

## INFORMATIVA

### SCOPO DEL TEST

Il test oggetto di questo consenso permette di valutare il rischio nel concepito per trisomie 13,18,21, l'analisi opzionale del sesso fetale, della valutazione del rischio per la monosomia X, triploidia e delle microdelezioni 22q11.2, 1p36, 5p-, 15q11.2 (sia materna che paterna) attraverso l'analisi di varianti specifiche a singolo nucleotide (SNPs) del DNA libero circolante nel plasma materno. Le anomalie dei cromosomi sessuali (XXX, XXY, XYY) vengono segnalate solo se presenti. Il test Panorama può essere eseguito in gravidanze a partire da almeno 9+0 settimane di gestazione, singole (anche ottenute mediante tecniche di fecondazione eterologa) o gemellari con non più di due gemelli.

### PRESTAZIONI E LIMITI DI PANORAMA PRENATAL SCREEN

- Quantifica accuratamente la frazione fetale di ogni campione**, integrandola nell'algoritmo per il calcolo del rischio e la riporta nel referto. La soglia minima è del 2.8% per le aneuploidie e variabile tra il 2.8% e il 7% per le microdelezioni. Nelle gravidanze gemellari monozigotiche la frazione fetale è unica per entrambi i gemelli, mentre in quelle dizigotiche viene riportata individualmente per ognuno dei due gemelli.
- Le performance cliniche prospettiche del test per le gravidanze singole e gemellari monozigotiche sono le seguenti:**

Anomalia Cromosomica	Sensibilità (%) (95%CI)	Specificità (%) (95%CI)	VPP (%)
Trisomia 21 <sup>1-4,10</sup>	99 (97.8-99.9)	>99 (99.7-100)	91
Trisomia 18 <sup>1-4,10</sup>	98.2 (90.4-99.9)	>99 (99.7-100)	93
Trisomia 13 <sup>1-4,10</sup>	>99 (87.2-100)	>99 (99.8-100)	38
Monosomia X <sup>1-4</sup>	94.7 (74.0-99.9)	>99 (99.7-100)	50
47,XXX/XXY/XXY <sup>4</sup>	ND <sup>^</sup>	ND <sup>^</sup>	89
Triploidia <sup>5-6</sup>	>99 (66.4-100)	>99 (99.5-100)	5.3
22q11.2DS7-9 (3Mb)*	90 (55.5-99.7)	>99 (98.6-99.9)	20-52.63*** ***
22q11.2DS7-9 (3Mb+atipiche 0.5-<3Mb)*	83 (ND)	>99 (ND)	
del1p36 <sup>7-8</sup>	>99 (2.5-100)	>99 (2.5-100)	7-17***
del5p (Cri-du-chat) <sup>7-8</sup>	>99 (85.8-100)	>99 (99.1-100)	2-5***
del15q11.2mat (Angelman) <sup>7-8</sup>	95.5 (77.2-99.9)	>99 (99.1-100)	10*** ***
del15q11.2pat (Prader-Willi) <sup>7-8</sup>	93.8 (69.8-99.8)	>99 (99.1-100)	5***
Sesso fetale – Femmina <sup>2,3, 11, 12</sup>	>99.9 (99.4-100)	>99.9 (99.5-100)	NA
Sesso fetale – Maschio <sup>2,3, 11, 12</sup>	>99.9 (99.5-100)	>99.9 (99.4-100)	NA

<sup>1</sup>Nicolaides et al. Prenat Diagn. 2013;33(6):575-9; <sup>2</sup>Pergament et al Obstet Gynecol.2014;124(2 Pt 1):210-8; <sup>3</sup>Ryan et al.Fetal Diagn Ther. 2016;40(3):219-223; <sup>4</sup>Dar et al Am J Obstet Gynecol. 2014;211(5): 527.e1-527.e17; <sup>5</sup>Nicolaides et al. Fetal Diagn Ther. 2014;35(3):212-7; <sup>6</sup>Curnow et al Am J Obstet Gynecol. 2015;212(1):79. e1-9; <sup>7</sup>Wapner et al, Am J Obstet Gynecol. 2015;212(3): 332.e1-9; <sup>8</sup>Martin et al. Clin Genet. 2018 Feb;93(2):293-300.; <sup>9</sup>Norvez et al The European Human Genetics Conference, ESHG.Copenhagen, Denmark. May 27–30, 2017.; <sup>10</sup>SMART study, ACMG 2021, sMFM 2021 – manoscritto in fase di revisione per pubblicazione; <sup>11</sup>Dhamankar et al, Obstet Gynecol. 2020 May;135(5):1198-1206; <sup>12</sup>Norwitz et al, J Clin Med. 2019 Jun 28;8(7):937; **ND**= non disponibile; **NA**= non applicabile.

<sup>^</sup>Vengono refertate solo se le anomalie vengono individuate dal test;

<sup>\*</sup>Le differenze nelle performance sono relative alla aggiunta delle microdelezioni atipiche (0.5-<3Mb), più rare della 3Mb, per le quali le performance sono inferiori;

<sup>\*\*</sup>Negli studi indicati, il VPP si riferisce a gravidanze della popolazione generale (con e senza anomalie ecografiche identificate prima del test); il VPP sale fino al 100% nei casi con anomalie ecografiche;

<sup>\*\*\*</sup>Il valore del VPP dipende dalla percentuale di frazione fetale (FF): per la 22q11.2DS viene indagato solo l'allele paterno a FF≤6.5%; per la del1p36 e del5p viene indagato solo l'allele paterno a FF<7%, per la del15q11.2mat (Angelman) non viene riportato il risultato a FF<7%; per del15q11.2pat (Prader-Willi) non viene riportato il risultato a FF≤2.8%.

Nelle gravidanze gemellari dizigotiche le performance del test per T21,18,13 non sono ancora completamente note.

### 3. Panorama Prenatal Screen presenta i seguenti limiti:

- Gravidanze gemellari (2 feti):** verrà valutata la zigosità che permetterà di determinare se i gemelli sono monozigoti (identici) o dizigoti (non identici). A seconda della zigosità, potranno essere esaminate le seguenti anomalie cromosomiche:
  - Gemelli monozigoti** (identici): si potranno esaminare le stesse anomalie cromosomiche delle gravidanze singole ad esclusione della triploidia e il pannello delle microdelezioni aggiuntive alla 22q11.2DS; se identificate, verranno riportate anche le trisomie dei cromosomi sessuali (XXY, XXX e XYY).
  - Gemelli dizigoti** (non identici): potranno essere indagate solo la Trisomia 21, Trisomia 18 e Trisomia 13.

Il test non valuta il rischio di mosaicismo per le aneuploidie indagate e di altre condizioni diverse da quelle che non sono oggetto dell'indagine prescelta.

- Gravidanze singole ottenute con ovociti da donatrice (eterologhi) o gravidanze singole surrogate:** potranno essere indagate solo le trisomie 21, 18 e 13.
- Gravidanza con gemello evanescente (vanishing twin), gemellare con più di 2 feti (3 o più), gemellare con ovociti donati, gemellare con madre surrogata e gemellare/singola con madre trapiantata/trasfusa:** test non eseguibile.

Schema riepilogativo delle indagini eseguibili in relazione alle caratteristiche della gravidanza:

Indagine	Gravidanze singole (ovociti propri)	Gravidanze gemellari monozigoti (ovociti propri)	Gravidanze gemellari Dizigoti (ovociti propri)	Gravidanze singole da ovociti eterologhi o con madre surrogata	Gravidanze gemellari con 3 o più feti, gemellari con ovociti donati, gemellari con madre surrogata, singola con vanishing twin e con madre trapiantata/trasfusa
Trisomia 21	X	X	X	X	--
Trisomia 18	X	X	X	X	--
Trisomia 13	X	X	X	X	--
Sesso fetale*	X	X°	X°	X	--
Monosomia X	X	X	--	--	--
XXX/XXY/XXY ^	X	X	--	--	--
22q11.2DS	X	X	--	--	--
Triploidia	X	--	--	--	--
Pannello 4 microdelezioni	X	--	--	--	--

X=eseguibile; --non eseguibile; ^indagate ma refertate solo se identificate; \*disponibile per ogni opzione; \*Nelle gravidanze gemellari monozigoti la FF è unica per entrambi; in quelle dizigoti è riportata individualmente per ognuno dei gemelli.

- **Rischio residuo:** Il test non rileva il 100% delle condizioni indagate e non valuta tutte le anomalie genetiche che possono coinvolgere il feto. Le trisomie 21,18,13 rappresentano in media il 50% della patologia cromosomica fetale evidenziabile tramite cariotipo standard associata a conseguenze clinicamente significative; tale percentuale varia al variare dell'età materna. A questa si aggiunge anche un rischio di patologia cromosomica fetale per condizioni rilevabili solo tramite diagnosi prenatale invasiva con microarray che è pari a circa 1/100-1/200 a tutte le età materne. Esiste pertanto un rischio residuo per altre patologie cromosomiche clinicamente significative non indagate dal test che è specifico per ogni gestante e che può essere virtualmente ridotto a zero solo con la diagnosi prenatale invasiva (*Grati et al, Am J Med Genet A 2010; Ferreira, Grati et al, 2016*);
- **Falsi positivi e negativi:** i test su DNA circolante sono basati sulla quantificazione dei frammenti di DNA di origine placentare e materna che circolano liberi da cellule nel sangue della gestante; pertanto, a causa di condizioni biologiche che possono coinvolgere la placenta o la madre, il test può fornire un risultato discordante dalla reale costituzione fetale. Fonti biologiche di discordanza ad oggi note sono: mosaicismi feto-placentari, gemello riassorbito/evanescente, trasfusioni o trapianti materni, anomalie cromosomiche materne, tumori (anche benigni) materni (*Grati et al, Genet Med 2014*). Queste condizioni biologiche giustificano la sensibilità e la specificità del test sempre inferiori al 100% e la raccomandazione a preferire una tipologia di screening non basata su DNA circolante quando tali condizioni sono note prima del test;
- **Gestione dei risultati ad alto rischio:** per le ragioni sopra esposte, in caso di risultato di alto rischio si raccomanda un colloquio con il clinico o genetista medico e la conferma diagnostica del risultato attraverso l'analisi del cariotipo fetale (*Grati et al, Prenatal Diagnosis 2015; Società Italiana di Genetica Umana (SIGU) Documento di indirizzo su NIPT, Luglio 2016; Linee Guida Consiglio Superiore di Sanità, Giugno 2015*); in caso di risultato ad alto rischio per microdelezioni è necessaria l'applicazione del microarray cromosomico in aggiunta al cariotipo fetale; in caso di microarray fetale normale potrebbe essere indicata l'applicazione del microarray su DNA materno a seconda della microdelezione indicata dal test (*SIGU documento di indirizzo sulla 'Conferma diagnostica dopo NIPT con risultato ad alto rischio, non informativo o sesso discordante'*);
- **Quando NON è indicata l'applicazione dello screening su DNA circolante:**
  - In caso di **anomalie ecografiche fetali:** in queste gravidanze è indicata l'esecuzione di una diagnosi prenatale invasiva con l'applicazione di test molecolari supplementari su DNA fetale puro mirati all'identificazione (diagnosi) della causa genetica della anomalia ecografica;
  - Nelle **gestanti** note prima del test per essere **affette dalle condizioni indagate, anche in forma a mosaico;**
  - Nelle coppie in cui uno o entrambi i membri sono portatori accertati di anomalie cromosomiche;
- **Test per microdelezioni 22q11.2, 15q11.2 (PWS e AS):** per la 22q11.2DS il test indaga la microdelezione tipica da 3Mb e, in aggiunta, quelle atipiche (0.5-3Mb) incluse nella regione critica A-D; nell'insieme esse rappresentano circa il 95% delle microdelezioni che causano la sindrome correlata (sindrome 22q11.2DS); la sola microdelezione tipica da 3Mb rappresenta l'85% del totale delle microdelezioni. Per le sindromi Prader-Willi e Angelman (del15q11.2pat e mat), le microdelezioni indagate rappresentano il 70% delle varie alterazioni genetiche causative delle sindromi. Pertanto, in caso di risultato a basso rischio rimane un rischio residuo, seppur estremamente ridotto, che il feto possa comunque essere affetto dalla sindrome indagata;
- **Gravidanze gemellari (2 gemelli):** verrà riportato un unico risultato di rischio per le anomalie cromosomiche indagate. Tale risultato andrà interpretato nel contesto della corionicità/zigosità. Il sesso fetale verrà riportato per ognuno dei due feti nelle gravidanze dizigoti; in quelle monozigoti il risultato del sesso fetale sarà unico per entrambi;
- **Risultati non conclusivi:** il test per aneuploidie e microdelezioni non è conclusivo al primo prelievo nel 1.46% dei casi. In tali casi, il test verrà ripetuto su secondo prelievo senza spese aggiuntive. Dopo secondo prelievo, il tasso di risultati non conclusivi è dello 0.61%. **In caso di risultato non conclusivo (anche parziale) NON verrà rimborsato il costo del test.** Alcune condizioni sono note per essere associate ad una aumentata probabilità di fallimento del test, altre invece sono ancora sconosciute. Tra quelle note vi sono: vanishing twin, peso materno aumentato ( $\geq 70\text{kg}$ ), tumori materni (anche fibromi uterini), alcune malattie autoimmuni materne, anomalie cromosomiche materne, somministrazione di eparina a basso peso molecolare, gravidanze gemellari e da PMA, mosaicismi feto-placentari o combinazioni di questi fattori. Pertanto, in consulenza non sarà sempre possibile fornire una spiegazione circa le cause dell'assenza di risultato.

#### CONCLUSIONI

- Panorama Prenatal Screen è opzionale. Non deve essere considerato un test diagnostico e, pertanto, non è sostitutivo della diagnosi prenatale mediante villocentesi o amniocentesi; il test Panorama costituisce una rivalutazione, molto accurata, del rischio personale per le condizioni oggetto del test con prestazioni e limiti espressi ai punti 1, 2 e 3;
- Panorama Prenatal Screen (Pannello Base e Pannello Base+microdelezione 22q.11.2) è effettuato presso il laboratorio TOMA Advanced Biomedical Assays S.p.A.;;
- Panorama Prenatal Screen (Pannello Esteso: Pannello Base + microdelezioni 22q11.2, e microdelezioni aggiuntive) è effettuato presso il laboratorio Natera (201 Industrial Road, Suite 410, San Carlos, CA 94070; Certificato Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA));
- I tempi di refertazione sono di circa 10 giorni (lavorativi) dall'arrivo del campione;
- Per maggiori informazioni/approfondimenti su quanto qui indicato, potrà rivolgersi al Responsabile della Sezione Specializzata del Laboratorio TomaLab.

Luogo e data \_\_\_\_\_

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

### CONSENSO

La sottoscritta (cognome e nome) \_\_\_\_\_  
 nato/a il \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_  
 residente a \_\_\_\_\_ in via/piazza \_\_\_\_\_ n° \_\_\_\_\_  
 CF \_\_\_\_\_  
 Tel \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

### DICHIARO:

- Di aver ricevuto informazioni circa limiti e vantaggi delle opzioni alternative inerenti alla diagnosi prenatale invasiva tramite amniocentesi e villocentesi e non intende perseguire tale percorso invasivo;
- Di aver ricevuto un'informazione dettagliata e di aver potuto discutere sugli aspetti di Panorama™ Non Invasive Prenatal Screen;
- Di avere compreso le prestazioni del test Panorama ed i suoi limiti;
- Di avere compreso che il test verrà ripetuto gratuitamente solo una seconda volta solo in caso di fallimento dei cromosomi 13,18,21; non verrà ripetuto in caso di fallimento coinvolgente i soli cromosomi sessuali e/o sesso fetale in presenza di un risultato per i cr13,18,21; **in caso di risultato non conclusivo NON verrà rimborsato il costo del test;**
- Di aver compreso che in consulenza non sarà sempre possibile fornire una spiegazione circa le cause cliniche/biologiche dell'eventuale fallimento del test;
- Di avere compreso che il suo ginecologo curante potrebbe essere informato da TOMA circa i risultati del test.

### ACCONSENSO A:

- Utilizzare il mio campione biologico a scopo diagnostico per eseguire l'analisi oggetto del presente consenso, come da informativa/e allegata/e del laboratorio Toma di Busto Arsizio (VA), via F Ferrer 25/27; \_\_\_\_\_ SI ☐ NO ☐
- Trattare i miei dati personali, sensibili, genetici; \_\_\_\_\_ SI ☐ NO ☐
- Rendere partecipe dei risultati delle indagini diagnostiche i seguenti soggetti: \_\_\_\_\_ SI ☐ NO ☐
  - Familiare: \_\_\_\_\_ SI ☐ NO ☐
  - Medico Dr: \_\_\_\_\_ SI ☐ NO ☐
- Di essere informato di eventuali risultati inattesi (se presenti) delle indagini effettuate sul sopraccitato campione biologico che possano avere un beneficio in termini di terapia, prevenzione, o consapevolezza delle scelte riproduttive; \_\_\_\_\_ SI ☐ NO ☐
- Utilizzare il materiale biologico e i miei dati, nel rispetto della normativa vigente in materia di protezione dei dati personali
  - per approfondimenti ai fini diagnostici: \_\_\_\_\_ SI ☐ NO ☐
  - presso altri centri, anche al di fuori della UE: \_\_\_\_\_ SI ☐ NO ☐
- Che il sopraccitato campione biologico venga conservato ed utilizzato, con garanzia della massima riservatezza, per ulteriori accertamenti diagnostici; \_\_\_\_\_ SI ☐ NO ☐
- Che il sopraccitato campione biologico, relative immagini e referti vengano conservati ed utilizzati, con garanzia di massima riservatezza, per studi e ricerche finalizzate alla tutela della collettività in campo medico, biomedico ed epidemiologico, con particolare riferimento a programmi per la verifica della qualità delle prestazioni dei laboratori di analisi cliniche (disposizione di richiesta obbligatoria, quale requisito di accreditamento di Regione Lombardia e conservazione/utilizzo solo previo consenso utenti. Decreto n.1612/2018) \_\_\_\_\_ SI ☐ NO ☐

**Pertanto, in base all'informativa ricevuta, che ritengo completa ed esaustiva, accetto che il materiale biologico prelevato sia utilizzato per l'analisi genetica.**

Luogo e data \_\_\_\_\_

Firma dell'interessato \_\_\_\_\_

Firma e timbro del Medico Specialista che ha raccolto il consenso \_\_\_\_\_

La sottoscritta \_\_\_\_\_

REVOCA il consenso sopra riportato nei punti: \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_