

CONTROLLO ESTERNO DI QUALITÀ DEI TEST GENETICI GENETICA MOLECOLARE ONCOLOGICA – X TURNO CRITERI GENERALI DI VALUTAZIONE – 2024/2025

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.

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

VALUTAZIONE DEGLI ERRORI NON CRITICI

GENOTIPIZZAZIONE (max 4 punti)

Segnalazione assente di eventuali varianti (esclusi i polimorfismi noti o quanto esplicitamente dichiarato nel referto come “non refertato”) rilevabili nel dato grezzo
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. (http://varnomen.hgvs.org/)
Annotazione della variante a livello nucleotidico non coerente con la a sequenza di riferimento riportata
Informazioni sulla tecnica utilizzata insufficienti o non accurate
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. Le immagini dei dati grezzi, sebbene interpretabili, non sono di qualità ottimale
Dati grezzi incompleti (es. sequenze riportate solo in forward o solo reverse oppure solo per le varianti patogenetiche/probabilmente patogenetiche e le VUS, ma non per le varianti neutre eventualmente indicate nel referto, assenza del dato IGV (screenshot) nelle analisi NGS)
Assenza della seconda tecnica (MLPA o similari) quando è necessario (NON vale per MUTYH)
Linguaggio non adeguato

INTERPRETAZIONE (max 5 punti)

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
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://clinicalgenome.org/affiliation/50087)
Interpretazione non completa o ambigua
Carenza di informazioni sull’attendibilità del test (sensibilità e specificità analitica del test; <i>detection rate</i>)
Assenza dei database o di altre fonti di riferimento (linee-guida/raccomandazioni definite da pannelli di esperti) o non coerenza con le fonti citate.
Linguaggio poco adeguato (es. imprecisione nell’utilizzo dei termini “mutazione”, “variante” e “polimorfismo”, utilizzo del termine “genotipo negativo”)
Annotazione della formula genotipica assente o non coerente con la nomenclatura internazionale (http://varnomen.hgvs.org/) (per patologie recessive)

Qualora non siano state eseguite, non è riportata la necessità di proseguire l'analisi con ulteriori test per valutare la presenza di grandi delezioni o duplicazioni (NON vale per il gene MUTYH)

REFERTAZIONE (massimo 1 punto)

Inadeguatezza generale del referto (troppo lungo, poco chiaro, poco incisivo, linguaggio inadeguato, mancano informazioni essenziali, ecc.)
Assenza del campo relativo ai dati identificativi del paziente
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")
Assenza della provenienza del campione
Assenza della data di arrivo del campione
Assenza della data di refertazione
Assenza di indicazione alla consulenza genetica
Assenza di indicazione al test o sotto altra voce (per es. diagnosi)
Assenza di firme (almeno una)
Assenza della numerazione di pagine
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.)
Assenza di intestazione del laboratorio
Assenza dell'indicazione di partecipazione a controlli di qualità e certificazioni

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

Classificazione corretta, ma senza commento
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
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://clinicalgenome.org/affiliation/50087)
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 https://cspec.genome.network/cspec/ui/svi/doc/GN139
Nomenclatura proteica (in HGVS) errata o assente
Sede della variante errata o assente (n. esone o per le varianti introniche l'esone più vicino)
Assenza dei database o di altre fonti di riferimento (linee-guida/raccomandazioni definite da pannelli di esperti)
Errore di editing
Linguaggio poco adeguato (es. imprecisione nell'utilizzo dei termini "mutazione", "variante" e "polimorfismo")