



## CONTROLLO ESTERNO DI QUALITÀ DEI TEST GENETICI CITOGENETICA ONCOLOGICA

| STATO DELLA REVISIONE |           |                 |                                                                                        |
|-----------------------|-----------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| N.                    | Data/Anno | Modifiche       | Autori                                                                                 |
| 01                    | 2025      | Revisione       | Coordinatrici GdS Anno 2025 : Francia di Celle Paola, Scatolini Maria, Venesio Tiziana |
| 00                    | 2019      | Prima emissione | Componenti Gruppo di Stesura Anno 2019                                                 |

**Approvato dal Gruppo di Studio sulla Patologia Molecolare Anno 2019**

**A cura di:** Laura Casorzo

**Coordinatori:** Francia di Celle Paola, Venesio Tiziana

**Partecipanti:**

Cappia Susanna, Casorzo Laura, Di Benedetto Massimo, Falcone Patrizia Agnese, Giugliano Emilia, Giustetto Dorian, Maffè Antonella, Mariani Sara, Orecchia Sara, Pegoraro Fabiola, Rapa Ida, Saponaro Sara, Scaravaglio Patrizia, Scatolini Maria, Schillaci Francesca, Trisolini Elena, Veggiani Claudia, Verdun Di Cantogno Ludovica



## **Controllo Esterno di Qualità dei Test Genetici Citogenetica Oncologica**



***Dr.ssa Laura Casorzo***

Laboratorio di Citogenetica Oncologica  
IRCCS-Candiolo (TO)

Gruppo di Studio Patologia Molecolare – 25 Marzo 2019

**Istituto Superiore di Sanità (ISS)**  
**Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR)**  
**CEQ Test Genetici : Genetica Molecolare**



Controllo Esterno di Qualità dei Test Genetici




Controllo esterno di qualità CEQ dell'ISS

**Il CEQ in Genetica Molecolare**

Il CEQ in genetica molecolare è offerto a tutti i laboratori pubblici e privati sul territorio nazionale.

L'ISS offre, per il XIV turno, 3 schemi distinti per la diagnosi molecolare di:

- Fibrosi Cistica
- Beta Talassemia
- X-Fragile (pre-screening e screening completo)

Con quale modalità si svolge il CEQ:

Ciascun laboratorio riceve quattro aliquote di DNA insieme ad informazioni cliniche e tecniche.

Ti laboratori inviano all'ISS i dati grezzi delle analisi e i referti, compilati come di routine nel laboratorio, relativi ai casi analizzati per il CEQ entro 30 giorni per gli schemi di Fibrosi Cistica e Beta Talassemia, e 60 giorni per gli schemi di X fragile.

L'attività di controllo esterno di qualità (CEQ) dei test genetici dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è iniziata nel 2000 e fino al 2009 la partecipazione dei laboratori pubblici italiani è stata gratuita.

L'importanza della partecipazione dei laboratori a programmi di CEQ è riconosciuta a livello internazionale. Nel documento della Conferenza Stato Regione del 15 luglio 2004 è stato stabilito che "l'Istituto Superiore di Sanità è l'organo competente in Italia per valutare la qualità tecnico-professionale degli operatori attraverso controlli esterni di qualità". Dal 2009 l'attività di controllo esterno di qualità dei test genetici è stata riconosciuta come servizio reso a terzi (G.U. n.199 del 28 agosto 2009 serie generale); la partecipazione è adesso a pagamento e aperta ai laboratori italiani sia pubblici che privati.

L'attività di CEQ è svolta presso il reparto Test Genetici del Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS in stretta collaborazione con la Società Italiana di Genetica Umana (SIGU).

Tutti i laboratori partecipanti sono identificati attraverso User Name e Password con cui possono accedere al sito. Ad ogni laboratorio è inoltre associato un codice identificativo che permette di conservare l'anonimato durante le fasi di valutazione.

Gli schemi offerti sono tre nell'ambito della diagnosi citogenetica (prenatale, postnatale, oncologica) e tre nella diagnosi molecolare (Fibrosi Cistica, X-Fragile, Beta Talassemia)

## Istituto Superiore di Sanità (ISS)

### Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR)

#### CEQ Test Genetici : Genetica Molecolare Oncologica



Controllo Esterno di Qualità dei Test Genetici




**Controllo esterno di qualità CEQ dell'ISS**

**Il CEQ in Genetica Molecolare Oncologica**

Il Centro Nazionale Malattie Rare ha concluso a luglio 2015 il programma pilota della nuova macro-area di CEQ in **Genetica Molecolare Oncologica**, ed ora tale attività è stata riconosciuta come attività istituzionale ed inserita nel tariffario conto terzi dell'Istituto Superiore di Sanità (G.U. Serie Gen n.82 del 9 aprile 2015). A novembre 2015 è stato avviato il primo turno del CEQ in Genetica Molecolare Oncologica.

La nuova macro-area è costituita da 3 differenti schemi:

- Poliposi adenomatosa del colon
- Tumore ereditario della mammella e dell'ovaio
- Sindrome di Lynch

Con quale modalità si svolge il CEQ:

Gli schemi hanno un'impostazione di tipo retrospettivo, ai laboratori è chiesto di inviare immagini dei dati grezzi e referti di casi analizzati, selezionati sulla base di criteri concordati con i valutatori.  
Tutti i dati inviati dai laboratori saranno richiesti e valutati in forma anonima.

Al laboratorio, ogni anno di CEQ, verrà chiesto:

1. di interpretare una lista di varianti (come esempio);
2. di inviare i risultati di 3 casi già analizzati in laboratorio nel periodo precedente il CEQ:

- 1 caso patologica
- 1 caso con variante a significato incerto (VUS)
- 1 caso con esito negativo

Dal 2015 è stato introdotto un nuovo schema dedicato alla Genetica Molecolare Oncologica.

## Istituto Superiore di Sanità (ISS) Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) CEQ Test Genetici : Citogenetica

Controllo Esterno di Qualità dei Test Genetici




Controllo esterno di qualità CEQ dell'ISS

### Il CEQ in Citogenetica

Gli schemi di citogenetica sono offerti a tutti i laboratori pubblici e privati che eseguono test di citogenetica classica.

Il CEQ dell'ISS prevede tre schemi distinti:

- Due per la diagnosi costituzionale (prenatale e postnatale)
- Uno per la diagnosi oncematologica

Con quale modalità si svolge il CEQ:

Il CEQ in citogenetica è di tipo retrospettivo. I laboratori sono invitati, per ciascuno schema, a inserire nell'apposita area riservata le immagini (tre metafasi con due cariotipi ricostruiti) e il relativo referto di due casi, in formato anonimo, secondo indicazioni specifiche dell'ISS. Per la citogenetica costituzionale sono richiesti un caso con anomalie strutturali e uno "random". Per la citogenetica oncematologica devono essere inviati due casi con cariotipo alterato.

I laboratori hanno un periodo di tempo prestabilito per inserire i risultati delle loro analisi, al termine del quale il sito si chiude automaticamente.



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ  
Centro Nazionale Malattie Rare  
Reparto Test Genetici

Via le Regina Elena, 299  
00161 - ROMA  
Tel. 06 4990 2805  
Fax 06 4990 2292  
e-mail: testgene@iss.it

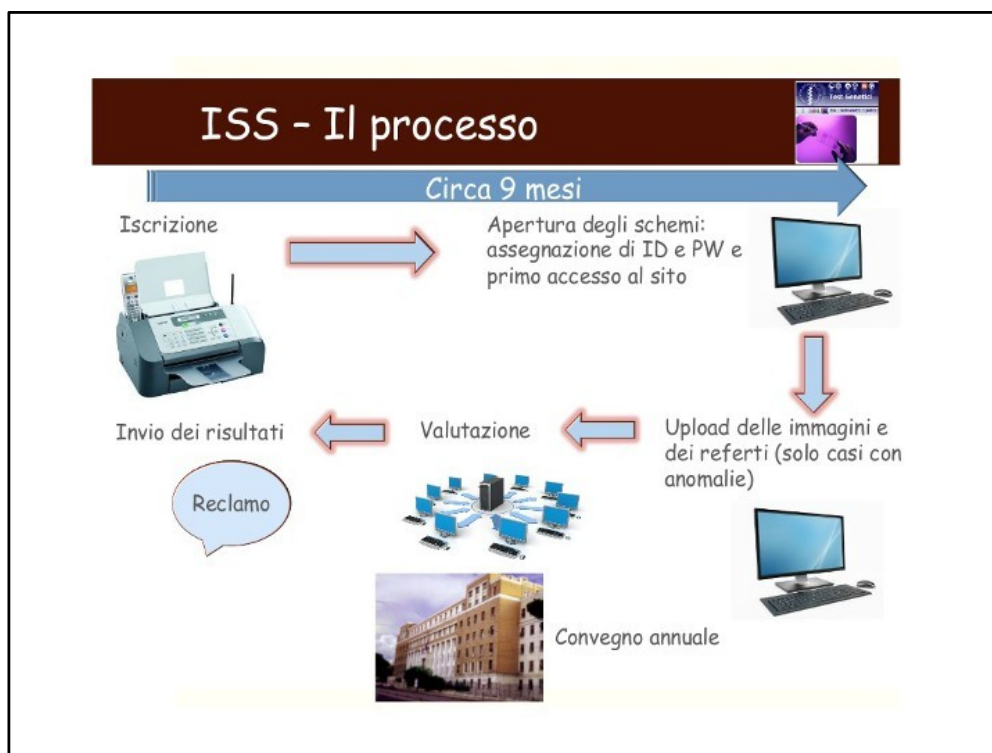
Roma 23/11/2015

Oggetto: Aggiornamento del tariffario dei servizi resi a pagamento dall'Istituto Superiore di Sanità

L'Istituto Superiore di Sanità con Disposizione Commissariale n.44 del 30/03/2015, ha proceduto ad integrare e modificare il Tariffario dei servizi resi a pagamento di cui è stata data comunicazione nella Gazzetta Ufficiale Serie generale n. 82 del 9 aprile 2015.

Si comunica pertanto che, in seguito alla nuova normativa vigente, per ogni prestazione di Genetica Molecolare, Citogenetica o Genetica Molecolare Oncologica dovrà essere corrisposta all'ISS la cifra riportata nei seguenti punti del tariffario:

- **Tariffa 42.1** Genetica Molecolare 300 euro
- **Tariffa 42.2** Citogenetica 200 euro
- **Tariffa 42.3** Genetica Molecolare Oncologica 200 euro



#### Schema di Citogenetica Oncoematologica

La valutazione del laboratorio non verrà effettuata se si verifica anche una sola delle seguenti situazioni:

1. INVIO di REFERTI non CONFORMI ALL' ORIGINALE, ovvero i referti inviati dovrebbero essere quelli rilasciati al paziente in cui sono stati resi anonimi dati sensibili del paziente, dati del personale e della struttura di appartenenza
2. Invio dei referti in forma non anonima: presenza di dati sensibili del paziente e/o dati della struttura (NB. sono richiesti i campi corrispondenti non compilati)
3. Mancato invio da parte del laboratorio dei 2 casi richiesti con cariotipo alterato secondo indicazioni dell'ISS (vedi paragrafo: Schema di Citogenetica Oncoematologica: casi richiesti CEQ 2018)
4. Assenza sul referto dell'indicazione all'indagine e della data di nascita del paziente
5. Invio dei dati in un formato non corretto e quindi non leggibili (si consiglia di verificare la leggibilità dei dati da parte del software una volta caricati i file e prima di salvare; se non leggibili non riuscirete a visualizzare l'immagine o il pdf)

#### Schema di Citogenetica Oncoematologica: casi richiesti CEQ 2018

La valutazione del laboratorio non verrà effettuata se i casi inviati non corrispondono alle seguenti indicazioni:

- Il primo caso e l'ultimo caso, con cariotipo alterato, accettati nel periodo Febbraio-Giugno 2018

I valutatori hanno accesso, mediante un'area riservata, ai dati inviati dai laboratori. Tutta la fase di valutazione avviene in completo anonimato.

Le valutazioni vengono poi riportate in schede dedicate e pubblicate nell'area riservata di ogni laboratorio alla voce "risultati".

I laboratori hanno 30 giorni di tempo per eventuali reclami o per chiedere spiegazioni.

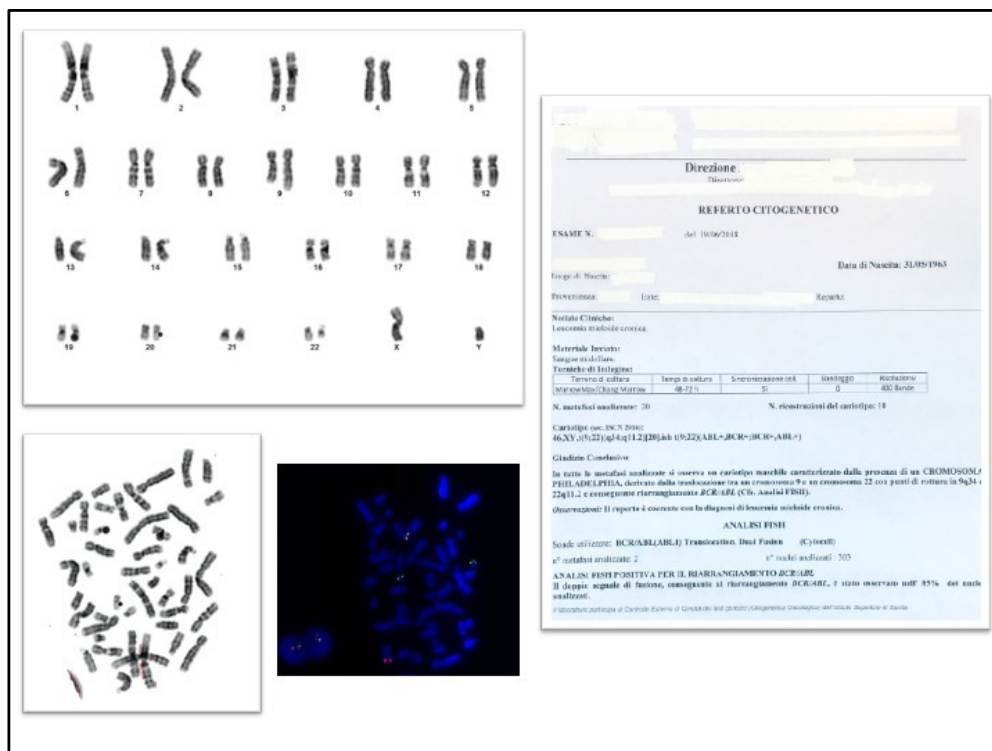
#### Osservazioni e raccomandazioni

- ✓ Si raccomanda di refertare l'analisi nei tempi previsti dalle raccomandazioni delle Linee Guida ECA "Guidelines and Quality Assurance for Acquired Cytogenetics 2013"
  - ✓ E' opportuno utilizzare nella stesura del referto un linguaggio appropriato e comprensibile
  - ✓ E' responsabilità del citogenetista riportare l'interpretazione del risultato citogenetico, come indicato nelle Linee Guida ECA "Guidelines and Quality Assurance for Acquired Cytogenetics 2013" (pag 18).
- In particolare si evidenzia la necessità di riportare:
- a) la correlazione di ogni anomalia riscontrata con l'indicazione all'indagine o possibili altre patologie e con la prognosi, se adeguatamente sostenuta in letteratura
  - b) la descrizione della patologia secondo la classificazione WHO 2017
  - c) la richiesta di analisi FISH/altri esami aggiuntivi quando necessari
  - d) la descrizione dei geni significativi coinvolti in riarrangiamenti ricorrenti
  - e) l'assenza di riferimento alla prognosi se non è sostenuta da pubblicazioni/trials.
- ✓ Si raccomanda di segnalare sul referto le alterazioni riscontrate che identificano specifiche patologie (ad es. "sindrome 5q-").
  - ✓ E' necessario riportare sul referto l'indicazione all'indagine e la data di nascita del paziente per una migliore valutazione dell'interpretazione
  - ✓ E' necessario segnalare sul referto l'eventuale incompletezza e/o i limiti delle tecniche utilizzate per l'analisi e la richiesta di esami aggiuntivi, qualora necessari per un approfondimento e un corretto inquadramento diagnostico.
  - ✓ Sulla base dell'indicazione all'indagine si raccomanda di prestare attenzione ai tempi di coltura, fondamentali per selezionare la popolazione cellulare adeguata e, quando necessario, di utilizzare opportuni fattori di crescita, nel caso in cui il campione arrivi con un sospetto diagnostico non corretto e il laboratorio ne venga a conoscenza in un secondo momento è opportuno segnalare sul referto la possibile inattendibilità del risultato dell'analisi.
  - ✓ Il risultato citogenetico riportato nella formula ISCN deve essere descritto in maniera completa, in particolare vanno riportati: i) numero di cromosomi, ii) sesso (opzionale)22, iii) il tipo di riarrangiamento/i ritrovato/i, iv) braccia, bande e punti di rottura coinvolti nei riarrangiamenti.
  - ✓ Si raccomanda di utilizzare correttamente la versione aggiornata della nomenclatura internazionale ISCN (ISCN 2016)

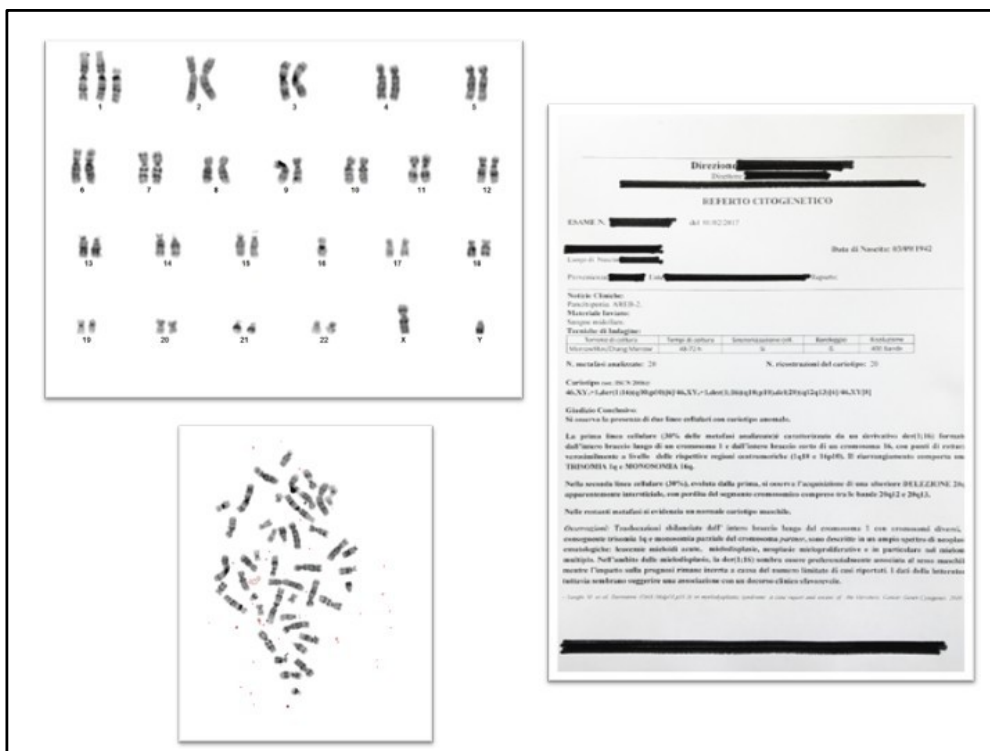


Sono considerati riferimenti imprescindibili per il laboratorio di Citogenetica Oncologica: le linee guida europee («General Guidelines and Quality Assurance for Cytogenetics» e «Guidelines and Quality Assurance for Acquired Cytogenetics»), il Sistema Internazionale per la Nomenclatura nella Citogenomica Umana nella versione più aggiornata (ISCN 2016), e il

«WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues» (Revised 4th Edition).



Esempio di immagini cariotipo, metafase, analisi FISH e referto anonimizzato inviato al CEQ.



Esempio di immagini cariotipo, metafase, analisi FISH e referto anonimizzato inviato al CEQ.

| <b>Criteri di valutazione</b>                                         |                                        |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|
| <b>CEQ citogenetica-<br/>Valutazione</b>                              | <b>Citogenetica<br/>costituzionale</b> | <b>Citogenetica<br/>oncologica</b> |
| <b>IMMAGINI</b>                                                       |                                        |                                    |
| Qualità del bandeggio                                                 | max score 3                            | Only comment                       |
| <b>DIAGNOSI CITOGENETICA</b>                                          |                                        |                                    |
| Analisi/ricostruzione dei cariotipi                                   | max score 4                            | max score 4                        |
| Completezza/appropriatezza<br>dell'analisi                            | max score 2                            | max score 2                        |
| Descrizione scritta dell'analisi<br>(nomenclatura ISCN e descrizione) | max score 3                            | max score 2                        |
| Interpretazione                                                       | max score 3                            | max score 3                        |
| Completezza/adeguatezza referto                                       | max score 1                            | max score 1                        |
| Tempi di refertazione                                                 | max score 0,5                          | max score 0,5                      |

Schema che rappresenta i criteri di valutazione applicati dall'ISS.

## Performance insufficiente

### • Citogenetica oncologica

**Performance insufficiente quando-in uno e entrambi i casi- si verifica una delle seguenti situazioni:**

- Qualità del bandeggio inadeguata
- Analisi non corretta
- Analisi non appropriata
- Errori gravi nella nomenclatura ISCN
- descrizione del risultato assente, errata, non valutabile
- Interpretazione non corretta o assente
- Il referto contiene informazioni incongruenti e/o manca di informazioni essenziali
- Il punteggio in uno o entrambi i casi è <6

### • Citogenetica costituzionale

**Performance insufficiente quando-in uno e entrambi i casi- si verifica una delle seguenti situazioni:**

- Qualità del bandeggio inadeguata

Casi in cui il giudizio finale è insufficiente.


**ISTITUTO PIEMONTE DI SANITÀ**  
ISTITUTO PIEMONTE DI SANITÀ  
Centro Nazionale Tumori Piemonte

Via B. Reale, 100 - 10121 - TORINO  
 Tel. 011/249.1111 - Fax 011/249.1112  
 info@ips.it

**Report CEQ Citogenetica Oncologica**  
 Mod.01 - Referenze sul fondo con punteggio medio: 11,25/15

| PUNTEGGIO DEL 2017/15                             |                                       |                                   |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Diagnosi citogenetica                             | Punteggio: 3                          | Qualità del preparato biotecnico  |
| Indirizzo citogenetico/clinico/terapeutico        | 3 Corretto e coerente con la diagnosi |                                   |
| Validazione Analisi                               | Punteggio: 4                          |                                   |
| Appropriata analisi/decisione e risultati         |                                       |                                   |
| Completezza/accuratezza analisi                   | 2 scale complete/appropriate          |                                   |
| Formule Citogenetiche                             | 3 Corrette                            |                                   |
| Decisione scritta                                 | 3 Adeguata                            |                                   |
| Interpretazione del risultato corretta e completa | Punteggio: 3,5                        |                                   |
| CS interpretazione completa e corretta            | 15                                    |                                   |
| Validazione Referenziale                          | Punteggio: 3                          |                                   |
| Completezza referto                               | 2 Adeguata                            | non da formula CSN, ma da formula |
| Tempo di elaborazione                             | 3 Tempo medio                         |                                   |

| PUNTEGGIO DEL 2016/15                             |                                       |                                  |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| Diagnosi citogenetica                             | Punteggio: 3                          | qualità del preparato biotecnico |
| Indirizzo citogenetico/clinico/terapeutico        | 3 Corretto e coerente con la diagnosi |                                  |
| Validazione Analisi                               | Punteggio: 4                          |                                  |
| Appropriata analisi/decisione e risultati         |                                       |                                  |
| Completezza/accuratezza analisi                   | 2 scale complete/appropriate          |                                  |
| Formule Citogenetiche                             | 3 Corrette                            |                                  |
| Decisione scritta                                 | 3 Adeguata                            |                                  |
| Interpretazione del risultato corretta e completa | Punteggio: 3,5                        |                                  |
| CS interpretazione completa e corretta            | 15                                    |                                  |
| Validazione Referenziale                          | Punteggio: 3,5                        |                                  |
| Completezza referto                               | 2 Adeguata                            |                                  |
| Tempo di elaborazione                             | CS Tempo medio                        |                                  |

Il presente Report è stato elaborato da:  
 Dott.ssa Anna Maria Pignatelli


**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**  
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ  
Centro Nazionale Tumori

Viale Regina Elena, 299  
 00161 - ROMA  
 Tel. 06/4990.2325 - Fax 06/4990.2382  
 info@iss.it

**Controllo Esterno di Qualità in Citogenetica**  
**XIV turno - 2018**  
**Citogenetica Oncoematologica**

Il Controllo Esterno di Qualità in Citogenetica Oncoematologica del 2018 si è basato su una scheda retrospettiva. I laboratori hanno inviato all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) le immagini e i referti di due casi precedentemente analizzati, in particolare, sono stati richiesti il primo e l'ultimo caso, con cariotipo alterato, accettati nel periodo Febbraio/Maggio 2018.

Valutazione

La valutazione è stata svolta secondo le Linee Guida ECA "Guidelines on Quality Assurance for Cytogenetics 2017" e prendendo in considerazione: a) identificazione dei cariotipi/varianti; b) completezza/accuratezza dell'analisi; c) decisione del risultato (formula CSN e decisione scritta); d) interpretazione; e) completezza/accuratezza della refertazione; f) tempo di refertazione.

I criteri di valutazione ed i punteggi assegnati sono riportati nel sito del CNMR all'indirizzo: <http://www.cnmr.it/it/qualita/pagine/1541-1542-1543-1544>

Sono state definite due categorie di performance: **sufficiente** e **insufficiente**.

La performance di un laboratorio è valutata come **insufficiente** se, anche solo in uno dei due casi inviati per la valutazione, si verifica una delle seguenti condizioni:

- la qualità del biotipo è insufficiente/insufficiente e non è possibile ricostruire correttamente il cariotipo;
- vi sono più di due errori di ricostruzione cariotipica;
- l'analisi è errata;
- la nomenclatura CSN utilizzata per la formula citogenetica (convenzionale e FISH) è assente o errata poiché porta ad una interpretazione non corretta del risultato;

La performance è valutata come **sufficiente** se:

- la completezza/accuratezza dell'analisi è adeguata e non valutabile;
- la decisione del risultato è assente o errata;
- l'interpretazione è assente o errata;
- il referto contiene informazioni incomplete/errate o/o manca di informazioni essenziali (ad es. cariotipo allegato al referto non congruente con la diagnosi riportata e le immagini inviate al ISS);
- il punteggio ottenuto è inferiore a 3/11,5.

Esempio di Report finale inviato al laboratorio partecipante, dove è indicato il punteggio per ogni singola valutazione e il punteggio globale.

### Risultati

Per il CEQ in Citogenetica Oncoematologica 2018 hanno partecipato e inviato i dati 24 laboratori e sono stati valutati 48 casi.

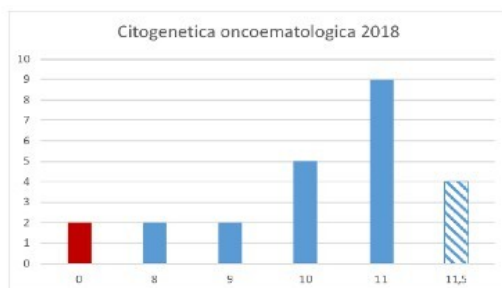


Fig 1. Nel grafico sono riportati i valori medi di performance ottenuti dai laboratori partecipanti al CEQ 2018. In rosso i laboratori con giudizio di performance insufficiente, in azzurro i laboratori con performance sufficiente, la colonna tratteggiata indica i laboratori con punteggio massimo

La performance di 22 laboratori è stata valutata come sufficiente.

Due laboratori hanno ricevuto il giudizio di performance insufficiente; in uno è stata riportata un'interpretazione del risultato errata; l'altro laboratorio ha avuto un giudizio di performance insufficiente per interpretazione assente.

Insieme al *Report* con il giudizio di *performance* del laboratorio, è inviata una lettera in cui vengono riportati i risultati del CEQ annuale con l'individuazione delle criticità più frequenti e un grafico con la rappresentazione dei valori di *performance* dei laboratori partecipanti.