

CONSENSO ALL'ANALISI DEL PANNELLO GENETICO COLOR ASSOCIATO AL CANCRO EREDITARIO

Gentilissimo/a Signore/a,

in questa informativa troverà alcune informazioni sugli aspetti clinici, sull'analisi del pannello genetico, denominato COLOR TEST, associato ad un aumento del rischio di sviluppare un tumore ereditario.

Aspetti genetici

Il 10-15% dei tumori è dovuto ad una mutazione del DNA trasmessa dai genitori ai propri figli. COLOR TEST esamina trenta geni del tuo DNA per verificare la presenza di una mutazione che aumenta il rischio di cancro ereditario al seno, ovaio, utero, colon-retto, pancreas, stomaco, prostata e melanoma. Sapere di aver ereditato una mutazione genetica può essere un'informazione utile sia per te che per i tuoi famigliari ai fini della prevenzione e della diagnosi precoce del cancro. I geni analizzati sono i seguenti: *APC, ATM, BAP1, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A(p14ARF), CDKN2A(p16INK4a), CHEK2, EPCAM, GREM1, MITF, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53.*

Dall'analisi molecolare possono essere ottenuti risultati diversi. Le varianti genetiche prive di significato clinico (benigne) non vengono riportate nel referto. Le mutazioni patogenetiche e verosimilmente patogenetiche, cioè associate ad un aumento del rischio di cancro ereditario, vengono segnalate. Un risultato "positivo" ovvero presenza di una mutazione patogenetica o verosimilmente patogenetica non significa necessariamente che lei abbia quella malattia o che la svilupperà durante la sua vita. Se lei riceve un risultato positivo, dovrebbe consultare il suo medico o un consulente genetista per discutere i risultati del test. Il test "negativo" significa che non sono state individuate mutazioni associate ad un aumentato rischio di cancro, tuttavia, ciò non elimina il rischio di sviluppare un tumore, in quanto la maggior parte dei tumori sono sporadici e multifattoriali. Il COLOR test non è un test diagnostico, ma di predisposizione ereditaria all'insorgenza di un tumore. Il COLOR test può anche identificare la presenza di varianti di significato incerto (VUS), che vengono segnalate nel referto, in quanto la loro associazione con l'aumento del rischio di malattia non è del tutto chiara. La classificazione di una mutazione come patogenetica, verosimilmente patogenetica o VUS è quella riportata nei principali database scientifici ed è aggiornata al momento della conclusione dell'analisi molecolare e redazione del referto. Questo test è stato sviluppato e la sua performance è stata determinata da Color Genomics, un laboratorio clinico accreditato dal Collegio dei Patologi Americani (CAP) e certificato nell'ambito dei CLIA (CLIA) per eseguire test di alta complessità (CAP # 8975161 - CLIA # 05D2081492).

Limiti del test

Il COLOR TEST, mediante tecnologia NGS (Next Generation Sequencing), rileva le singole sostituzioni nucleotidiche (SNV), piccole inserzioni e delezioni (indels) nelle regioni codificanti e fiancheggianti gli esoni (+/- 20 bp) e nelle regioni di splicing note nei 30 geni che costituiscono il pannello genetico Color. Inoltre, vengono riportate variazioni di numero di copie (CNV), grandi inserzioni e inversioni che includono più esoni. Per i geni *CDK4, MITF, POLD1, POLE* il rischio aumentato di cancro è associato a specifiche regioni genomiche, perciò non viene analizzata l'intera regione codificante ma solo le seguenti regioni: *CDK4* –

CONSENSO ALL'ANALISI DEL PANNELLO GENETICO COLOR ASSOCIATO AL CANCRO EREDITARIO

chr12:g58145429-58145431 (codone 24), *MITF* – chr3:g70014091 (inclusa la mutazione c.952G>A), *POLD1*- chr19:g50909713 (inclusa la mutazione c.1433G>A) e *POLE* – chr12:g133250250 (inclusa la mutazione c.1270C>G). Per il gene *EPCAM* sono riportate sono grandi delezioni e duplicazioni che includono l'estremità 3' poiché esse sono le uniche varianti conosciute in grado di silenziare il gene *MSH2* e perciò associate ad un aumentato rischio di cancro. *GREM1* è analizzato solo a livello della regione regolatoria a monte del gene. Questo test non è stato progettato per rilevare aneuploidie cromosomiche o riarrangiamenti complessi come le traslocazioni; può non rilevare il mosaicismo. La sensibilità nel rilevare delezioni e duplicazioni di 40-250 bp, così come le delezioni/duplicazioni che non si sovrappongono per più di 250bp della contigua sequenza codificante, può essere ridotta. La presenza di una grossa inserzione può interferire con la chimica utilizzata per identificare i geni di interesse, e potrebbe ridurre la sensibilità di rilevazione. Inoltre, la sequenza e l'identità di una grossa inserzione potrebbero non essere completamente identificate. Le inversioni contenenti almeno un esone verranno rilevate solo se i punti di rottura sono coperti dal test Color. La sensibilità per la rilevazione di varianti in regioni povere/ricche di GC, e/o in vicinanza di omopolimeri o di semplici sequenze ripetute può essere ridotta. Varianti patogenetiche e verosimilmente patogenetiche sono confermate utilizzando una tecnologia alternativa (sequenziamento Sanger, aCGH o MLPA) in conformità ai protocolli interni di Color e alle linee guida ACMG (American College of Medical Genetics). Per SNV e indels un modello matematico viene utilizzato per identificare le varianti con confidenza elevata e bassa. Le varianti con bassa confidenza e varianti strutturali (CNV, inserzioni e inversioni) vengono confermate utilizzando una tecnologia alternativa. Varianti clinicamente attive con alta confidenza che sono state confermate in modo indipendente almeno tre volte non saranno sottoposte ad ulteriori analisi. VUS con alta confidenza vengono riportate senza conferma ulteriore.

Il Test mostra solo i risultati relativi ai geni presenti nel pannello. È importante comprendere che nei geni analizzati ci possono essere varianti che la tecnologia attuale non è in grado di rilevare. Inoltre, possono esserci geni associati al cancro ereditario la cui associazione clinica non è ancora definitivamente stabilita. In casi molto rari, come neoplasie ematologiche, trapianto di midollo osseo allogenico, o recente trasfusione di sangue (entro 7 giorni dal test), i risultati dell'analisi del DNA possono essere complicati da mutazioni somatiche dei donatori. La qualità del DNA può essere influenzata se il paziente si è sottoposto a chemioterapia negli ultimi 120 giorni.

A causa della complessità dei test genetici, errori di diagnostica, anche se rari, possono verificarsi (a titolo esemplificativo ma non esaustivo la scarsa qualità del campione del DNA e alcune caratteristiche inerenti a regioni specifiche del DNA genomico di un individuo possono limitare l'esattezza dei risultati in tali regioni).

Tempi di risposta

Il risultato dell'analisi è disponibile dopo 20 giorni dall'arrivo del campione nel laboratorio di Color Genomics, tuttavia problemi tecnici legati alle procedure di laboratorio possono ritardare l'analisi e la risposta di qualche giorno.

**CONSENSO
ALL'ANALISI DEL PANNELLO GENETICO COLOR
ASSOCIATO AL CANCRO EREDITARIO**

Tipologia di prelievo

L'analisi molecolare viene eseguita su DNA estratto da campioni di saliva raccolta in apposito flacone.

Conservazione del materiale biologico

Il materiale biologico residuo viene conservato per 60 giorni dalla conclusione dell'analisi.

Letta e compresa l'informativa,

Il/la sottoscritto/a _____ nato/a il ____/____/____

a _____ (Prov ____) residente a _____ (Prov ____)

via _____ n° ____ CAP _____ tel _____

richiede che venga eseguito il **COLOR TEST** e che **vengano comunicati i risultati** relativi:

ai **solli geni BRCA1 e BRCA2** associati ad un aumento del rischio di sviluppare un tumore ereditario a mammella e/o ovaio.

a **tutti i 30 geni** che costituiscono il pannello completo del Color Test, associati ad un aumento del rischio di sviluppare un tumore ereditario a mammella, ovaio, utero, pancreas, stomaco, colon-retto, prostata, melanoma.

E dichiara di essere consapevole dei limiti diagnostici legati alla tecnica.

Data: ____/____/____

Firma del/la paziente/genitore/tutore _____

Nome di chi ha raccolto il consenso _____

Firma di chi ha raccolto il consenso _____

Inoltre,

**CONSENSO
ALL'ANALISI DEL PANNELLO GENETICO COLOR
ASSOCIATO AL CANCRO EREDITARIO**

1) ACCONSENTE NON ACCONSENTE

A che i risultati delle analisi sui campioni biologici siano comunicati a:

Cognome e Nome _____

Cognome e Nome _____

2) ACCONSENTE NON ACCONSENTE

A che i suoi dati anonimizzati ed i relativi risultati genetici siano condivisi con altri centri in attività di collaborazione.

3) ACCONSENTE NON ACCONSENTE

Ad essere informato in merito ad eventuali nuove possibilità diagnostiche derivanti da studi o ricerche.

Data: ____/____/____

Firma del/la paziente/genitore/tutore _____

Nome di chi ha raccolto il consenso _____

Firma di chi ha raccolto il consenso _____

REVOCO il consenso sopra espresso al punto [1], al punto [2], al punto [3].

Data: ____/____/____

Firma del/la paziente/genitore/tutore _____

Firma di chi ha raccolto la revoca _____
