

## INFORMATIVA E CONSENSO INFORMATO ALL'ESAME **BREASTSCREEN**<sup>®</sup>

### Il test **BreastScreen**<sup>®</sup>

**BreastScreen**<sup>®</sup> è un test diagnostico, sviluppato da GENOMA Group, che permette di eseguire un'analisi genetica multipla **per valutare la predisposizione allo sviluppo del tumore della mammella del tumore ovarico**. Il test, quindi, permette di identificare le pazienti a rischio di insorgenza delle suddette neoplasie attraverso l'analisi del loro DNA.

### Per chi è indicato il test **BreastScreen**<sup>®</sup>?

Il test di predisposizione genetica è indirizzato a quelle persone che ad una approfondita anamnesi familiare risultano con elevata e specifica incidenza di malattie neoplastiche nelle generazioni precedenti, e pertanto ad elevato rischio di essere portatori di mutazione germinale.

Si può sospettare una forma ereditaria di neoplasia quando in una famiglia vi sono:

- diversi soggetti affetti dallo stesso tipo di tumore o tumori correlati,
- soggetti affetti da tumori multipli,
- tumori insorti in età giovanile.

In particolare:

- Tumore al seno diagnosticato d 45 anni (specialmente se diagnosticato d 35 anni);
- Tumori mammari primari nella stessa paziente;
- Tumori al seno bilaterali;
- Tumori mammari in soggetti di sesso maschile (a qualsiasi età di insorgenza);
- Riscontro di casi di tumore ovarico in famiglia;
- Tumore mammario ed ovarico diagnosticato nella medesima paziente;
- Tre o più casi in famiglia di tumore alla mammella, tumore ovarico e/o pancreatico;
- Più membri della famiglia (sullo stesso lato) con tumore mammario o altri tipi di tumore.
- Comparsa in più componenti della famiglia appartenenti a diverse generazioni.
- Una mutazione nota in famiglia in uno dei geni associati alla predisposizione ai tumori mammari / ovarici.

Il genetista, con il consenso informato della persona, deciderà se è indicato procedere con il test diagnostico di mutazione del DNA.

### Quali sono i benefici del test **BreastScreen**<sup>®</sup>?

La possibilità di individuare i soggetti a rischio di sviluppare una neoplasia rappresenta oggi il miglior metodo per giungere ad una diagnosi precoce del tumore e quindi per ridurre la mortalità in tale patologia.

I membri di famiglie ad alto rischio ereditario, ed in particolare chi è stato interessato direttamente da una neoplasia, può richiedere una consulenza genetica e discutere con il genetista circa la propria situazione clinico-genetica. Tale valutazione potrà promuovere il test genetico per accertare se il paziente è portatore di una mutazione che predispone allo sviluppo di un tumore specifico.

In caso di positività del test l'accertamento potrà essere esteso ai familiari del paziente, al fine di individuare i soggetti a rischio.

L'informazione ottenuta dal test genetico può apportare notevoli **benefici**, quali:

- L'identificazione dei membri di una famiglia che sono ad **alto rischio di sviluppare il tumore**;
- L'organizzazione di un adeguato **programma di controllo medico** riservato ai soggetti ad alto rischio, in maniera tale da facilitare la diagnosi precoce all'insorgenza del tumore;
- La conoscenza della possibilità di **trasmissione delle mutazioni geniche** alla progenie e l'individuazione dei soggetti figli, con mutazioni geniche germinali, ad alto rischio;
- La valutazione di eventuali indicazioni a terapie di **profilassi preventiva**.

### Come viene effettuato il test **BreastScreen**<sup>®</sup>?

Il test viene eseguito mediante il prelievo di un campione ematico. Tramite un'analisi complessa di laboratorio, il DNA viene isolato dalle cellule nucleate ed **amplificato mediante tecnica PCR**. Successivamente, attraverso un processo tecnologico avanzato di **sequenziamento massivo parallelo (MPS)**, che impiega tecniche di **Next Generation Sequencing (NGS)** utilizzando sequenziatori **ILLUMINA**, si sequenziano completamente, ad elevata profondità di lettura, **13 geni** (esoni e regioni introniche adiacenti,  $\pm 5$  nucleotidi)(Tabella 1) coinvolti nella maggior parte dei casi di predisposizione ereditaria allo sviluppo del tumore della mammella e del tumore ovarico:

- **BRCA1**
- **BRCA2**
- **CHEK2**
- **BRIP1**
- **BARD1**
- **CDH1**
- **TP53**
- **PTEN**
- **RAD51C**
- **MRE11A**
- **NBN**
- **ATM**
- **PALB2**

Le sequenze geniche ottenute vengono analizzate attraverso un'**avanzata analisi bioinformatica**, per determinare la presenza di eventuali mutazioni nei geni in esame.

### Risultati ottenibili con il test **BreastScreen**<sup>®</sup>

**“POSITIVO” – Presenza di una o più mutazioni:** indica che il test ha rilevato una o più mutazioni a livello di uno (o più) geni responsabile della predisposizione ereditaria allo sviluppo del tumore della mammella e del tumore ovarico, cioè presentano una copia del gene mutata. Il nostro genetista, in sede di consulenza genetica, spiegherà in maniera dettagliata il significato del risultato del test, fornendo una stima in termini probabilistici riguardo il rischio di sviluppare il tumore specifico, associato a quel tipo di mutazione riscontrata in un particolare gene.

Un risultato positivo non significa che il paziente ai cui è stata riscontrata una mutazione svilupperanno necessariamente il tumore, ma solamente che quel paziente ha una **predisposizione a sviluppare il tumore**, cioè possiede un **rischio maggiore** rispetto ad una persona che non presenta la specifica mutazione. Infatti, non tutte le persone che sono portatrici di mutazione sviluppano la patologia neoplastica; sebbene queste mutazioni aumentano notevolmente il rischio di insorgenza del tumore, questo non si sviluppa finché la copia normale del gene corrispondente non viene soggetta a mutazione nel corso della vita.

Poiché ciascuna persona eredita due copie dello stesso gene, deve incorrere un evento mutazionale in ciascuna copia per sopprimere la funzione di quel gene; l'acquisizione di una nuova mutazione può quindi provocare direttamente l'insorgenza del tumore. L'identificazione di una mutazione predisponente permette di stabilire un protocollo di controlli clinici ravvicinati e di valutare l'opportunità di interventi preventivi. Permette inoltre di estendere l'esame ad altri familiari a rischio che desiderino eseguirlo. In questi ultimi l'analisi ha valore di test predittivo, perché consente di distinguere, all'interno di queste famiglie, i soggetti portatori della mutazione dai non portatori, identificando con precisione gli

individui che presentano un elevato rischio di tumore e coloro il cui rischio è paragonabile a quello della popolazione generale. In questo modo, i primi potranno essere avviati in maniera mirata a specifici programmi di sorveglianza, al fine di una diagnosi precoce, o di profilassi, mentre i secondi potranno essere indirizzati ai controlli previsti per la popolazione generale.

Le mutazioni riscontrabili tramite il test **BreastScreen**<sup>®</sup> possono rientrare nelle seguenti categorie prognostiche:

- **con significato patologico noto;**
- **con significato benigno** in quanto sono riscontrabili in individui normali e sono prive di significato patologico;
- **con significato incerto** in quanto non ancora note o caratterizzate dalla comunità medico-scientifica. In questo caso possono essere necessari ulteriori indagini per chiarire il significato della variante.

**“NEGATIVO” - Assenza di mutazioni:** indica che il test non ha rilevato la presenza di mutazioni nei geni esaminati. Tuttavia è importante sottolineare che un risultato negativo non significa che il paziente ha rischio zero di sviluppare un tumore; queste persone possiedono lo stesso rischio di tumore riportato per la popolazione generale, ciò perché la maggior parte di questo genere di tumori si estrinseca in forma sporadica.

### Parametri utilizzati per la refertazione delle varianti genetiche

L'analisi è mirata esclusivamente ai geni elencati in Tabella 1. Verranno refertate solo le mutazioni classificate come a significato patogenetico noto o con significato incerto, sulla base dei dati della letteratura scientifica e la classificazione presente nel database di riferimento Human Gene Mutation Database (HGMD), aggiornato alla data del prelievo. Inoltre, seguendo le indicazioni dell'American College of Medical Genetics (ACMG), sono state considerate come patogenetiche o presunte patogenetiche solo le mutazioni con un valore di Minor Allele Frequency (MAF) <5% (1000 Genomes Project), riferibile come la frequenza di ricorrenza dell'allele meno comune all'interno della popolazione.

### Target Coverage

Si intende per *Target Coverage*, il numero medio di letture (*reads*) ottenute dal sequenziamento per ciascuna base nucleotidica costituente il gene. Le varianti con una profondità di lettura (numero di reads) inferiore a 30X non vengono evidenziate dall'algoritmo di analisi bioinformatica.

### Accuratezza del test **BreastScreen**<sup>®</sup>

Le tecniche attuali di sequenziamento del DNA producono risultati con un'accuratezza superiore al 99%. Benché questo test sia molto accurato bisogna sempre considerare i limiti dell'esame, di seguito descritti.

### Limiti del test **BreastScreen**<sup>®</sup>

Questo esame valuta solo i geni elencati in Tabella 1, e non è in grado di evidenziare:

- mutazioni localizzate nelle regioni introniche oltre  $\pm 5$  nucleotidi dai breakpoints;
- delezioni, inversioni o duplicazioni maggiori di 20 bp;
- mosaicismi della linea germinale (cioè mutazioni presenti solo nei gameti).

Un risultato **“NEGATIVO” - Assenza di mutazioni** per i geni investigati non esclude la possibilità di essere portatori di una mutazione localizzata in una regione del genoma non investigata dall'esame.

E' possibile che alcune zone del proprio DNA non possano essere sequenziate o che abbiano una copertura inferiore ai limiti fissati dagli esperti di GENOMA Group per garantire un'analisi accurata delle varianti. Queste regioni non saranno quindi comprese nell'analisi qualora non superino gli standard qualitativi richiesti.

In alcuni casi, il risultato di un'analisi genomica può rivelare una variante o mutazione del DNA con un significato clinico non certo o determinabile in base alle attuali conoscenze medico-scientifiche.

L'interpretazione delle varianti genetiche si basa sulle più recenti conoscenze disponibili al momento dell'analisi. Tale interpretazione potrebbe cambiare in futuro con l'acquisizione di nuove informazioni scientifiche e mediche sulla struttura del genoma ed influire sulla valutazione stessa delle varianti.

Alcune patologie possono essere causate o regolate da più di una variante nel suo DNA in uno o più geni. Alcune di queste varianti possono non essere ancora state identificate o validate dalla comunità scientifica e quindi non essere riportate come patogenetiche al momento dell'analisi.

Limite intrinseco della metodologia NGS utilizzata è la mancanza di uniformità di *coverage* per ciascuna regione genica analizzata. Tale limite si traduce nella possibilità, insita nelle metodiche NGS, che specifiche mutazioni dei geni selezionati potrebbero non essere state rilevate dal test.

### Consulenza Genetica

Il nostro centro offre gratuitamente il servizio di consulenza genetica, sia pre-test che post test, al fine spiegare ai pazienti le finalità del test, i risultati ottenibili, ed i risultati emersi al completamento dell'esame, in particolar modo nei casi di riscontro di mutazioni a carattere patologico o incerto.

### Tempi di attesa per i risultati

I tempi stimati di refertazione sono di circa 30 giorni lavorativi. Tali termini, tuttavia, non sono perentori e potrebbero prolungarsi in caso di ripetizioni dell'esame, risultati non ottimali, approfondimenti del test o dubbi interpretativi.

### Privacy

Tutti i vostri dati verranno trattati con estrema riservatezza e secondo le vigenti leggi sulla Privacy (Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n° 196). I risultati dei test saranno comunicati solo agli operatori sanitari coinvolti nell'espletamento del test o al genetista (ove necessario). Inoltre, i risultati del test possono essere rilasciati a chi, per legge, può avere accesso ad essi.

### Conservazioni dei campioni

I campioni biologici sono identificati con codice a barre e ID numerico, quindi nessun dato identificativo viene associato alla provetta. E' quindi impossibile che chiunque possa risalire ai dati personali. In ogni caso, trascorsi 60 giorni dall'emissione del referto i campioni biologici saranno smaltiti secondo la normativa vigente.

**CONSENSO INFORMATO PER L'ESECUZIONE DELL'ESAME BREASTSCREEN<sup>®</sup>**

Il/La sottoscritto/a \_\_\_\_\_

Data di nascita \_\_\_\_\_ Luogo di nascita \_\_\_\_\_

Residente a \_\_\_\_\_ Via \_\_\_\_\_

Documento di Identità: \_\_\_\_\_ Nr. \_\_\_\_\_

Rilasciato il \_\_\_\_\_ da \_\_\_\_\_

Codice Fiscale: \_\_\_\_\_

Recapiti: Telefono: \_\_\_\_\_ e-mail: \_\_\_\_\_

**DICHIARA**

di aver ricevuto, nel corso del colloquio con il/la Dottore/Dottoressa \_\_\_\_\_ avvenuto in data \_\_\_\_\_, dettagliate informazioni sull'analisi genetica che mi accingo ad eseguire, di aver compreso e valutato tutti gli aspetti inerenti l'esame, come sopra riportati. Ho letto la presente informativa e consenso informato nella sua totalità, che mi è stato spiegato in ogni sua parte, ed ho compreso completamente il contenuto. Ho avuto inoltre modo di porre tutte le domande che ho ritenuto opportune ed ho ricevuto risposte che considero esaurienti. In particolare:

- mi è stato spiegato lo scopo del test ed i relativi limiti, discutendo sui possibili rischi e benefici del test;
- ho compreso che l'esito del test genetico può comportare conseguenze mediche e psicologiche, per me e la mia famiglia;
- ho compreso il significato di possibili risultati del test (anche inattesi);
- nel caso in cui il risultato richieda chiarimenti ulteriori rispetto a quanto detto in sede verrà convocata in consulenza genetica per la consegna del referto;
- sono stata informata delle persone che avranno accesso al campione biologico ed all'esito del test;
- di poter revocare il consenso in qualsiasi momento, mediante la firma del relativo atto di revoca.

Pertanto:

**ACCONSENTE**

al prelievo ematico per l'esecuzione dell'analisi **BreastScreen<sup>®</sup>**, accettandone la tempistica stimata di refertazione con termini non perentori, i relativi rischi di errore ed i limiti intrinseci al test.

**Inoltre:**

Acconsente  NON Acconsente ad essere informata circa i risultati dell'analisi;

Acconsente  NON Acconsente A rendere partecipe dei risultati il Dott. \_\_\_\_\_

Acconsente  NON Acconsente che il materiale biologico possa essere utilizzato in futuro, nel rispetto della normativa vigente in materia di protezione dei dati personali, per ulteriori indagini a fini diagnostici per la patologia in esame presso il centro che esegue le analisi;

Acconsente  NON Acconsente che il materiale biologico possa essere utilizzato in futuro, nel rispetto della normativa vigente in materia di protezione dei dati personali, per ulteriori indagini a fini diagnostici per la patologia in esame presso altri centri, anche fuori dall'Unione Europea;

Acconsente  NON Acconsente ad essere informata circa i risultati delle ulteriori indagini a fini diagnostici effettuate per la patologia in esame;

Acconsente  NON Acconsente Ad essere informata dei risultati delle analisi anche in relazione a notizie inattese, che possono avere un beneficio in termini di terapia, prevenzione o consapevolezza delle scelte riproduttive;

Acconsente  NON Acconsente che il materiale biologico possa essere eventualmente utilizzato, nel rispetto della normativa vi-gente in materia di protezione dei dati personali, per scopi di ricerca;

Acconsente  NON Acconsente ad essere informata circa i risultati della ricerca.

### DICHIARA

inoltre di aver avuto la possibilità di usufruire del servizio di consulenza genetica prima della firma del presente consenso informato, che ho

**Accettato** /  **Rifiutato**

Ai sensi dell'art.13 del D.lgs n.196 del 30 giugno 2003

**Autorizza**  **Non autorizza**

Il laboratorio GENOMA Group srl al trattamento dei propri dati personali e sensibili, per le finalità e con le modalità descritte nell'informativa (tale consenso sarà considerato valido per ogni ulteriore accesso sino ad eventuale revoca o rettifica da parte dell'interessato). Inoltre la sottoscritta presta il consenso al trattamento dei propri dati analitici, nel rispetto dell'anonimato, per eventuale utilizzo a scopo di ricerca e/o statistico.

**Autorizza**, inoltre, a fornire notizie relative al proprio stato di salute a:

Nessuno  Familiari (nome e cognome) \_\_\_\_\_

Medico (nome e cognome) \_\_\_\_\_

Il/La sottoscritto/a dichiara che quanto sopra corrisponde a verità e si impegna a comunicare tempestivamente ogni eventuale cambiamento di opinione in merito.

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Firma della paziente  
\_\_\_\_\_

**Il Medico che ha raccolto il consenso (nome e cognome)** \_\_\_\_\_

**Tel.** \_\_\_\_\_ **E-Mail** \_\_\_\_\_

**Firma e timbro del medico che ha raccolto il consenso:** \_\_\_\_\_

### REVOCA DEL CONSENSO

La sottoscritta \_\_\_\_\_ In data \_\_\_\_\_

Dichiara di voler **REVOCARE il consenso** precedentemente fornito e di essere pertanto a conoscenza delle possibili conseguenze derivanti dalla mia revoca.

Firma dell'interessata \_\_\_\_\_

Timbro e Firma del Medico \_\_\_\_\_