

## CONTROLLO ESTERNO DI QUALITA' 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://cspc.genome.network/cspc/ui/svi/>).

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

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

## VALUTAZIONE DEGLI ERRORI NON CRITICI

### GENOTIPPIZZAZIONE (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. ( <a href="https://hgvs-nomenclature.org/stable/">https://hgvs-nomenclature.org/stable/</a> )	0,2-0,5
Annotazione della variante a livello nucleotidico non coerente con la 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"> <li>- Variante probabilmente patogenetica (C4) interpretata come VUS (C3)</li> <li>- VUS (C3) interpretata come variante neutra/probabilmente neutra (C1, C2) e viceversa</li> <li>- Variante patogenetica (C5) interpretata come variante probabilmente patogenetica (C4) o viceversa</li> <li>- Variante neutra (C1) interpretata come variante probabilmente neutra (C2) o viceversa</li> </ul>	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> ” <a href="https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN092">https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN092</a> ; <a href="https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN097">https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN097</a> ( <a href="https://clinicalgenome.org/affiliation/50087">https://clinicalgenome.org/affiliation/50087</a> )	1-3
Classificazione delle varianti dei geni della sindrome di Lynch con criteri diversi da: <a href="https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN115">https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN115</a> <a href="https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN137">https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN137</a> <a href="https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN138">https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN138</a>	1-3
Classificazione delle varianti APC: <a href="https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN089">https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN089</a>	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 ( <a href="https://hgvs-nomenclature.org/stable/">https://hgvs-nomenclature.org/stable/</a> ) (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	
Assenza del tipo campione analizzato (sangue, tessuto...) o indicato in maniera errata o incompleta (bisognerebbe indicare "DNA estratto da altro laboratorio")	0.1-0.3
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)	
Assenza di firme (almeno una)	
Assenza di numerazione di pagine	0.1-0.5
Assenza del titolo del referto (es.: analisi molecolare di ) o titolo inappropriato	
Presenza di errori di editing/battitura	
Assenza di informazioni relativamente a ciò che non viene refertato (polimorfismi comuni, varianti neutre, ecc.)	0.1-0.5
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"> <li>- Variante probabilmente patogenetica (C4) interpretata come VUS (C3)</li> <li>- VUS (C3) interpretata come variante neutra/probabilmente neutra (C1, C2) e viceversa</li> <li>- Variante patogenetica (C5) interpretata come variante probabilmente patogenetica (C4) o viceversa;</li> <li>- Variante neutra (C1) interpretata come variante probabilmente neutra (C2) o viceversa</li> </ul>	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