusi i polimorfismi noti o quanto esplicitamente dichiarato nel referto come "non refertato") rilevabili nel dato grezzo	0,5-2
Annotazione della variante assente a livello della sequenza nucleotidica o proteica o non coerente con la nomenclatura internazionale ma comunque sufficiente per ricostruire la natura della variante stessa. (https://hgvs-nomenclature.org/stable/)	0,2-0,5
Annotazione della variante a livello nucleotidico non coerente con la a sequenza di riferimento riportata. Indicazione di Ref Seq non coerenti allo standard universale di riferimento (trascritti MANE Select)	1-3
Informazioni sulla tecnica utilizzata insufficienti o non accurate	0,2-1
Informazioni sulle regioni geniche analizzate carenti o non accurate (es. giunzioni di splicing); per le analisi in NGS è necessario inserire i dati circa la validazione del test e la profondità minima di copertura. Per le analisi MLPA è necessario indicare la probemix utilizzata, indicandone il codice e la versione.	0,5-1,5
Le immagini dei dati grezzi, sebbene interpretabili, non sono di qualità ottimale	0,5
Dati grezzi assenti o incompleti (es. sequenze riportate solo in forward o solo reverse, assenza delle immagini IGV (screenshot) nelle analisi NGS)	0,5-1
Assenza della seconda tecnica (MLPA o similari) quando è necessario (NON vale per MUTYH)	0,5-2
Linguaggio non adeguato	0 - 1

INTERPRETAZIONE (max 5 punti)

	Punteggio (sottrarre)
Classificazione errata: <ul style="list-style-type: none"> - Variante probabilmente patogenetica (C4) interpretata come VUS (C3) - VUS (C3) interpretata come variante neutra/probabilmente neutra (C1, C2) e viceversa - Variante patogenetica (C5) interpretata come variante probabilmente patogenetica (C4) o viceversa - Variante neutra (C1) interpretata come variante probabilmente neutra (C2) o viceversa 	1-5
Interpretazione non completa o ambigua	0,2-4
Classificazione delle varianti BRCA con criteri diversi da " <i>ClinGen ENIGMA BRCA1 and BRCA2 Expert Panel Specifications to the ACMG/AMP Variant Interpretation Guidelines</i> " https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN092 ; https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN097 (https://clinicalgenome.org/affiliation/50087)	1-3
Classificazione delle varianti dei geni della sindrome di Lynch con criteri diversi da: https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN115 https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN137 https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN138	1-3
Classificazione delle varianti APC: https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN089	1-3
Carenza di informazioni sull'attendibilità del test (sensibilità e specificità analitica del test; <i>detection rate</i>)	0-2
Assenza di fonti di riferimento (linee-guida/raccomandazioni definite da pannelli di esperti) o non coerenza con le fonti citate.	0,5-1
Linguaggio poco adeguato (es. imprecisione nell'utilizzo dei termini "mutazione", "variante" e "polimorfismo", utilizzo del termine "genotipo negativo")	0-1
Annotazione della formula genotipica assente o non coerente con la nomenclatura internazionale (https://hgvs-nomenclature.org/stable/) (per patologie recessive)	0-0,5
Qualora non siano stati eseguiti, omessa indicazione della necessità di proseguire l'analisi con ulteriori test per valutare la presenza di grandi delezioni o duplicazioni (NON vale per il gene MUTYH)	0,5 - 1

REFERTAZIONE (massimo 1 punto)

	Punteggio (sottrarre)
Inadeguatezza generale del referto (troppo lungo, poco chiaro, poco incisivo, linguaggio inadeguato, mancano informazioni essenziali, ecc.)	0.2-1
Assenza del campo relativo ai dati identificativi del paziente	0.4
Assenza del campo relativo al numero di identificazione del campione	0.1-0.3
Assenza del tipo campione analizzato (sangue, tessuto...) o indicato in maniera errata o incompleta (bisognerebbe indicare "DNA estratto da altro laboratorio")	
Assenza della provenienza del campione	
Assenza della data di arrivo del campione	
Assenza della data di refertazione	
Assenza di indicazione alla consulenza genetica	0.2
Assenza di indicazione al test o sotto altra voce (per es. diagnosi)	0.1-0.5
Assenza di firme (almeno una)	
Assenza di numerazione di pagine	
Assenza del titolo del referto (es.: analisi molecolare di) o titolo inappropriato	
Presenza di errori di editing/battitura	0.1-0.5
Assenza di informazioni relativamente a ciò che non viene refertato (polimorfismi comuni, varianti neutre, ecc.)	
Assenza di intestazione del laboratorio	
Assenza dell'indicazione di partecipazione a controlli di qualità e certificazioni	Commento

Criteri di valutazione - Esercizi

(Massimo punteggio ottenibile: 30 punti)

Il punteggio risultante dalla valutazione sarà calcolato per sottrazione dal punteggio massimo attribuito ad ogni esercizio (5 punti ogni esercizio).

In ogni caso, viene assegnato un giudizio di *performance* insufficiente al laboratorio quando, anche per un solo esercizio, si verifica una delle seguenti condizioni (errori critici):

1. Interpretazione assente

2. Classificazione errata della/e variante/i identificata/e:

- Variante patogenetica (C5) classificata come a significato incerto (VUS = C3) o neutra/probabilmente neutra (C1, C2)
- Variante probabilmente patogenetica (C4) classificata come neutra/probabilmente neutra (C1, C2)
- VUS (C3) classificata come patogenetica/probabilmente patogenetica (C5, C4)
- Variante neutra/probabilmente neutra (C1, C2) classificata come patogenetica/probabilmente patogenetica (C5, C4)

VALUTAZIONE DEGLI ERRORI NON CRITICI

	Punteggio (sottrarre)
Classificazione corretta, ma senza specificare i criteri classificativi soddisfatti con il relativo livello di evidenza.	0 - 3
Classificazione errata (errore non critico): <ul style="list-style-type: none"> - Variante probabilmente patogenetica (C4) interpretata come VUS (C3) - VUS (C3) interpretata come variante neutra/probabilmente neutra (C1, C2) e viceversa - Variante patogenetica (C5) interpretata come variante probabilmente patogenetica (C4) o viceversa; - Variante neutra (C1) interpretata come variante probabilmente neutra (C2) o viceversa 	1-5
Mancato utilizzo delle linee guida linee guida " <i>ClinGen Expert Panel Specifications to the ACMG/AMP Variant Interpretation Guidelines</i> ", indipendentemente dalla correttezza o meno della classe assegnata	2-4
Nomenclatura proteica (in HGVS) errata o assente	0,5
Sede della variante errata o assente (n. esone o per le varianti introniche l'esone più vicino)	0,5
Assenza dei database o di altre fonti di riferimento (linee-guida/raccomandazioni definite da pannelli di esperti)	0,5-1
Errore di editing	0,5-1
Linguaggio poco adeguato (es. imprecisione nell'utilizzo dei termini "mutazione", "variante" e "polimorfismo")	0-1